

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ossica 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 ibandronat de sodiu monohidrat 3,375 mg).

1 ml de soluție injectabilă conține acid ibandronic 1 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare seringă preumplută a 3 ml soluție conține sodiu 10,54 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă în seringă preumplută

Soluție limpede, incoloră, fără particule vizibile, cu pH-ul 3,5-4,5.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul osteoporozei la pacientele aflate în postmenopauză, cu risc crescut de fractură (vezi pct. 5.1).

A fost demonstrată reducerea riscului de fracturi vertebrale; eficacitatea în ceea ce privește fracturile de col femural nu a fost stabilită.

4.2 Doze și mod de administrare

Pacientelor tratate cu Ossica trebuie să li se înmâneze prospectul și cardul pentru paciente.

Doze

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

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

În cazul omiterii unei doze, 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 durată optimă a tratamentului cu bifosfonați în osteoporoză. Necesitatea continuării tratamentului trebuie reevaluată periodic, în funcție de beneficiile și riscurile potențiale ale administrării acidului ibandronic, pentru fiecare caz în parte, în special după 5 sau mai mulți ani de utilizare.

Grupe speciale de pacienți

Paciente cu insuficiență renală

Ossica 3 mg soluție injectabilă în seringă preumplută nu este recomandat pacienților cu valoare a creatininemiei peste 200 $\mu\text{mol/l}$ (2,3 mg/dl) sau cu valori ale clearance-ului creatininei (măsurat sau estimat) sub 30 ml/min, din cauza datelor clinice limitate disponibile din studiile care au inclus astfel de pacienți (vezi pct. 4.4 și pct. 5.2).

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată, cu valoare a creatininemiei egală cu sau mai mică de 200 $\mu\text{mol/l}$ (2,3 mg/dl) sau cu valori ale clearance-ului creatininei (măsurat sau estimat) egale cu sau mai mari de 30 ml/min.

Paciente cu insuficiență hepatică

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

Paciente vârstnice (>65 ani)

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

Copii și adolescenți

Nu există utilizare relevantă a acidului ibandronic la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani și nu a fost studiată utilizarea acidului ibandronic la acest grup de pacienți (vezi pct. 5.1 și pct. 5.2).

Mod de administrare

Administrare intravenoasă, în decurs de 15-30 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

Este necesară precauție pentru a nu administra acidul ibandronic intraarterial sau paravenos, deoarece aceasta poate determina leziuni tisulare.

Hipocalcemie

Similar altor bifosfonați administrați intravenos, acidul ibandronic poate determina scăderea tranzitorie a calcemiei.

Hipocalcemia existentă trebuie corectată înainte de a începe tratamentul cu acid ibandronic. De asemenea, alte tulburări ale metabolismului osos și mineral trebuie tratate eficient înainte de începerea tratamentului 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 Ossica este administrat pe cale intravenoasă este necesar ca măsurile adecvate de asistență și monitorizare medicală să fie ușor accesibile. Dacă apar reacții anafilactice sau alte reacții severe de hipersensibilitate/reacții alergice severe, administrarea trebuie întreruptă imediat și inițiat tratamentul adecvat.

Insuficiență renală

La pacientele cu afecțiuni concomitente sau care utilizează medicamente care pot determina apariția de reacții adverse renale, trebuie efectuate evaluări periodice în timpul tratamentului, conform regulilor de bună practică medicală.

Din cauza experienței clinice limitate, acidul ibandronic soluție injectabilă nu este recomandat la pacientele cu valori ale creatininemiei peste 200 $\mu\text{mol/l}$ (2,3 mg/dl) sau cu valori ale clearance-ului creatininei sub 30 ml/min (vezi pct. 4.2 și pct. 5.2).

Paciente cu insuficiență cardiacă

La pacientele cu risc de insuficiență cardiacă trebuie evitată hiperhidratarea.

Osteonecroză de maxilar

Osteonecroza de maxilar (OM) a fost raportată foarte rar în perioada ulterioară punerii pe piață la pacientele cărora li s-a administrat acid ibandronic pentru indicația de osteoporoză (vezi pct. 4.8).

