|  |
| --- |
| Prezentul document conține informațiile aprobate referitoare la produs pentru Ibandronic acid Accord, cu evidențierea modificărilor aduse de la procedura anterioară care au afectat informațiile referitoare la produs (EMEA/H/C/002638/IB/0029).    Mai multe informații se pot găsi pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ibandronic-acid-accord> |

**ANEXA I**

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Acid ibandronic Accord 2 mg concentrat pentru soluţie perfuzabilă

Acid ibandronic Accord 6 mg concentrat pentru soluţie perfuzabilă

**2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ**

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

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

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Concentrat pentru soluţie perfuzabilă. (concentrat steril)

Soluţie limpede, incoloră

**4. DATE CLINICE**

**4.1 Indicaţii terapeutice**

Acidul ibandronic este indicat la pacienţii adulţi pentru

- Prevenţia evenimentelor osoase (fracturi patologice, complicaţii osoase care necesită radioterapie sau intervenţii chirurgicale) la pacienţii cu cancer de sân şi metastaze osoase

- Tratamentul hipercalcemiei induse de tumori cu sau fără metastaze osoase

**4.2 Doze şi mod de administrare**

Pacienţilor trataţi cu acid ibandronic trebuie să li se dea prospectul şi cardul de avertizare pentru pacient.

Tratamentul cu acid ibandronic trebuie iniţiat numai de medici specializaţi în tratamentul cancerului.

Doze

*Prevenţia evenimentelor osoase la pacienţii cu cancer de sân şi metastaze osoase*

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

O durată mai scurtă (adică 15 min) de administrare a perfuziei trebuie utilizată numai la pacienţii cu funcţie renală normală sau insuficienţă renală uşoară. Nu există date disponibile pentru o durată de administrare a perfuziei mai scurtă la pacienţii cu clearance-ul creatininei sub 50 ml/min. Medicii trebuie să consulte secţiunea *Pacienţi cu insuficienţă renală* (vezi pct. 4.2) de mai jos pentru recomandările privind dozele şi modul de administrare la acest grup de pacienţi.

*Tratamentul hipercalcemiei induse de tumori*

Înainte de tratamentul cu acid ibandronic, pacientul trebuie rehidratat adecvat cu soluţie de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Trebuie avute în vedere severitatea hipercalcemiei, precum şi tipul de tumoră. În general, pacienţii cu metastaze osoase osteolitice necesită doze mai mici, faţă de pacienţii cu hipercalcemie de tip umoral. La majoritatea pacienţilor cu hipercalcemie severă (calcemia corectată în funcţie de albuminemie\* ≥ 3 mmol/l sau ≥ 12 mg/dl), doza unică adecvată este de 4 mg. La pacienţii cu hipercalcemie moderată (calcemia corectată în funcţie 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 priveşte eficacitatea.

\*Reţineţi, calcemia corectată în funcţie de albuminemie este calculată după cum urmează:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Calcemia corectată  în funcţie de albuminemie (mmol/l) | = | calcemia (mmol/l) - [0,02 x albuminemie (g/l)] + 0,8 |
| **Sau** | | |
| Calcemia corectată  în funcţie de albuminemie (mg/dl) | = | calcemia (mg/dl) + 0,8 x [4 - albuminemie (g/dl)] |
| Pentru a converti calcemia corectată în funcţie de albuminemie din mmol/l la mg/dl, se înmulţește cu 4. | | |

În majoritatea cazurilor, o calcemie crescută poate fi redusă la valorile normale în decurs de 7 zile. Pentru dozele de 2 mg şi 4 mg, timpul median de recădere (creşterea din nou a calcemiei corectate în funcţie 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 pacienţi (50 pacienţi) s-a administrat o a doua perfuzie pentru hipercalcemie. În cazul hipercalcemiei recurente sau a eficacităţii insuficiente, trebuie luată în considerare repetarea tratamentului. Acid ibandronic concentrat pentru soluţie perfuzabilă trebuie administrat în perfuzie intravenoasă, într-un interval de 2 ore.

Grupe speciale de pacienţi

*Pacienţi cu insuficienţă hepatică*

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

*Pacienţi cu insuficienţă renală*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară (Clcr ≥50 şi <80 ml/min).

La pacienţii cu cancer de sân şi metastaze osoase trataţi pentru prevenţia evenimentelor osoase, având insuficienţă renală moderată (Clcr ≥30 şi <50 ml/min) sau insuficienţă renală severă (Clcr <30 ml/min) trebuie respectate următoarele recomandări cu privire la doze (vezi pct. 5.2):

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Clearance-ul creatininei (ml/min) | Doză | Volumul perfuziei1 şi timpul de perfuzare2 |
| ≥ 50 Clcr < 80 | 6 mg (6 ml concentrat pentru soluţie perfuzabilă) | 100 ml în decurs de 15 minute |
| ≥ 30 Clcr < 50 | 4 mg (4 ml concentrat pentru soluţie perfuzabilă) | 500 ml în decurs de 1 oră |
| < 30 | 2 mg (2 ml concentrat pentru soluţie perfuzabilă) | 500 ml în decurs de 1 oră |

1 Soluţie de clorură de sodiu 0,9% sau soluţie 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 pacienţii cu cancer cu ClCr < 50 ml/min.

*Pacienţi vârstnici ( > 65 ani)*

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

*Copii şi adolescenţi*

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

Mod de administrare

Medicamentul este destinat administrării intravenoase.

Conţinutul flaconului trebuie utilizat după cum urmează:

* Prevenţia evenimentelor osoase – adăugat la 100 ml soluţie izotonă de clorură de sodiu sau la 100 ml soluţie de glucoză 5% şi administrat perfuzabil în decurs de cel puţin 15 minute. Vezi, de asemenea, punctul de mai sus privind dozele la pacienţii cu insuficienţă renală.
* Tratamentul hipercalcemiei induse de tumori – adăugat la 500 ml soluţie izotonă de clorură de sodiu sau la 500 ml soluţie de glucoză 5% şi administrat perfuzabil în decurs de 2 ore

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

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

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

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

**4.3 Contraindicaţii**

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.

- Hipocalcemie

**4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**

Pacienţi cu tulburări ale metabolismului osos şi mineral

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

La toţi pacienţii este important aportul adecvat de calciu şi vitamina D. În cazul în care aportul din dietă este inadecvat, pacienţilor trebuie să li se administreze suplimente cu calciu şi/sau vitamina D.

Reacţie anafilactică/şoc anafilactic

La pacienţii cărora li s-a administrat acid ibandronic intravenos, au fost raportate cazuri de reacţie anafilactică/şoc anafilactic, incluzând evenimente letale.

