

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Osagrand 3 mg soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

O fiolă a 3 ml soluție conține acid ibandronic 3 mg (sub formă de ibandronat de sodiu monohidrat 3,375 mg).

Concentrația acidului ibandronic în soluția injectabilă este de 1 mg per ml.

Excipienți cu efect cunoscut: acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă

Soluție incoloră, fără particule.

pH-ul soluției este 3,465 - 4,235 și osmolalitatea este 270-310 mosmol/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

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

4.2 Doze și mod de administrare

Pacienților tratați cu Osagrand trebuie să li se înmâneze prospectul și cardul cu informații pentru pacient.

Doze

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

Pacientelor trebuie să li se administreze suplimente cu calciu și vitamina D (vezi pct. 4.4 și 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 durata optimă a tratamentului cu bifosfonați în osteoporoză. Necesitatea continuării tratamentului trebuie reevaluată periodic, în funcție de beneficiile și riscurile potențiale ale administrării Osagrand, pentru fiecare caz în parte, în special după 5 sau mai mulți ani de utilizare.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Utilizarea acidului ibandronic nu este recomandată la paciențele cu o valoare a creatininemiei peste 200 μmol/l (2,3 mg/dl) sau cu un clearance al creatininei (masurat sau estimat) sub 30 ml/minut, din cauza datelor clinice limitate disponibile din studiile care au inclus asemenea pacienți (vezi pct. 4.4 și 5.2). Nu este necesară ajustarea dozei la paciențele cu insuficiență renală ușoară sau moderată la care clearance-ul creatininei este egal cu sau mai mic de 200 μmol/l (2,3 mg/dl) sau la care clearance-ul creatininei (măsurat sau estimat) este egal cu sau mai mare de 30 ml/minut.

Insuficiență hepatică

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

Vârstnici (cu vârsta peste 65 de 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; nu a fost studiată utilizarea acidului ibandronic la această grupă de pacienți (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Mod de administrare

Administrare intravenoasă în decurs de 15-30 de secunde, la interval de trei luni.
Este necesară respectarea strictă a căii de administrare intravenoasă (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 Osagrand 3mg soluție injectabilă 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 injectabil cu acid ibandronic. De asemenea, alte tulburări ale metabolismului osos și mineral trebuie tratate eficace înaintea inițierii tratamentului injectabil cu acid ibandronic.

La toate paciențele este important aportul adecvat de calciu și vitamina D.

Reacție anafilactică/Șoc anafilactic

La paciențele tratați cu acid ibandronic administrat intravenos, au fost raportate cazuri de reacții anafilactice/șoc anafilactic, incluzând evenimente letale.

Atunci când acidul ibandronic se administrează pe cale intravenoasă, trebuie să fie imediat disponibile mijloacele medicale de susținere și de monitorizare adecvate. Dacă apar reacții anafilactice sau alte reacții severe de hipersensibilitate/alergice, injectarea trebuie întreruptă imediat și trebuie instituit tratamentul adecvat.

Insuficiență renală

La paciențele cu afecțiuni concomitente sau cele 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 nu este recomandat la pacienți cu clearance al creatininei peste 200 $\mu\text{mol/l}$ (2,3 mg/dl) sau clearance al creatininei sub 30 ml/minut (vezi pct. 4.2 și 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 în perioada ulterioară punerii pe piață la pacienții cărora li s-a administrat Osagrand pentru indicația de osteoporoză (vezi pct. 4.8).

La pacienții 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 Osagrand la pacienții cu factori de risc concomitenți.

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

- Potența medicamentului care inhibă resorbția osoasă (un risc mai mare în cazul substanțelor cu potență ridicată), 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
- Terapii 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 pacienții 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 ulcerări care nu se vindecă sau secreții în timpul tratamentului cu Osagrand. Pe durata tratamentului, procedurile dentare invazive trebuie efectuate numai după o atentă examinare și trebuie evitate în perioada proximală tratamentului cu Osagrand.

Schema de tratament pentru pacienții 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 Osagrand, până când afecțiunea se remite și factorii care contribuie la aceasta sunt atenuați, unde este posibil.