La pacientele cu leziuni ale țesuturilor moi de la nivelul cavității bucale deschise, nevindecate, inițierea tratamentului sau introducerea unui nou tratament trebuie amânate.

Se recomandă efectuarea unei examinări stomatologice adecvate cu rol preventiv și o evaluare a raportului beneficiu-risc înainte de începerea tratamentului cu Ossica la pacientele cu factori de risc concomitenți.

Trebuie avuți în vedere următorii factori de risc în cazul evaluării riscului de apariție a OM, pentru fiecare pacientă:

- Potența medicamentului care inhibă resorbția osoasă (un risc mai mare în cazul substanțelor cu efect puternic), calea de administrare (un risc mai mare în cazul administrării parenterale) și doza administrată cumulată de medicament care inhibă resorbția osoasă;
- Neoplasm, condiții de comorbiditate (de exemplu: anemie, coagulopatii, infecție), fumat;
- Tratamente concomitente: corticosteroizi, chimioterapie, inhibitori ai angiogenezei, radioterapie la nivelul capului și gâtului;
- Igienă orală necorespunzătoare, boală periodontală, proteze dentare montate necorespunzător, antecedente de afecțiuni la nivelul dinților, proceduri stomatologice invazive, precum extracțiile dentare.

Toate pacientele trebuie sfătuite să aibă o bună igienă orală, să efectueze examinări stomatologice de rutină și să raporteze imediat orice simptome la nivelul cavității bucale, cum sunt mobilitate dentară, durere sau inflamație sau ulceratii care nu se vindecă sau secreții în timpul tratamentului cu Ossica. Pe durata tratamentului, procedurile dentare invazive trebuie efectuate numai după o atentă examinare și trebuie evitate în perioada proximă tratamentului cu Ossica.

Schema de tratament pentru pacientele care dezvoltă OM trebuie stabilită prin strânsa colaborare a medicului curant, medicului dentist sau specialistului în chirurgie orală cu experiență în OM. Trebuie avută în vedere întreruperea temporară a tratamentului cu Ossica, până când afecțiunea se remite și factorii care contribuie la aceasta sunt atenuați, unde este posibil.

Osteonecroză a canalului auditiv extern

În cursul tratamentului cu bifosonați au fost raportate cazuri de osteonecroză a canalului auditiv extern, în special în asociere cu terapia de lungă durată. Factorii de risc posibili pentru osteonecroza canalului auditiv extern includ utilizarea corticosteroizilor și chimioterapia și/sau factorii de risc locali, cum sunt infecțiile sau traumatismele. Trebuie luată în considerare posibilitatea de apariție a osteonecrozei canalului auditiv extern la pacienții cărora li se administrează bifosonați, care prezintă simptome auriculare, inclusiv infecții cronice ale urechii.

Fracturi femurale atipice

În timpul tratamentului cu bifosonați au fost raportate fracturi atipice subtrohanteriene și de diafiză femurală, în special la pacienții care urmează un tratament de lungă durată 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. De asemenea, a fost raportată vindecarea insuficientă a acestor fracturi. La pacienții la care se suspicionează o fractură femurală atipică trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu bifosfonați până la finalizarea evaluării, pe baza aprecierii raportului risc/beneficiu 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.

Acest medicament conține sodiu, <1 mmol (23 mg) în fiecare seringă preumplută a 3 ml soluție, adică practic Ossica 3 mg soluție injectabilă în seringă preumplută „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Ossica este destinat administrării numai femeilor aflate în postmenopauză și nu trebuie administrat femeilor aflate la vârsta fertilă.