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

Osteonecroză de maxilar

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

Iniţierea tratamentului sau o nouă rundă de tratament trebuie să fie amânată la pacienţii cu leziuni deschise ale ţesuturilor moi din gură.

Se recomandă examinarea stomatologică preventivă şi o evaluare individuală a raportului beneficiu-risc înainte de tratamentul cu acid ibandronic la pacienţii cu factori de risc concomitenţi.

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

- Puterea medicamentului care inhibă resorbţia osoasă (risc mai crescut pentru substanțele foarte puternice), calea de administrare (risc mai crescut în cazul administrării parenterale) şi dozele cumulative de terapie împotriva resorbţiei osoase)

- Cancer, afecţiuni comorbide (de exemplu, anemie, coagulopatii, infecţii), fumat

* Terapii concomitente: corticosteroizi, chimioterapie, inhibitori de angiogeneză, radioterapie la nivelul capului şi gâtului
* Igienă orală deficitară, boală periodontală, proteze dentare fixate necorespunzător, istoric de afecţiuni dentare, proceduri stomatologice invazive, de exemplu extracţii dentare

Toţi pacienţii trebuie să fie încurajaţi să menţină o bună igienă orală, să se prezinte la consult stomatologic periodic, şi să raporteze imediat orice simptome de la nivelul gurii, de exemplu mobilitate dentară, durere sau umflare, ulceraţii care nu se vindecă sau secreţii pe durata tratamentului cu acid ibandronic. Pe durata tratamentului, procedurile dentare invazive trebuie să fie efectuate numai după o evaluare atentă şi să fie evitate în perioadele foarte apropiate de administrarea acidului ibandronic.

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

Osteonecroza canalului auditiv extern

Osteonecroza canalului auditiv extern a fost raportată în asociere cu bifosfonaţii, în principal în asociere cu terapia pe termen lung. Posibilii factori de risc pentru osteonecroza canalului auditiv extern includ utilizarea corticosteroizilor şi a chimioterapiei şi/sau factori de risc locali, cum sunt infecţia sau trauma. Posibilitatea de apariţie a osteonecrozei canalului auditiv extern trebuie să fie luată în considerare la pacienţii trataţi cu bifosfonaţi care prezintă simptome otice, inclusiv infecţii cronice ale urechii.

Fracturi femurale atipice

În timpul tratamentului cu bifosfonaţi au fost raportate fracturi atipice subtrohanteriene şi de diafiză femurală, în special la pacienţii 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 absenţa unui traumatism, iar unii pacienţi 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 apariţia unei fracturi femurale complete. Fracturile sunt adesea bilaterale; de aceea, la pacienţii trataţi cu bifosfonaţi la care s-a confirmat apariţia unei fracturi de diafiză femurală, trebuie examinat femurul contralateral. A fost raportată, de asemenea, vindecarea insuficientă a acestor fracturi. La pacienţii la care se suspicionează o fractură femurală atipică, până la finalizarea evaluării, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu bifosfonaţi pe baza aprecierii raportului beneficiu/risc individual. În timpul tratamentului cu bifosfonaţi, pacienţii trebuie sfătuiţi să raporteze orice durere la nivelul coapsei, şoldului 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).

Pacienţi cu insuficienţă renală

În cazul tratamentului pe termen lung cu acid ibandronic, studiile clinice nu au evidenţiat o deteriorare a funcţiei renale. Cu toate acestea, la pacienţii trataţi cu acid ibandronic, în funcţie de evaluarea clinică individuală a fiecărui pacient, se recomandă ca funcţia renală, calcemia, fosfatemia şi magnezemia să fie monitorizate (vezi pct. 4.2).

Pacienţi cu insuficienţă hepatică

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

Pacienţi cu insuficienţă cardiacă

La pacienţii cu risc de insuficienţă cardiacă, trebuie evitată hiperhidratarea.

Pacienţii cu hipersensibilitate cunoscută la alţi bifosfonaţi

La pacienţii cu hipersensibilitate cunoscută la alţi bifosfonaţi, este indicată precauţie.

Excipienţi cu efect cunoscut

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

**4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune**

Nu sunt de aşteptat interacţiuni metabolice, deoarece acidul ibandronic nu inhibă cele mai importante izoenzime hepatice ale citocromului P450 şi a fost demonstrat că nu este inductor enzimatic al citocromului P450 la şobolani (vezi pct. 5.2). Acidul ibandronic este eliminat numai prin excreţie renală şi nu este metabolizat.

În cazul administrării concomitente a bifosfonaţilor cu aminoglicozide se recomandă prudenţă, deoarece ambele substanţe pot să scadă concentraţia plasmatică a calciului pentru perioade prelungite. De asemenea, trebuie acordată atenţie posibilei existenţe concomitente a hipomagneziemiei.

**4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea**

Sarcina

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

Alăptarea

Nu se cunoaşte dacă acidul ibandronic se excretă în laptele uman. După administrarea intravenoasă, studiile efectuate la femelele de şobolan care alăptează au demonstrat prezenţa unor concentraţii 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 funcţiei de reproducere efectuate la şobolani prin administrarea pe cale orală, acidul ibandronic scade fertilitatea. În studiile efectuate la şobolani prin administrarea pe calea intravenoasă, acidul ibandronic scade fertilitatea, la doze zilnice mari (vezi pct. 5.3).

**4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje**

Ţinând cont de profilul farmacocinetic şi farmacodinamic şi de reacţiile adverse raportate,

este de aşteptat ca acidul ibandronic să nu aibă nicio influenţă sau să aibă o influenţă neglijabilă asupra capacităţii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

**4.8 Reacţii adverse**

Sumarul profilului de siguranţă

Cele mai grave reacţii adverse raportate sunt reacţia anafilactică/şocul anafilactic, fracturile femurale atipice, osteonecroza de maxilar şi inflamaţia oculară (vezi paragraful „Descrierea anumitor reacţii adverse” şi pct. 4.4).

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

În cazul prevenţiei evenimentelor osoase la paciente cu neoplasm mamar şi metastaze osoase, tratamentul este asociat cel mai frecvent cu astenie, urmată de creşterea temperaturii corpului şi cefalee.

Tabelul reacţiilor adverse

În tabelul 1 sunt enumerate reacţiile adverse din studiile clinice pivot de fază III (Tratamentul hipercalcemiei induse de tumori: 311 de pacienţi trataţi cu acid ibandronic 2 mg sau 4 mg; Prevenţia evenimentelor osoase la pacienţi cu neoplasm mamar şi metastaze osoase: 152 de pacienţi trataţi cu acid ibandronic 6 mg) şi din experienţa ulterioară punerii pe piaţă

Reacţiile adverse sunt prezentate în conformitate cu categoriile de frecvenţă şi clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme şi organe. Categoriile de frecvenţă sunt definite conform următoarei convenţii: foarte frecvente (≥ 1/10), frecvente (≥ 1/100 şi < 1/10), mai puţin frecvente (≥ 1/1000 şi < 1/100), rare (≥ 1/10 000 şi < 1/1000), foarte rare (< 1/10000), cu frecvenţă necunoscută (nu se poate estima din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvenţă, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii.