Osteonecroza canalului auditiv extern

În cursul tratamentului cu bifosfonați au fost raportate cazuri de osteonecroză a canalului auditiv extern, în special în asocieră 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 bifosfonați, care prezintă simptome auriculare, 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 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 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 bifosonați 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 suspectează o fractură femurală atipică, până la finalizarea evaluării trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu bifosonați pe baza aprecierii raportului risc/beneficiu individual.

În timpul tratamentului cu bifosonați, 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.

Osagrand 3 mg soluție injectabilă, practic 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 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

Osagrand este indicat numai pentru tratamentul femeilor în perioada post-menopauză și nu trebuie utilizat de către femeile aflate în perioada fertilă.

Nu există date adecvate 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 este eliminat 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 despre efectele acidului ibandronic la om. La administrarea pe cale orală la șobolani acidul ibandronic scade fertilitatea în studii de toxicitate asupra funcției de reproducere. La administrare pe cale intravenoasă la șobolani, 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

Pe baza profilului farmacodinamic și farmacocinetic și a reacțiilor adverse raportate, este de așteptat ca acidul ibandronic să nu aibă nicio influență sau să aibă influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai grave reacții adverse raportate sunt reacțiile anafilactice/șocul anafilactic, fracturile femurale atipice, osteonecroza de maxilar și inflamațiile oculare (vezi paragraful „Descrierea reacțiilor adverse selectate” și pct 4.4).

Cele mai frecvente reacții adverse raportate sunt artralgiile și simptomele asemănătoare gripei. Aceste simptome sunt de obicei asociate cu prima doză, sunt de scurtă durată, au intensitate ușoară sau moderată și

de obicei se remit în timpul continuării tratamentului fără să necesite măsuri terapeutice medicale (vezi paragraful „Simptome asemănătoare gripei”).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

În tabelul 1 este prezentată lista completă a reacțiilor adverse cunoscute.

Siguranța administrării orale a acidului ibandronic în doză de 2,5 mg pe zi a fost evaluată la 1251 pacienți tratați în 4 studii clinice controlate placebo iar marea majoritate dintre pacienți provenea dintr-un studiu pivot de evaluare a fracturilor desfășurat pe durata a trei ani (MF4411).

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

Reacțiile adverse sunt prezentate în conformitate cu categoriile de frecvență și clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe.

Categoriile de frecvență sunt definite folosind următoarea convenție: 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 MF4411 și în cadrul experienței de după punerea pe piață.

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	Exacerbări ale astmului
	Rare	Reacții de hipersensibilitate
	Foarte rare	Reacție anafilactică/șoc anafilactic*†
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Cefalee
Tulburări oculare	Rare	Inflamație oculară*†
Tulburări vasculare	Mai puțin frecvente	Flebită/tromboflebită
Tulburări gastrointestinale	Frecvente	Gastrită, dispepsie, diaree, durere abdominală, greață, constipație
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Erupție cutanată tranzitorie
	Rare	Angioedem, edem/tumefiere facială, urticarie
	Foarte rare	Sindrom Stevens-Johnson†, Eritem polimorf†, Dermatită buloasă†
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Frecvente	Artralgie, mialgie, durere musculo-scheletică, durere de spate
	Mai puțin frecvente	Dureri osoase
	Rare	Fracturi subtrohanteriene și fracturi de diafiză femurală atipice†
	Foarte rare	Osteonecroză de maxilar*†, Osteonecroza

		canalului auditiv extern (reacții adverse specifice clasei bifosfonaților)†
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Sindrom pseudo-gripal*, fatigabilitate
	Mai puțin frecvente	Reacții la locul de injectare, astenie

* Vezi informațiile suplimentare de mai jos.

† Identificate în experiența după punerea pe piață.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Sindrom pseudo-gripal

Sindromul pseudo-gripal include evenimente raportate ca reacție de fază acută sau simptome incluzând mialgie, artralgie, febră, frisoane, fatigabilitate, greață, pierdere a apetitului alimentar sau dureri osoase.

Osteonecroza 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 OM.

Inflamație oculară

Evenimentele 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 până când administrarea acidului ibandronic nu a fost întreruptă.

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. Profesiionistii 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>.