Nu există date suficiente privind utilizarea acidului ibandronic la gravide. Studiile la șobolani au evidențiat 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 elimină în laptele uman. Studiile efectuate la femeile de șobolan care alăptau au demonstrat prezența unor concentrații mici de acid ibandronic în lapte, după administrarea intravenoasă. Acidul ibandronic nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu există date referitoare la efectele acidului ibandronic la om. În studiile asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani, acidul ibandronic administrat pe cale orală scade fertilitatea. În studiile efectuate la șobolani, acidul ibandronic administrat pe calea intravenoasă 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 Ossica 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 atipice de femur, osteonecroza de maxilar 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 „Afecțiuni asemănătoare gripei”).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

În tabelul 1 este prezentată o listă completă a reacțiilor adverse cunoscute.

Siguranța administrării acidului ibandronic pe cale orală în doză de 2,5 mg pe zi a fost evaluată la 1251 pacienți tratați în 4 studii clinice controlate cu placebo, iar marea majoritate a pacienților proveneau din studiul pivot de evaluare a fracturilor, desfășurat pe durata a trei ani (MF 4411).

În studiul pivot cu durata a doi ani (BM 16550), efectuat la femei cu osteoporoză aflate în postmenopauză, s-a demonstrat că profilurile generale de siguranță ale acidului ibandronic 3 mg soluție injectabilă administrat intravenos la interval de 3 luni și ale acidului ibandronic 2,5 mg administrat pe cale orală zilnic sunt similare. În cazul administrării de acid ibandronic 3 mg soluție injectabilă la interval de 3 luni, procentul general al pacienților la care a apărut o reacție adversă a fost de 26,0% după 1 an și, respectiv de 28,6% după 2 ani. În majoritatea cazurilor, reacțiile adverse nu au determinat întreruperea tratamentului.

Reacțiile adverse sunt enumerate 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 ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată 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 la care 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 cadrul experienței de după punerea pe piață.

Aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare
Tulburări ale sistemului imunitar		Exacerbare a astmului bronșic	Reacții de hipersensibilitate	Reacție anafilactică/șoc anafilactic*†
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	Artralgie, Mialgie, Durere musculo-scheletică,	Dureri osoase	Fracturi subtrohanteriene și de diafiză femurală atipice†	Osteonecroză de maxilar*† Osteonecroză a canalului auditiv

conjunctiv	Durere de spate			extern (reacții adverse specifice clasei bifosfonaților)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Afecțiuni asemănătoare gripei*, Oboseală	Reacții la locul de injecție, Astenie		

* Vezi informațiile suplimentare de mai jos.

† Identificate în experiența după punerea pe piață.

Descrierea anumitor reacții adverse

Afecțiuni asemănătoare gripei

Afecțiunea pseudogripală include evenimente raportate ca reacție de fază acută sau simptome incluzând mialgie, artralgie, febră, frisoane, fatigabilitate, greață, pierdere a apetitului alimentar și dureri osoase.

Osteonecroză de maxilar

Cazuri de osteonecroză de maxilar au fost raportate, în special la pacientele cu neoplasm tratate cu medicamente care inhibă resorbția osoasă, cum este acidul ibandronic (vezi pct. 4.4). În perioada ulterioară punerii pe piață a acidului ibandronic au fost raportate cazuri de osteonecroză de maxilar.

Inflamație oculară

Evenimente inflamatorii oculare cum sunt uveita, episclerita și sclerita au fost raportate în asociere cu administrarea de acid ibandronic. În unele cazuri, aceste evenimente nu s-au remis decât după întreruperea administrării acidului ibandronic.

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, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro/>.
 Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale
 Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
 București 011478 - RO
 Tel: + 4 0757 117 259
 Fax: + 4 0213 163 497
 e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Nu sunt disponibile informații specifice privind abordarea terapeutică a supradozajului cu acid ibandronic.

Pe baza informațiilor privind această clasă terapeutică, supradozajul după administrarea intravenoasă poate determina hipocalcemie, hipofosfatemie și hipomagneziemie. Scăderile relevante clinic ale concentrațiilor plasmatice 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, codul ATC: M05BA06.