**Tabelul 1 Reacţii adverse raportate în urma administrării intravenoase a acidului ibandronic**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Aparate, sisteme şi organe** | **Foarte frecvente** | **Frecvente** | **Mai puţin frecvente** | **Rare** | **Foarte rare** | **Cu frecvenţă necunoscută** |
| **Infecţii şi infestări** |  | Infecţii | Cistită, vaginită, candidoză orală |  |  |  |
| **Tumori benigne, maligne şi nespecificate** |  |  | Neoplasm cutanat benign |  |  |  |
| **Tulburări hematologice şi limfatice** |  |  | Anemie, discrazii sanguine |  |  |  |
| **Tulburări ale sistemului imunitar** |  |  |  |  | Reacţii de hipersensibilitate†, bronhospasm†, angioedem†, reacţie anafilactică/şoc anafilactic†\*\* | Agravare a astmului bronşic |
| **Tulburări endocrine** |  | Tulburări paratiroidiene |  |  |  |  |
| **Tulburări metabolice şi de nutriţie** |  | Hipocalcemie\*\* | Hipofosfatemie |  |  |  |
| **Tulburări psihice** |  |  | Tulburări de somn, anxietate, labilitate emoţională |  |  |  |
| **Tulburări ale sistemului nervos** |  | Cefalee, ameţeli, disgeuzie (modificarea gustului) | Tulburări cerebrovasculare, leziuni ale rădăcinilor nervoase, amnezie, migrenă, nevralgie, hipertonie, hiperestezie, parestezii circumorale, parosmie |  |  |  |
| **Tulburări oculare** |  | Cataractă |  | Inflamaţie oculară†\*\* |  |  |
| **Tulburări acustice şi vestibulare** |  |  | Surditate |  |  |  |
| **Tulburări cardiace** |  | Bloc de ramură | Ischemie miocardică, tulburări cardiovasculare, palpitaţii |  |  |  |
| **Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale** |  | Faringită | Edem pulmonar, stridor |  |  |  |
| **Tulburări gastrointestinale** |  | Diaree, vărsături, dispepsie, dureri gastrointestinale, afecţiuni dentare | Gastroenterită, gastrită, ulceraţii la nivelul cavităţii bucale, disfagie, cheilită |  |  |  |
| **Tulburări hepatobiliare** |  |  | Colelitiază |  |  |  |
| **Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat** |  | Afecţiuni cutanate, echimoze | Erupţie cutanată tranzitorie, alopecie |  | Sindrom Stevens-Johnson†, eritem polimorf†, dermatită buloasă† |  |
| **Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv** |  | Osteoartrită, mialgii, artralgii, tulburări articulare, dureri osoase |  | Fracturi subtrohanteriene şi fracturi atipice de diafiză femurală† | Osteonecroză de maxilar†\*\*  Osteonecroza canalului auditiv extern (reacție adversă de clasă a bifosfonaţilor) † | Fracturi atipice ale oaselor lungi, altele decât femurul |
| **Tulburări renale şi ale căilor urinare** |  |  | Retenţie urinară, chist renal |  |  |  |
| **Tulburări ale aparatului genital şi ale sânului** |  |  | Durere pelvină |  |  |  |
| **Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare** |  | Febră cu valori mari, afecţiune asemănătoare gripei\*\*, edeme periferice, astenie, sete | Hipotermie |  |  |  |
| **Investigaţii diagnostice** |  | Valori crescute ale gamma-GT, valori crescute ale creatininei | Valori crescute ale fosfatazei alcaline sanguine, scădere ponderală |  |  |  |
| **Leziuni, intoxicaţii şi complicaţii legate de procedurile utilizate** |  |  | Leziune, durere la nivelul locului de injectare |  |  |  |

\*\* Vezi informaţiile suplimentare de mai jos

†Identificate în experienţa ulterioară punerii pe piaţă.

Descrierea anumitor reacţii adverse

*Hipocalcemie*

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

*Afecţiune asemănătoare gripei*

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

*Osteonecroză de maxilar*

Au fost raportate cazuri de osteonecroză de maxilar, predominant la pacienţii cu cancer trataţi cu medicamente care inhibă resorbţia osoasă, cum este acidul ibandronic (vezi pct. 4.4). După punerea pe piaţă, 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.

*Inflamaţie oculară*

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

*Reacţie anafilactică/şoc anafilactic*

La pacienţii cărora li s-a administrat acid ibandronic intravenos, au fost raportate cazuri de reacţie anafilactică/şoc anafilactic, incluzând evenimente letale.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în Anexa V.

**4.9 Supradozaj**

Până în prezent, nu există experienţă în cazuri de intoxicaţie acută cu acid ibandronic concentrat pentru soluţie perfuzabilă. Funcţiile renală şi hepatică trebuie monitorizate, deoarece atât rinichii cât şi ficatul au fost evidenţiate ca organe ţintă pentru toxicitate în studiile preclinice efectuate cu doze mari. Hipocalcemia relevantă clinic trebuie corectată prin administrarea intravenoasă de gluconat de calciu.

**5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE**

**5.1 Proprietăţi farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: medicamente pentru tratamentul afecţiunilor osoase, bifosfonaţi,

codul ATC: M05BA06.

Mecanismul de acţiune

Acidul ibandronic aparţine grupului de substanţe numite bifosfonaţi care acţionează specific asupra osului. Acţiunea lor selectivă asupra ţesutului osos se bazează pe afinitatea mare a bifosfonaţilor pentru masa minerală osoasă. Bifosfonaţii acţionează prin inhibarea activităţii osteoclastelor, deşi mecanismul exact nu este clar încă.

*In vivo*, acidul ibandronic previne distrucţia osoasă indusă experimental prin întreruperea funcţiei gonadale, administrare de retinoizi sau extracte tumorale, inducere de tumori. De asemenea, inhibarea resorbţiei osoase endogene a fost documentată prin studii cinetice cu 45Ca şi prin eliberarea de tetraciclină radioactivă încorporată anterior în os.