4.9 Supradozaj

Nu sunt disponibile informații specifice privind tratamentul 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 plasmatiche 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 foarte puternic, aparținând grupului de compuși bifosfonați care conțin azot și care 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 la postmenopauză, administrarea de acid ibandronic determină creșteri progresive nete ale masei osoase și o incidență scăzută a fracturilor, prin reducerea a turn-over-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 (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 o tulburare a mineralizării chiar și în cazul administrării de doze de 5000 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 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 un interval de 9-10 săptămâni între administrările de acid ibandronic a fost confirmată într-un studiu clinic (MF4411), 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 aflate la postmenopauză a determinat modificări biochimice sugestive pentru inhibarea dependentă de doză a resorbției osoase.

Administrarea intravenoasă a acidului ibandronic a redus concentrațiile plasmatice ale telopeptidei-C ale 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 de postmenopauză.

Analiza histologică a biopsiilor osoase după 2 și 3 ani de tratament cu doze orale de 2,5 mg acid ibandronic zilnic și 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 turn-over-ului osos, calitatea normală a osului și absența defectelor de mineralizare a fost, de asemenea, observată 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, turn-over osos crescut și indice de masă corporală scăzut, trebuie luați în considerare pentru a identifica femeile cu risc crescut de fracturi osteoporotice.

Acid ibandronic 3 mg soluție injectabilă la interval de 3 luni

Densitatea minerală osoasă (DMO)

Administrarea 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 acidului ibandronic 2,5 mg zilnic într-un studiu clinic cu durată de 2 ani, randomizat, dublu orb, multicentric, de non-inferioritate (BM 16550), efectuat la femei (1386 femei cu vârsta cuprinsă între 55 și 80 ani) cu osteoporoză (cu o valoare inițială a DMO la nivelul coloanei

vertebrale lombare cu scor T sub $-2,5$ DS) aflate la postmenopauză. 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 administrat 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 BM16550		Date obținute după doi ani în studiul BM16550	
Modificări relative medii față de valorile inițiale % [ÎI 95%]	Acid ibandronic 2,5 mg zilnic (N = 377)	Acid ibandronic 3 mg la interval de 3 luni (N = 365)	Acid ibandronic 2,5 mg zilnic (N = 334)	Acid ibandronic 3 mg 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 la interval de 3 luni s-a dovedit a fi superioară administrării acidului ibandronic 2,5 mg 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, după un an de tratament, 92,1% dintre pacientele cărora li s-a administrat acid ibandronic 3 mg soluție injectabilă la interval de 3 luni au prezentat o creștere sau și-au menținut DMO 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, 92,8% dintre pacientele la care s-a administrat acid ibandronic 3 mg soluție injectabilă și 84,7% dintre pacientele la care s-a administrat oral acid ibandronic 2,5 mg zilnic au prezentat o creștere sau și-au menținut DMO la nivelul coloanei vertebrale lombare ($p = 0,001$). 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, 85,6% dintre pacientele la care s-a administrat acid ibandronic 3 mg soluție injectabilă și 77,0% dintre pacientele la care s-a administrat oral acid ibandronic 2,5 mg au prezentat o creștere sau și-au menținut DMO la nivelul întregului șold ($p = 0,004$). Proporția pacienților 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 a 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 turn-over-ului osos

Scăderi semnificative clinic ale concentrațiilor plasmatice ale CTX s-au observat în toate momentele stabilite în care s-au făcut determinări. La 12 luni, modificarea relativă mediană față de valoarea inițială a 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 $\geq 50\%$ 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 grupe de tratament.

Pe baza rezultatelor studiului BM16550, 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.

Acid ibandronic 2,5 mg comprimate zilnic

În studiul clinic inițial, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu durata de 3 ani, referitor la efectul asupra fracturilor (MF4411), 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 în doze orale 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 a 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 de 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 radiografic 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 demonstrat nicio reducere a 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 s-a evidențiat prin reducerea semnificativă statistic a scăderii în înălțime, comparativ cu placebo ($p < 0,0001$).