Mecanism de acțiune

Acidul ibandronic este un bifosfonat cu efect foarte puternic, aparținând grupului de compuși bifosfonați care conțin azot și acționează selectiv asupra țesutului osos, inhibând specific activitatea osteoclastelor, fără a influența direct formarea osoasă. Acidul ibandronic nu interferează cu refacerea osteoclastelor. La femeile aflate în postmenopauză, administrarea de acid ibandronic determină creșteri progresive nete ale masei osoase și o incidență redusă a fracturilor, prin reducerea turnover-ului osos crescut 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, administrarea de retinoizi, tumori sau extracte tumorale. La șobolanii tineri (în perioada de creștere rapidă), resorbția osoasă endogenă este, de asemenea, inhibată, determinând o creștere normală a masei osoase, comparativ cu animalele netratate.

Modelele animale confirmă faptul că acidul ibandronic este un inhibitor foarte puternic al activității osteoclastice. La șobolanii în creștere, nu s-a evidențiat nicio tulburare a mineralizării, chiar și în cazul administrării de doze de 5000 de ori mai mari decât doza necesară pentru tratamentul osteoporozei.

Atât administrarea zilnică cât și cea intermitentă (cu perioade lungi de pauză între administrări) de lungă durată la șobolani, câini și maimuțe a fost asociată cu formarea de os nou de calitate normală și cu rezistență mecanică menținută sau crescută, chiar la doze toxice. La om, eficacitatea administrării zilnice cât și a celei intermitente cu un interval de 9-10 săptămâni între administrările de acid ibandronic a fost confirmată într-un studiu clinic (MF 4411), în care acidul ibandronic și-a demonstrat eficacitatea în prevenția 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 sunt deoxipiridinolina și N-telopeptidele cross-link-ate ale colagenului de tip I (NTX)).

Atât administrarea zilnică, intermitentă (cu un interval de 9-10 săptămâni între administrări) de doze orale, cât și administrarea intravenoasă de acid ibandronic la femei în postmenopauză, au determinat modificări biochimice sugestive pentru inhibarea dependentă de doză a resorbției osoase.

Administrarea intravenoasă a acidului ibandronic a redus concentrațiile plasmatice ale telopeptidei-C a lanțului alfa al colagenului de tip I (CTX) după 3-7 zile de la inițierea tratamentului și a redus concentrațiile de osteocalcină în decurs de 3 luni.

După întreruperea tratamentului, se produce o revenire la valorile patologice ale ratelor de resorbție osoasă crescute, anterioare tratamentului, asociate cu osteoporoza din perioada postmenopauză.

Analiza histologică a biopsiilor osoase după doi și trei ani de tratament cu doze orale de 2,5 mg acid ibandronic zilnic și cu doze intermitente de până la 1 mg administrate intravenos la interval de 3 luni la femeile aflate la postmenopauză 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 DMO scăzută, vârsta, existența unor fracturi anterioare, antecedente familiale de fracturi, turnover osos crescut și indice de masă corporală scăzut, trebuie luați în considerare pentru a identifica femeile cu risc crescut de fracturi osteoporotice.

Administrare de acid ibandronic 3 mg soluție injectabilă la interval de 3 luni

Densitatea minerală osoasă (DMO)

Administrarea intravenoasă de acid ibandronic 3 mg soluție injectabilă la interval de 3 luni s-a dovedit a fi cel puțin la fel de eficace ca și administrarea orală de acid ibandronic 2,5 mg zilnic într-un studiu clinic cu durata de 2 ani, randomizat, în dublu orb, multicentric, de non-inferioritate (BM 16550), efectuat la femei în postmenopauză (1386 femei cu vârsta cuprinsă între 55 și 80 ani) cu osteoporoză (cu o valoare inițială a scorului T al DMO la nivelul coloanei vertebrale lombare sub -2,5 DS). Acest lucru a fost demonstrat atât în analiza primară la un an, cât și în analiza de confirmare a criteriului final de evaluare la doi ani (Tabelul 2).