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

Resorbţia osoasă indusă de afecţiunea malignă se caracterizează prin resorbţie osoasă excesivă, care nu este echilibrată de sinteză osoasă corespunzătoare. Acidul ibandronic inhibă selectiv activitatea osteoclastelor, reducând resorbţia osoasă şi, astfel, reducând complicaţiile de la nivel osos ale afecţiunii 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 şi efectul specific al acidului ibandronic asupra hipercalcemiei induse de tumori se caracterizează prin scăderea calcemiei şi excreţie urinară de calciu.

La dozele recomandate pentru tratament, în studiile clinice efectuate la pacienţii cu valoarea iniţială a calcemiei corectate în funcţie de albuminemie ≥ 3,0 mmol/l, după rehidratarea adecvată, au fost obţinute următoarele procente de răspuns, cu intervalele de încredere corespunzătoare.

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

Pentru aceşti pacienţi şi 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 funcţie de albuminemie de peste 3,0 mmol/l) a fost de 18 până la 26 zile.

*Studii clinice în prevenţia evenimentelor osoase la pacienţii cu cancer de sân şi metastaze osoase*

La pacienţii cu cancer de sân şi metastaze osoase, studiile clinice au arătat că există un efect inhibitor

dependent de doză asupra osteolizei osoase, exprimată prin markeri ai resorbţiei osoase şi un efect dependent de doză asupra evenimentelor osoase.

La pacientele cu cancer de sân şi metastaze osoase, prevenţia 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 şi 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 eficacităţii*

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

- intervenţie chirurgicală osoasă pentru tratamentul fracturilor

- fracturi vertebrale

- fracturi non-vertebrale

Analiza RPMO a fost ajustată în funcţie de timp şi s-a considerat că unul sau mai multe evenimente apărute într-o perioadă unică de 12 săptămâni pot fi potenţial 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, faţă de placebo, în reducerea EOA măsurate de RPMO ajustată în funcţie de timp (p=0,004). De asemenea, numărul EOA a fost semnificativ redus prin administrarea dozei de acid ibandronic 6 mg şi a existat o reducere cu 40% a riscului EOA faţă 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 eficacităţii*

S-a demonstrat o creştere 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 iniţială, în mod constant, pe parcursul întregului studiu şi a fost însoţit de reducerea semnificativă a utilizării analgezicelor. La pacientele tratate cu acid ibandronic, deteriorarea calităţii vieţii 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 eficacităţii este realizată în Tabelul 3.

**Tabelul 3 Rezultate cu privire la criteriile secundare de evaluare a eficacităţii** **(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 vieţii\* | -45,4 | -10,3 | p=0,004 |

\*Modificarea medie de la valoarea iniţială până la ultima evaluare.

La pacienţii trataţi cu acid ibandronic, s-a înregistrat o scădere marcată a markerilor urinari ai resorbţiei osoase (piridinolina şi deoxipiridinolina), care a fost semnificativă statistic comparativ cu placebo.

Siguranţa 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 pacienţi cu cancer de sân metastazat. Nu a fost observată nicio diferenţă privind indicatorii funcţiei renale. Profilul general al evenimentelor adverse pentru acidul ibandronic după perfuzia cu durata de 15 minute a fost similar cu profilul de siguranţă cunoscut pentru durate de administrare a perfuziei mai mari şi nu au fost identificate noi aspecte privind siguranţa administrării asociate cu o durată a perfuziei de 15 minute.

O durată de administrare a perfuziei de 15 minute nu a fost studiată la pacienţii cu cancer cu Clcr < 50 ml/min

Copii şi adolescenţi (vezi pct. 4.2 și pct. 5.2)

Siguranţa şi eficacitatea acidului ibandronic la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu există date disponibile.

**5.2 Proprietăţi farmacocinetice**

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

Distribuţie

După expunerea sistemică iniţială, acidul ibandronic se leagă rapid de os sau este excretat în urină. La om, volumul aparent de distribuţie terminal este de cel puţin 90 l şi proporţia din doza care ajunge la os este estimată a fi 40-50% din doza regăsită în circulaţia sistemică. La concentraţiile terapeutice, legarea de proteinele plasmatice umane este de aproximativ 87% şi, astfel, interacţiunile cu alte medicamente cauzate de îndepărtarea altor substanţe de la nivelul situsurilor de legare sunt puţin probabile.

Matabolizare

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

Eliminare

Intervalul timpilor de înjumătăţire plasmatică aparenţi determinaţi este larg şi dependent de doză şi de sensibilitatea analizei, dar timpul de înjumătăţire plasmatică prin eliminare aparent este, în general, cuprins în intervalul 10 – 60 ore. Cu toate acestea, după administrarea intravenoasă sau orală, concentraţiile plasmatice iniţiale scad repede, atingând 10% din valorile maxime în 3, respectiv 8 ore. La pacienţii 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 şi este în legătură cu clearance-ul creatininei. Diferenţa dintre clearance-ul aparent total şi cel renal se consideră a reflecta preluarea de către os.

Mecanismul de secreţie din cadrul eliminării renale nu pare să includă sisteme de transport cunoscute, acide sau bazice, implicate în excreţia altor substanţe active. În plus, acidul ibandronic nu inhibă cele mai importante izoenzime hepatice ale citocromului P450 şi nu este inductor enzimatic al citocromului P450 la şobolani.

Farmacocinetica la grupe speciale de pacienţi

*Sex*

La femei şi bărbaţi, biodisponibilitatea şi farmacocinetica acidului ibandronic sunt similare.

*Rasa*

Nu există dovezi de diferenţe interetnice semnificative clinic între asiatici şi caucazieni în ceea ce priveşte distribuţia acidului ibandronic. Există doar foarte puţine date disponibile cu privire la pacienţii de origine africană.

*Pacienţii cu insuficienţă renală*

La pacienţii cu diferite grade de insuficienţă renală, expunerea pacienţilor la acid ibandronic este corelată cu clearance-ul creatininei (Clcr). La subiecţii cu insuficienţă renală severă (valoarea medie estimată Clcr = 21,2 ml/min), ASC0-24 ore medie ajustată la doză a crescut cu 110%, comparativ cu valoarea observată la voluntarii sănătoşi. În studiul clinic farmacologic WP18551, după administrarea intravenoasă a unei doze unice de 6 mg (perfuzie cu durata de 15 minute), ASC0-24 ore 4 medie a crescut cu 14%, respectiv cu 86%, la subiecţii cu insuficienţă renală uşoară (valoarea medie estimată Clcr=68,1 ml/min) şi insuficienţă renală moderată (valoarea medie estimată Clcr=41,2 ml/min), comparativ cu voluntarii sănătoşi (valoarea medie estimată Clcr=120 ml/min). Cmax medie nu a crescut la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară şi a crescut cu 12% la pacienţii cu insuficienţă renală moderată. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară (Clcr ≥50 şi <80 ml/min). La pacienţii cu cancer de sân şi metastaze osoase trataţi pentru prevenţia evenimentelor osoase, având insuficienţă renală moderată (Clcr ≥30 şi <50 ml/min) sau insuficienţă renală severă (Clcr <30 ml/min) este recomandată o ajustare a dozei (vezi pct. 4.2).