Tabelul 3: Rezultatele studiului MF4411 cu durata de 3 ani (%; ÎI 95%), privind fracturile

	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 relativă 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 relativă 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 subgrupelor 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 (%; ÎI 95%), la pacientele 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 relativă 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 relativă 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 eficace în subpopulația cu risc crescut (scor Tal DMO la nivelul colului femural < -3,0), la care s-a observat o reducere de 69% a riscului de fractură.

Administrarea zilnică pe cale orală a comprimatelor de acid ibandronic 2,5 mg a determinat creșterea progresivă a 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 turn-over-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 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 5.2)

Acidul ibandronic nu a fost studiat la copii și adolescenți; 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 proporția din doză care ajunge la nivel osos este estimată 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 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 la 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 (aproximativ 60 ml/min la femeile sănătoase aflate la postmenopauză) reprezintă 50-60% din clearance-ul total și este dependent de clearance-ul creatininei. Se consideră că diferența între clearance-ul total aparent și clearance-ul renal reflectă preluarea acidului ibandronic de către os.

Calea secretorie 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 umane ale citocromului P450 și nu este inductor enzimatic al citocromului P450 la șobolan.

Farmacocinetica în situații clinice speciale

Sex

Farmacocinetica acidului ibandronic este similară la bărbați și femei.

Rasă

Nu există dovezi ale niciunei diferențe interetnice clinic relevante între asiatici și caucazieni, în ceea ce privește distribuția acidului ibandronic. Datele disponibile privind pacienții de origine africană sunt limitate.

Insuficiență renală

Clearance-ul renal al acidului ibandronic la pacientele cu grade diferite de insuficiență renală este dependent în mod liniar de clearance-ul creatininei (CL_{CR}).

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

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

Insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2)

Nu există date privind farmacocinetica acidului ibandronic la pacientele 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 preluare la nivel osos. Ca urmare, ajustarea dozei nu este necesară la pacientele cu insuficiență hepatică.

Paciente vârstnice (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, funcție renală este singurul factor de luat în considerare (vezi paragraful referitor la insuficiență renală).

Copii și adolescenți (vezi pct. 4.2 și 5.1)

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

5.3. Date preclinice de siguranță

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

Mutagenitate/carcinogenitate

Nu s-a observat potențial 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 de existență a vreunui efect toxic direct asupra fătului sau a vreunui efect teratogen. Greutatea corporală a scăzut la generația F1 la șobolani. În cadrul unor studii de toxicitate asupra funcției de reproducere la administrarea substanței pe cale orală la șobolani, efectele asupra fertilității au fost reprezentate de pierderi preimplantare la doze de 1 mg/kg și zi sau mai mari. În cadrul unor studii de toxicitate asupra funcției de reproducere la administrarea de pe cale intravenoasă la șobolani, acidul ibandronic a scăzut numărul de spermatozoizi la doze de 0,3 și 1 mg/kg și zi și a scăzut fertilitatea la doze de 1 mg/kg și zi la masculi și la doze de 1,2 mg/kg și zi la femele. Alte reacții adverse ale acidului ibandronic în studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate la șobolan au fost cele observate pentru clasa bifosfonaților. Acestea includ scăderea numărului de locuri de implantare,

interferența cu parturiția naturală (distocie) și creșterea 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

6.2 Incompatibilități

Osagrand 3 mg soluție injectabilă nu trebuie amestecat cu soluții care conțin calciu sau alte medicamente administrate intravenos.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Fiolă din sticlă incoloră conținând 3 ml soluție injectabilă.
Mărimi de ambalaj: 1 sau 4 fiole.

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, soluția perfuzabilă prin intermediul căreia se administrează Osagrand trebuie să fie doar soluție salină izotonă sau soluție de glucoză 50 mg/ml (5%). Acest lucru este valabil, de asemenea, în cazul soluțiilor utilizate pentru spălarea acului de tip fluture sau a altor dispozitive.

Orice soluție injectabilă sau fiolă neutilizate, trebuie eliminate în conformitate cu reglementările locale. Eliminarea produselor farmaceutice în mediul înconjurător trebuie redusă la minimum.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Zentiva k.s.
U kabelovni 130, 102 37 Praga 10
Dolni Měcholupy,
Republica Cehă

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

9963/2017/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări – Septembrie 2011

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Mai 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai 2017