Analiza primară a datelor din studiul BM 16550 la un an și analiza de confirmare la doi ani, au demonstrat non-inferioritatea schemei terapeutice cu doza de 3 mg soluție injectabilă administrată la interval de 3 luni, comparativ cu schema terapeutică cu doza de 2,5 mg administrată oral zilnic, în ceea ce privește valorile creșterii medii a DMO la nivelul coloanei vertebrale lombare, întregului șold, colului femural și trohanterului (Tabelul 2).

Tabelul 2: Modificarea relativă medie a DMO comparativ cu valoarea inițială la nivelul coloanei vertebrale lombare, întregului șold, colului femural și trohanterului după un an (analiză primară) și doi ani de tratament (pentru toată populația 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	
Modificări relative medii față de valorile inițiale % [II 95%]	Acid ibandronic 2,5 mg zilnic (N = 377)	Acid ibandronic 3 mg soluție injectabilă la interval de 3 luni (N = 365)	Acid ibandronic 2,5 mg zilnic (N = 334)	Acid ibandronic 3 mg soluție injectabilă la interval de 3 luni (N = 334)
DMO la nivelul coloanei vertebrale lombare 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 la nivelul 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 la nivelul colului 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 la nivelul trohanterului	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 acidului ibandronic 3 mg soluție injectabilă la interval de 3 luni s-a dovedit a fi superioară administrării acidului ibandronic 2,5 mg pe cale orală, zilnic, în ceea ce privește creșterea DMO la nivelul coloanei vertebrale lombare, într-o analiză prospectivă planificată la un an, $p < 0,001$, și la doi ani, $p < 0,001$.

În cazul DMO la nivelul coloanei vertebrale lombare, la 92,1% dintre pacientele cărora li s-a administrat acid ibandronic 3 mg soluție injectabilă la interval de 3 luni DMO a crescut sau s-a menținut la aceeași valoare după 1 an de tratament (adică au prezentat răspuns terapeutic), comparativ cu 84,9% dintre pacientele cărora li s-a administrat oral acid ibandronic 2,5 mg zilnic ($p = 0,002$). După 2 ani de tratament, la 92,8% dintre pacientele la care s-a administrat acid ibandronic 3 mg soluție injectabilă și la 84,7% dintre pacientele la care s-a administrat oral acid ibandronic 2,5 mg

zilnic, DMO la nivelul coloanei vertebrale lombare, a crescut sau s-a menținut la aceeași valoare ($p = 0,001$).

În ceea ce privește DMO la nivelul întregului șold, 82,3% dintre pacientele cărora li s-a administrat acid ibandronic 3 mg soluție injectabilă la interval de 3 luni au prezentat răspuns terapeutic la 1 an, comparativ cu 75,1% dintre pacientele la care s-a administrat oral acid ibandronic 2,5 mg zilnic ($p = 0,02$). După 2 ani de tratament, la 85,6% dintre pacientele la care s-a administrat acid ibandronic 3 mg soluție injectabilă și la 77,0% dintre pacientele la care s-a administrat oral acid ibandronic 2,5 mg, DMO la nivelul întregului șold a crescut sau s-a menținut la aceeași valoare ($p = 0,004$).

Procentele pacientelor la care atât DMO la nivelul coloanei vertebrale lombare cât și DMO la nivelul întregului șold au crescut sau s-au menținut la un an au fost de 76,2% în brațul de tratament cu 3 mg soluție injectabilă la interval de 3 luni și de 67,2% în brațul de tratament cu 2,5 mg oral zilnic ($p = 0,007$). La 2 ani, au întrunit acest criteriu 80,1% dintre paciente în brațul de tratament cu 3 mg soluție injectabilă administrată la interval de 3 luni și 68,8% dintre paciente în brațul de tratament cu 2,5 mg zilnic ($p = 0,001$).