*Pacienţii cu insuficienţă hepatică (vezi pct. 4.2)*

La pacienţii cu insuficienţă 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 excreţie renală şi prin preluare de către os. De aceea, la pacienţii cu insuficienţă hepatică, nu este necesară ajustarea dozelor. În plus, deoarece acidul ibandronic se leagă de proteinele plasmatice în proporţie de aproximativ 87% la concentraţiile terapeutice, hipoproteinemia din bolile hepatice severe este puţin probabil să determine creşterea semnificativă clinic a concentraţiilor plasmatice libere.

*Pacienţi vârstnici (vezi pct. 4.2)*

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

*Copii şi adolescenţi (vezi pct. 4.2 şi pct. 5.1)*

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

**5.3 Date preclinice de siguranţă**

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

Mutagenitate/carcinogenitate:

Nu au fost observate dovezi privind potenţialul carcinogen. Testele de genotoxicitate nu au evidenţiat activitate genotoxică a acidului ibandronic.

Toxicitate asupra funcţiei de reproducere:

La şobolanii şi iepurii la care s-a administrat tratament intravenos, nu s-a observat niciun efect teratogen sau de toxicitate directă al acidul ibandronic asupra fetusului.

În studiile cu privire la toxicitatea asupra funcţiei de reproducere efectuate la şobolani prin administrarea pe cale orală, efectele asupra fertilităţii au constat în creştere a pierderilor în perioada de preimplantare la doze de 1 mg/kg şi zi sau mai mari. În studiile cu privire la toxicitatea asupra funcţiei de reproducere efectuate la şobolani prin administrarea pe calea intravenoasă, acidul ibandronic a determinat scăderea numărului de spermatozoizi la doze de 0,3 şi 1 mg/kg şi zi şi a scăzut fertilitatea la masculi la doze de 1 mg/kg şi zi şi la femele la doze de 1,2  mg/kg şi zi. În studiile cu privire la toxicitate asupra funcţiei de reproducere efectuate la şobolani, reacţiile adverse la acidul ibandronic au fost cele aşteptate la această clasă de medicamente (bifosfonaţi). Acestea includ scădere a numărului de locuri de implantare, interferenţă cu parturiția naturală (distocie), creştere a incidenţei malformaţiilor viscerale (sindromul ureterului renal pelvin) şi anomalii dentare la generaţia F1 de şobolani.

**6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE**

**6.1 Lista excipienţilor**

Clorură de sodiu

Acetat de sodiu trihidrat

Acid acetic glacial

Apă pentru preparate injectabile

**6.2 Incompatibilităţi**

Pentru a evita incompatibilităţile potenţiale, acid ibandronic concentrat pentru soluţie perfuzabilă trebuie diluat doar cu soluţie izotonă de clorură de sodiu sau cu soluţie de glucoză 5%.

Acidul ibandronic concentrat pentru soluţie perfuzabilă nu trebuie amestecat cu soluţii care conţin calciu.

**6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani.

După reconstituire:

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

Din punct de vedere microbiologic, soluţia perfuzabilă trebuie utilizată imediat. Dacă nu se utilizează imediat, timpul de păstrare al medicamentului în uz şi condiţiile înainte de utilizare reprezintă responsabilitatea utilizatorului şi, de regulă, nu trebuie să depăşească 24 ore la temperaturi cuprinse între 2 °C şi 8 oC, cu excepţia cazului în care reconstituirea s-a realizat în condiţii aseptice controlate şi validate.

**6.4 Precauţii speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiţii speciale de păstrare.

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

**6.5 Natura şi conţinutul ambalajului**

Flacon cu capacitatea de 6 ml, din sticlă (tip I), cu dop din cauciuc tetrafluoretilen- etilenă şi 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 şi 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 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor**

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

**7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Accord Healthcare S.L.U.

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

Edifici Est 6ª planta,

08039 Barcelona,

Spania

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

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**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente: https://www.ema.europa.eu/.

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Acid ibandronic Accord 3 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută

**2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ**

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

Fiecare ml de soluţie conţine 1 mg de acid ibandrionic.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Soluţie injectabilă (injecție).

Soluţie limpede, incoloră.

**4. DATE CLINICE**

**4.1 Indicaţii 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 şi mod de administrare**

Pacienţilor trataţi cu acid ibandronic trebuie să li se dea prospectul şi cardul de avertizare pentru pacient.

Doze

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

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

Dacă o doză este omisă, injecţia trebuie administrată cât mai curând posibil. Injecţiile trebuie programate apoi la interval de 3 luni de la data ultimei injecţii.

Nu a fost stabilită durata optimă a tratamentului cu bifosfonaţi pentru osteoporoză. Necesitatea continuării tratamentului trebuie reevaluată periodic, în funcţie de beneficiile şi riscurile potenţiale ale administrării de acid ibandronic, pentru fiecare caz în parte, în special după 5 sau mai mulţi ani de utilizare.

Grupe speciale de pacienţi

*Paciente cu insuficienţă renală*

Acid ibandronic soluţie injectabilă nu este recomandată pacientelor la care clearance-ul creatininei are valoarea peste 200 µmol/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 (vezipct. 4.4 şi pct. 5.2).

Nu este necesară ajustarea dozei la pacientele cu insuficienţă renală uşoară 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/min.

*Paciente cu insuficienţă hepatică*

Nu este necesară ajustarea dozei (vezipct.5.2).

*Vârstnici ( > 65 ani)*

Nu este necesară ajustarea dozei (vezipct. 5.2).

*Copii şi adolescenţi*

Acidul ibandronic nu prezintă utilizare relevantă la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani şi nu a fost studiat la acest grup de pacienţi (vezi pct. 5.1 şi 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 Contraindicaţii**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct 6.1

- Hipocalcemie

**4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**

Eşecuri ale administrării

Trebuie manifestată precauţie pentru a nu administra acid ibandronic soluţie injectabilă pe cale intraarterială sau paravenoasă, deoarece aceasta poate deteriora ţesutul.

Hipocalcemie

Acidul ibandronic, ca şi alţi bifosfonaţi administraţi intravenos, poate determina scăderea tranzitorie a valorilor calciului seric.

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

Tuturor pacientelor trebuie să li se administreze suplimente adecvate cu calciu şi vitamina D.

Reacţie anafilactică/şoc anafilactic

La pacienţii cărora li s-a administrat acid ibandronic intravenos, au fost raportate cazuri de reacţie anafilactică/şoc anafilactic, incluzând evenimente letale.