Markerii biochimici ai turnover-ului osos

Scăderi semnificative clinic ale concentrațiilor plasmatice ale CTX s-au observat în toate momentele în care s-au făcut determinări. La 12 luni, modificările relative mediane față de valoarea inițială au fost de -58,6% în cazul administrării intravenoase a soluției injectabile 3 mg la interval de 3 luni și de -62,6% în cazul schemei de tratament cu doza de 2,5 mg administrată zilnic pe cale orală. În plus, 64,8% dintre pacientele cărora li s-a administrat soluție injectabilă 3 mg la interval de 3 luni au prezentat răspuns terapeutic (definit ca o scădere cu $\geq 50\%$ față de valoarea inițială), comparativ cu 64,9% dintre pacientele cărora li s-a administrat doza de 2,5 mg zilnic pe cale orală. Reducerea concentrației plasmatice a CTX s-a menținut pe durata celor 2 ani, iar mai mult de jumătate dintre paciente au fost identificate ca prezentând răspuns terapeutic în ambele grupuri de tratament.

Pe baza rezultatelor studiului BM 16550, este de așteptat ca administrarea intravenoasă de acid ibandronic 3 mg soluție injectabilă 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.

Administrare zilnică de acid ibandronic 2,5 mg, sub formă de comprimate

În studiul clinic inițial, randomizat, în dublu-orb, controlat cu placebo, cu durata de 3 ani, referitor la efectul asupra fracturilor (MF 4411), s-a demonstrat o scădere statistic semnificativă și clinic relevantă a incidenței fracturilor vertebrale nou apărute evidențiate clinic, morfometric și radiografic (Tabelul 3). În acest studiu, acidul ibandronic a fost evaluat în cazul administrării orale în doze de 2,5 mg zilnic și de 20 mg administrate intermitent, ca tratament experimental. Acidul ibandronic s-a administrat cu 60 minute înainte de consumul primului aliment sau al primei băuturi din ziua respectivă (perioada de repaus alimentar după administrare). Studiul a inclus femei cu vârsta cuprinsă între 55 și 80 ani, care erau de cel puțin 5 ani în perioada postmenopauză, care au avut valori ale DMO la nivelul coloanei vertebrale lombare între -2 și -5 DS sub valoarea medie din premenopauză (scor T) la cel puțin o vertebră [L1-L4] și care au prezentat una până la patru fracturi vertebrale obișnuite. Toate pacientele au utilizat zilnic calciu 500 mg și vitamina D 400 UI. Eficacitatea a fost evaluată la 2928 paciente. Acidul ibandronic 2,5 mg administrat zilnic a demonstrat o reducere statistic semnificativă și clinic relevantă a incidenței fracturilor vertebrale nou apărute. Această schemă terapeutică a redus incidența noilor fracturi vertebrale evidențiate radiologic cu 62% ($p = 0,0001$) pe durata celor trei ani de studiu. S-a observat 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 observat niciun indiciu privind reducerea acestui efect de-a lungul timpului.

De asemenea, incidența fracturilor vertebrale evidențiate clinic a fost redusă semnificativ, cu 49% după 3 ani ($p = 0,011$). În plus, efectul puternic asupra fracturilor vertebrale a fost evidențiat 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 (%; Î 95%), privind efectul asupra fracturilor

	Placebo (N = 974)	Acid ibandronic 2,5 mg zilnic (N = 977)
Reducerea riscului relativ Fracturi vertebrale noi 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)
DMO – modificarea medie față de valoarea inițială la nivelul coloanei vertebrale lombare la 3 ani	1,26% (0,8, 1,7)	6,54% (6,1, 7,0)
DMO – modificarea medie față de valoarea inițială la nivelul întregului șold la 3 ani	-0,69% (-1,0, -0,4)	3,36% (3,0, 3,7)

Efectul tratamentului cu acid ibandronic a fost evaluat ulterior într-o analiză a subpopulației de pacienți care aveau o valoare inițială a scorului T al DMO la nivelul coloanei vertebrale lombare sub -2,5 (Tabelul 4). Reducerea riscului de fracturi vertebrale a fost în concordanță cu cea observată la populația generală.

Tabelul 4: Rezultatele studiului MF4411 cu durată de 3 ani (%; IÎ 95%), la pacienții cu valoare inițială a scorului T al DMO la nivelul coloanei vertebrale lombare sub -2,5

	Placebo (N = 587)	Acid ibandronic 2,5 mg zilnic (N = 575)
Reducerea riscului relativ Fracturi vertebrale noi 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)
DMO – modificarea medie față de valoarea inițială la nivelul coloanei vertebrale lombare la 3 ani	1,13% (0,6, 1,7)	7,01% (6,5, 7,6)
DMO – modificarea medie față de valoarea inițială la nivelul întregului șold la 3 ani	-0,70% (-1,1, -0,2)	3,59% (3,1, 4,1)

În populația generală a studiului MF 4411, nu s-a observat nicio reducere a riscului de fracturi non-vertebrale; cu toate acestea, administrarea zilnică de acid ibandronic pare a fi eficientă în subpopulația cu risc crescut (scor T al DMO la nivelul colului femural < -3,0), la care s-a observat o reducere de 69% a riscului de fractură non-vertebrală.

Administrarea zilnică pe cale orală a comprimatelor de 2,5 mg acid ibandronic a determinat creșteri progresive ale DMO la niveluri vertebrale și non-vertebrale ale scheletului.

Creșterea DMO la nivelul coloanei vertebrale lombare după trei ani de tratament a fost de 5,3% comparativ cu placebo și de 6,5% comparativ 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 sunt CTX urinar și osteocalcina plasmatică) au evidențiat modelul așteptat de reducere până la valorile din premenopauză și o reducere maximă obținută în decursul unei perioade de 3-6 luni de utilizare a acidului ibandronic 2,5 mg zilnic.

O reducere semnificativă clinic, de 50% a markeriilor 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)

Acidul ibandronic nu a fost studiat la copiii și adolescenții; ca urmare, nu sunt disponibile date privind siguranța și eficacitatea la această grupă de pacienți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Efectele farmacologice principale ale acidului ibandronic la nivel osos nu sunt legate direct de concentrațiile plasmatiche existente, așa cum s-a demonstrat în diferite studii efectuate la animale și om. Concentrațiile plasmatiche de acid ibandronic cresc proporțional 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 procentul din doză care ajunge la nivel osos este estimat a fi 40-50% din doza aflată în circulația sistemică. La om, legarea de proteinele plasmatiche este de aproximativ 85-87% (determinată *in vitro*, la concentrații plasmatiche terapeutice de acid ibandronic) și, ca urmare, există un potențial mic de interacțiuni cu alte medicamente, determinate de deplasarea de la nivelul situsurilor de legare.

Metabolizare

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

Eliminare

Acidul ibandronic este îndepărtat din circulație prin absorbție osoasă (estimată la 40-50% la femeile aflate în postmenopauză), iar restul este eliminat sub formă nemodificată pe cale renală.

Intervalul timpilor de înjumătățire plasmatică aparentă observați este larg, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare 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 prin eliminare să fie substanțial mai mare, așa cum este în cazul altor bifosfonați. Concentrațiile plasmatiche inițiale scad rapid, atingând 10% din valorile maxime în decurs de 3 ore după administrarea intravenoasă și, respectiv 8 ore după administrarea orală.

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

Mecanismul secreției renale nu pare să includă sisteme de transport cunoscute, acide sau baze, 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 în situații clinice speciale

Sex

Farmacocinetica acidului ibandronic este similară la bărbați și femei.

Rasă

Nu există nicio dovadă privind diferențe interetnice clinic relevante între asiatici și caucazieni, în ceea ce privește profilul farmacocinetic al acidului ibandronic. Datele disponibile privind pacienții de origine africană sunt limitate.