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

Insuficienţă renală

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

Datorită experienţei clinice limitate, acid ibandronic soluţie injectabilă nu este recomandată pacientelor cu clearance-ul creatininei peste 200 µmol/l (2,3 mg/dl) sau la care clearance-ul creatininei este sub 30 ml/min (vezipct. 4.2 şi pct. 5.2).

Pacienţi cu insuficienţă cardiacă

La pacienţii cu risc de insuficienţă cardiacă, trebuie evitată hiperhidratarea.

Osteonecroză de maxilar

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

Iniţierea tratamentului sau o nouă rundă de tratament trebuie să fie amânată la pacienţii cu leziuni deschise ale ţesuturilor moi din gură.

Se recomandă examinarea stomatologică preventivă şi o evaluare individuală a raportului beneficiu-risc înainte de tratamentul cu acid ibandronic la pacienţii cu factori de risc concomitenţi.

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

- Puterea medicamentului care inhibă resorbţia osoasă (risc mai crescut pentru compuşii foarte puternici), calea de administrare (risc mai crescut în cazul administrării parenterale) şi dozele cumulative de terapie împotriva resorbţiei osoase)

- Cancer, afecţiuni comorbide (de exemplu, anemie, coagulopatii, infecţii), fumat

- Terapii concomitente: corticosteroizi, chimioterapie, inhibitori de angiogeneză, radioterapie la nivelul capului şi gâtului

- Igienă orală deficitară, boală periodontală, proteze dentare fixate necorespunzător, istoric de afecţiuni dentare, proceduri stomatologice invazive, de exemplu extracţii dentare

Toţi pacienţii trebuie să fie încurajaţi să menţină o bună igienă orală, să se prezinte la consult stomatologic periodic, şi să raporteze imediat orice simptome de la nivelul gurii, de exemplu mobilitate dentară, durere sau umflare, ulceraţii care nu se vindecă sau secreţii pe durata tratamentului cu acid ibandronic. Pe durata tratamentului, procedurile dentare invazive trebuie să fie efectuate numai după o evaluare atentă şi să fie evitate în perioadele foarte apropiate de administrarea acidului ibandronic.

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

Osteonecroza canalului auditiv extern

Osteonecroza canalului auditiv extern a fost raportată în asociere cu bifosfonaţii, în principal în asociere cu terapia pe termen lung. Posibilii factori de risc pentru osteonecroza canalului auditiv extern includ utilizarea steroizilor şi a chimioterapiei şi/sau factori de risc locali, cum sunt infecţia sau trauma. Posibilitatea de apariţie a osteonecrozei canalului auditiv extern trebuie să fie luată în considerare la pacienţii trataţi cu bifosfonaţi care prezintă simptome otice, inclusive infecţii cronice ale urechii.

Fracturi femurale atipice

În timpul tratamentului cu bifosfonaţi au fost raportate fracturi atipice subtrohanterice şi de diafiză femurală, în special la pacienţii 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 absenţa unui traumatism, iar unii pacienţi 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 apariţia unei fracturi femurale complete. Fracturile sunt adesea bilaterale; de aceea, la pacienţii trataţi cu bifosfonaţi la care s-a confirmat apariţia unei fracturi de diafiză femurală, trebuie examinat femurul contralateral. A fost raportată, de asemenea, vindecarea insuficientă a acestor fracturi.

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

În timpul tratamentului cu bifosfonaţi, pacienţii trebuie sfătuiţi să raporteze orice durere la nivelul coapsei, şoldului 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 soluţie injectabilă în seringă preumplută practic „nu conţine sodiu”.

**4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune**

Nu sunt de aşteptat interacţiuni metabolice, deoarece acidul ibandronic nu inhibă cele mai importante izoenzime hepatice ale citocromului P450 şi a fost demonstrat că nu este inductor enzimatic al citocromului P450 la şobolani (vezi pct. 5.2). Acidul ibandronic este eliminat numai prin excreţie renală şi nu este metabolizat.

**4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea**

Sarcina

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

Nu există date adecvate privind utilizarea acidului ibandronic la gravide. Studiile la şobolani au demonstrat efecte toxice asupra funcţiei de reproducere (vezipct.5.3). La om, riscul potenţial nu este cunoscut. Acidul ibandronic nu trebuie utilizat în timpul sarcinii**.**

Alăptarea

Nu se cunoaşte dacă acidul ibandronic se excretează în laptele uman. Studiile la şobolani femele care alăptau au demonstrat prezenţa unor concentraţii 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 şobolani prin administrarea pe cale orală, acidul ibandronic scade fertilitatea. În studiile efectuate la şobolani prin administrarea pe calea intravenoasă, acidul ibandronic scade fertilitatea la doze zilnice mari (vezi pct. 5.3).

**4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje**

Ţinând cont de profilul farmacocinetic şi farmacodinamic şi de reacţiile adverse raportate,

este de aşteptat ca acidul ibandronic să nu aibă nicio influenţă sau să aibă o influenţă neglijabilă asupra capacităţii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

**4.8 Reacţii adverse**

Sumarul profilului de siguranţă

Cele mai grave reacţii adverse raportate sunt reacţia anafilactică/şoc anafilactic, fracturile atipice de femur, osteonecroza de maxilar, iritaţia gastro-intestinală şi inflamaţia oculară (vezi paragraful “Descrierea anumitor reacţii adverse” şi pct. 4.4).

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

Tabelul reacţiilor adverse

În tabelul 1 este prezentată o listă completă a reacţiilor adverse cunoscute. Siguranţa administrării orale a acidului ibandronic 2,5 mg pe zi a fost evaluată la 1251 de paciente tratate în 4 studii clinice placebo controlate, majoritatea dintre paciente provenind dintr-un studiu pivot de tratament al fracturilor desfăşurat 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 siguranţă ale administrării intravenoase a acidului ibandronic 3 mg la interval de 3 luni şi ale administrării orale a acidului ibandronic 2,5 mg o dată pe zi s-au demonstrat a fi similare. Proporţia globală a pacientelor la care a apărut o reacţie adversă a fost de 26,0% şi 28,6% pentru acid ibandronic 3 mg soluţie injectabilă la interval de 3 luni după un an şi, respectiv, doi ani. În majoritatea cazurilor acestea nu au determinat oprirea tratamentului.

Reacţiile adverse sunt listate în conformitate cu categoriile de frecvenţă şi clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme şi organe. Categoriile de frecvenţă sunt definite conform următoarei convenţii: foarte frecvente (≥ 1/10), frecvente (≥ 1/100 şi < 1/10), mai puţin frecvente (≥ 1/1000 şi < 1/100), rare (≥ 1/10 000 şi < 1/1000), foarte rare (< 1/10 000), cu frecvenţă necunoscută (nu se poate estima din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvenţă, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii.