Pacienți cu insuficiență renală

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

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

Pacienții cu insuficiență renală severă (Cl_{cr} mai mic de 30 ml/min) la care s-a administrat oral zilnic o doză de acid ibandronic 10 mg, timp de 21 zile, au prezentat concentrații plasmatice de 2-3 ori mai mari, comparativ cu pacienții cu funcție renală normală, iar clearance-ul total al acidului ibandronic a fost de 44 ml/min. După administrarea intravenoasă a unei doze de acid ibandronic 0,5 mg, clearance-urile total, renal și non-renal au scăzut cu 67%, 77%, respectiv cu 50% la pacienții cu insuficiență renală severă, dar nu a existat o reducere a tolerabilității asociate creșterii expunerii. Din cauza experienței clinice limitate, acidul ibandronic nu este recomandat la pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.2 și 4.4). Profilul farmacocinetic al acidului ibandronic la pacienții cu boală renală în stadiu terminal a fost studiat numai la un număr mic de pacienți tratați prin hemodializă; ca urmare, profilul farmacocinetic al acidului ibandronic la pacienții care nu efectuează ședințe de hemodializă nu este cunoscut. Din cauza datelor limitate disponibile, acidul ibandronic nu trebuie utilizat la toate pacienții cu boală renală în stadiu terminal.

Pacienți cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2)

Nu există date privind farmacocinetica acidului ibandronic la pacienții cu insuficiență hepatică. Ficatul nu are niciun rol semnificativ în clearance-ul acidului ibandronic, care nu este metabolizat, ci este eliminat prin excreție renală și prin preluare la nivel osos. Ca urmare, nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică.

Pacienți vârstnici (vezi pct. 4.2)

Într-o analiză multivariată, vârsta nu a fost identificată ca fiind un factor independent al niciunui dintre parametrii farmacocinetici studiați. Deoarece funcția renală se reduce cu vârsta, funcția renală este singurul factor de luat în considerare (vezi paragraful referitor la insuficiența renală).

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

Nu există date privind utilizarea acidului ibandronic la aceste grupe de vârstă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Efecte toxice, de exemplu semne de leziuni renale, au fost observate la câini numai la expuneri considerate suficient de mari față de expunerea maximă la om, fapt care indică o relevanță mică pentru utilizarea clinică.

Mutagenitate/carcinogenitate

Nu s-a observat niciun indiciu privind potențialul carcinogen. Testele privind genotoxicitatea nu au evidențiat nicio dovadă a activității genetice a acidului ibandronic.

Toxicitate asupra funcției de reproducere

Nu au fost efectuate studii specifice pentru schema terapeutică cu administrare la interval de 3 luni. În studiile în care s-a evaluat administrarea i.v. zilnică de acid ibandronic la șobolani și iepuri nu a existat nicio dovadă privind existența vreunui efect toxic direct asupra fătului sau a vreunui efect teratogen. Creșterea ponderală a scăzut la generația F1 la șobolani. În studiile cu privire la toxicitatea 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 cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani prin administrarea pe calea intravenoasă, acidul ibandronic a scăzut numărul 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. Alte reacții adverse la acidul ibandronic în studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate la șobolan au fost cele observate pentru clasa bifosfonaților. Acestea includ un număr redus de locuri de implantare, interferența cu parturiția naturală (distocie) și o creștere a frecvenței malformațiilor viscerale (sindromul de joncțiune pieloureterală).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu
Acid acetic glacial
Acetat de sodiu trihidrat
Apă pentru preparate injectabile
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Acid clorhidric diluat (pentru ajustarea pH-ului).

6.2 Incompatibilități

Ossica 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

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină. Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Seringi preumplute (5 ml) din sticlă incoloră de tip I, cu capac, opritor pentru piston din cauciuc de culoare gri acoperit cu FluroTec (cauciuc bromobutilic, siliconat) și piston din polistiren, care conțin 3 ml soluție injectabilă.

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

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

În cazul în care medicamentul este administrat printr-o linie de perfuzie intravenoasă existentă, trebuie utilizată numai soluție salină izotonă sau soluție de glucoză 50 mg/ml (5%). De asemenea, acest lucru este valabil și în cazul soluțiilor administrate prin canula tip fluturaș sau alte dispozitive.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21
1103 Budapesta
Ungaria

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

10131/2017/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Decembrie 2011
Data ultimei reînnoiri a autorizației: August 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2020