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

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Aparate, sisteme şi organe** | **Frecvente** | **Mai puţin frecvente** | **Rare** | **Foarte rare** | **Cu frecvență necunoscută** |
| Tulburări ale sistemului imunitar |  | Exacerbare a astmului bronşic | Reacţii de hipersensibilitate | Reacţie anafilactică/şoc anafilactic\*† |  |
| Tulburări de metabolism și nutriție |  | hipocalcemie† |  |  |  |
| Tulburări ale sistemului nervos | Cefalee |  |  |  |  |
| Tulburări oculare |  |  | Inflamaţie oculară\*† |  |  |
| Tulburări vasculare |  | Flebită/tromboflebită |  |  |  |
| Tulburări gastro-intestinale\* | Gastrită, dispepsie, diaree, durere abdominală, greaţă, constipaţie |  |  |  |  |
| Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat | Erupţie cutanată tranzitorie |  | Angioedem, tumefiere facială/edem, urticarie | Sindrom Stevens-Johnson†, eritem polimorf†, dermatită buloasă† |  |
| Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv | Artralgie, mialgie, durere musculo-scheletică, durere de spate | Durere osoasă | Fracturi subtrohanteriene şi fracturi atipice de diafiză femurală† | Osteonecroză de maxilar\*†  Osteonecroza canalului auditiv extern (reacție adversă de clasă a bifosfonaţilor) † | Fracturi atipice ale oaselor lungi, altele decât femurul |
| Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare | Afecţiune asemănătoare gripei\*, oboseală | Reacţii la locul de injectare, astenie |  |  |  |

\*Vezi informaţiile suplimentare de mai jos

†Identificate în experienţa ulterioară punerii pe piaţă.

Descrierea anumitor reacţii adverse

*Afecţiune asemănătoare gripei*

Afecţiunea asemănătoare gripei include evenimente raportate ca reacţie de fază acută sau simptome incluzând mialgie, artralgie, febră, frisoane, fatigabilitate, greaţă, pierderea poftei de mâncare şi durere osoasă.

*Osteonecroză de maxilar*

Au fost raportate cazuri de osteonecroză de maxilar, predominant la pacienţii cu cancer trataţi cu medicamente care inhibă resorbţia osoasă, cum este acidul ibandronic (vezi pct. 4.4). Au fost raportate cazuri de OM pentru acidul ibandronic după punerea pe piaţă.

*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.

*Inflamaţie oculară*

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

*Reacţie anafilactică/şoc anafilactic*

La pacienţii cărora li s-a administrat acid ibandronic intravenos, au fost raportate cazuri de reacţie anafilactică/şoc anafilactic, incluzând evenimente letale.

**Raportarea reacţiilor adverse suspectate**

Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în Anexa V.

**4.9 Supradozaj**

Nu sunt disponibile informaţii specifice cu privire la tratamentul supradozajului cu acid ibandronic soluţie injectabilă.

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

**5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE**

**5.1 Proprietăţi farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente pentru tratamentul afecţiunilor osoase, bifosfonaţi. Cod ATC: M05BA06.

*Mecanism de acţiune*

Acidul ibandronic este un bifosfonat cu potenţă mare, care aparţine grupului de compuşi bifosfonaţi care conţin azot şi care acţionează selectiv asupra ţesutului osos şi inhibă specific activitatea osteoclastelor, fără a afecta direct formarea osoasă. Acidul ibandronic nu interferă cu refacerea osteoclastelor.

La femeile aflate în postmenopauză, acidul ibandronic conduce la o creştere progresivă netă a masei de substanţă osoasă şi determină o incidenţă scăzută a fracturilor, prin reducerea ratei crescute a turnover-ului osos spre concentraţiile din premenopauză.

*Efecte farmacodinamice*

Acţiunea farmacodinamică a acidului ibandronic constă în inhibarea resorbţiei osoase. *In vivo*, acidul ibandronic previne distrugerea osoasă indusă experimental prin întreruperea funcţiei gonadelor, retinoizi, tumori sau extracte tumorale. La şobolanii tineri (creştere rapidă), resorbţia osoasă endogenă este şi ea inhibată, determinând o creştere normală a masei osoase comparativ cu animalele netratate.

Modelele animale confirmă faptul că acidul ibandronic este un inhibitor cu potenţă crescută al activităţii osteoclastice. La şobolanii în creştere, 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 şi intermitentă (cu perioade lungi de pauză) de lungă durată la şobolani, câini şi maimuţe a fost asociată cu formarea unui os nou cu calitate normală şi cu rezistenţă mecanică menţinută sau crescută, chiar la doze toxice. La om, eficacitatea administrării zilnice cât şi 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 şi-a demonstrat eficacitatea împotriva fracturilor.

La modelele animale, acidul ibandronic a determinat modificări biochimice care indică inhibarea dependentă de doză a resorbţiei osoase, inclusiv supresia markerilor biochimici urinari ai degradării colagenului osos (cum ar fi deoxipiridinolina şi 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 şi dozele administrate pe cale intravenoasă la femei în postmenopauză au produs modificări biochimice indicatoare ale inhibiţiei resorbţiei osoase dependente de doză.

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

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

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

Eficacitate clinică

Factorii de risc independenţi, de exemplu valoarea DMO scăzută, vârsta, existenţa unor fracturi anterioare, antecedente familiale de fracturi, turnover osos ridicat şi greutatea corporală scăzută, trebuie luaţi în considerare pentru a identifica pacientele cu risc crescut de fracturi osteoporotice.

*Acid ibandronic 3 mg soluţie injectabilă la interval de 3 luni*

Densitatea minerală osoasă (DMO)

Într-un studiu randomizat, dublu orb, multicentric, de non-inferioritate (BM 16550) desfăşurat 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 iniţial), acid ibandronic 3 mg injecţie intravenoasă, administrată la interval de 3 luni s-a dovedit a fi cel puţin la fel de eficace precum şi acid ibandronic a 2,5 mg administrat zilnic pe cale orală în ceea ce priveşte creşterea DMO. Aceasta a fost demonstrată atât în analiza primară după un an cât şi în analiza de confirmare a obiectivului primar după doi ani (Tabel 2).

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

Tabelul 2: Valoarea relativă medie a modificării DMO faţă de valoarea iniţială la nivelul coloanei vertebrale lombare, întregului şold, colului femural şi trohanterului după un an (analiză primară) şi doi ani de tratament (pentru întreaga populaţie inclusă în protocol) în studiul BM 16550

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Date obţinute după un an în studiul BM 16550 | | Date obţinute după doi ani în studiul BM 16550 | |
| Valori relative medii ale modificării faţă de valorile iniţiale % [IÎ 95%] | Acid ibandronic  2,5 mg  zilnic  (N=377) | Acid ibandronic 3 mg injecţie la interval de 3 luni  (N=365) | Acid ibandronic  2,5 mg zilnic  (N=334) | Acid ibandronic 3 mg injecţie 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 şold | 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 injecţie 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 priveşte creşterea DMO a coloanei vertebrale lombare, într-o analiză prospectivă planificată la un an, p <0,001 şi 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 injecţie la interval de 3 luni au prezentat o creştere a DMO mai mare decât sau egală cu a valorii iniţiale (paciente cu răspuns terapeutic evidenţiat prin creşterea 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 injecţie şi 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 menţinută (p=0,001).

În cazul DMO a întregului şold, 82,3% dintre pacientele cărora li s-a administrat acid ibandronic 3 mg injecţie 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 injecţii 3 mg şi 77,0% dintre pacientele cărora li s-a administrat acid ibandronic 2,5 mg ca terapie orală au prezentat DMO a întregului şold crescută sau menţinută. (p=0,004).

Proporţia pacientelor la care după un an atât DMO a coloanei vertebrale lombare cât şi cea a întregului şold a crescut sau s-a menţinut a fost de 76,2% în braţul cu 3 mg injecţie la interval de 3 luni şi de 67,2% în braţul cu tratament oral de 2,5 mg zilnic (p=0,007). După doi ani, 80,1% şi 68,8% dintre paciente au corespuns acestui criteriu în braţul cu 3 mg injecţie la interval de 3 luni şi în braţul cu 2,5 mg zilnic (p=0,001).

Markerii biochimici ai turn-overului osos

Scăderi semnificative clinic ale valorilor concentraţiilor plasmatice ale CTX s-au observat în toate momentele stabilite în care s-au făcut determinări. După 12 luni, modificarea relativă mediană faţă de valoarea iniţială a fost de –58,6% în cazul administrării injecţiei intravenoase 3 mg la interval de 3 luni şi –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 soluţie injectabilă au fost identificate că au răspuns la tratament (definit ca o scădere > 50% de la valoarea iniţială), comparativ cu 64,9% dintre pacientele cărora li s-a administrat 2,5 mg zilnic pe cale orală. Reducerea CTX plasmatică s-a menţinut peste 2 ani, cu mai mult de jumătate dintre paciente identificate ca respondente în ambele grupe de tratament.

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

*Acid ibandronic 2,5 mg comprimate o dată pe zi*

În studiul clinic iniţial 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 şi relevantă clinic a incidenţei noilor fracturi vertebrale evidenţiate clinic, morfometric şi 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 şi 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 puţin 5 ani în perioada postmenopauză, care au avut DMO la nivelul coloanei lombare între -2 şi -5 DS sub valoarea medie din premenopauză (scor T) la cel puţin o vertebră (L1-L4) şi care au avut una până la patru fracturi vertebrale obişnuite. Toate pacientele au primit zilnic câte 500 mg calciu şi 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 şi relevantă clinic a incidenţei noilor fracturi vertebrale. Acest regim terapeutic a redus incidenţa noilor fracturi vertebrale evidenţiate 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 diferenţe semnificative statistic după 1 an de tratament (p=0,056). Efectul antifractură s-a menţinut pe toată durata studiului. Nu s-a demonstrat nicio reducere a acestui efect de-a lungul timpului.

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

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Placebo  (N=974) | Acid ibandronic 2,5 mg pe zi  (N=977) |
| Reducerea riscului relativ  Noi fracturi vertebrale evidenţiate morfometric |  | 62% (40,9, 75,1) |
| Incidenţa noilor fracturi vertebrale evidenţiate morfometric | 9,56% (7,5, 11,7) | 4,68% (3,2, 6,2) |
| Reducerea riscului relativ de fractură vertebrală evidenţiată clinic |  | 49%  (14,03, 69,49) |
| Incidenţa fracturilor vertebrale evidenţiate clinic | 5.33%  (3,73, 6,92) | 2,75%  (1,61, 3,89) |
| Valoarea medie a variaţiei DMO raportată la valoarea iniţială 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 variaţiei DMO raportată la valoarea iniţială a acesteia la nivelul întregului şold, 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 subpopulaţiilor de paciente care aveau ca valoare iniţială a DMO la nivelul coloanei lombare scorul T sub -2,5 (tabelul 4). Riscul de fracturi vertebrale a fost mult redus comparativ cu populaţia generală.

Tabelul 4: Rezultatele studiului MF 4411 cu durata de 3 ani, referitor la efectul asupra fracturilor (%, IÎ 95%), la pacientele care aveau ca valoare iniţială 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 evidenţiate morfometric |  | 59% (34,5, 74,3) |
| Incidenţa noilor fracturi vertebrale evidenţiate morfometric | 12,54% (9,53, 15,55) | 5,36% (3,31, 7,41) |
| Reducerea riscului relativ de fractură vertebrală evidenţiată clinic |  | 50% (9,49, 71,91) |
| Incidenţa fracturilor vertebrale evidenţiate clinic | 6,97% (4,67, 9,27) | 3,57% (1,89, 5,24) |
| Valoarea medie a variaţiei DMO raportată la valoarea iniţială 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 variaţiei DMO raportată la valoarea iniţială a acesteia la nivelul întregului şold, în cel de al treilea an | -0,70% (-1,1, -0,2) | 3,59% (3,1, 4,1) |

În populaţia generală de pacienţi din studiul MF 1411, nu s-a observat reducerea riscului fracturilor nevertebrale, totuşi administrarea zilnică de acid ibandronic pare a fi eficientă în subpopulaţia 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 creşterea progresivă a DMO la niveluri vertebrale şi nevertebrale ale scheletului.

Creşterea DMO a coloanei vertebrale lombare după trei ani de tratament a fost de 5,3% şi de 6,5%, comparativ cu placebo şi, respectiv cu valoarea iniţială. Comparativ cu valoarea iniţială, creşterea la nivelul şoldului a fost de 2,8% la nivelul colului femural, de 3,4% la nivelul întregului şold şi de 5,5% la nivelul trohanterului.

Markerii biochimici ai turnover-ului osos (cum ar fi CTX urinar şi osteocalcina plasmatică) au evidenţiat modelul aşteptat de reducere până la nivelurile din premenopauză şi reducerea maximă obţinută 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 resorbţiei osoase s-a observat cel mai devreme la o lună după începerea tratamentului cu acid ibandronic 2,5 mg.

*Copii şi adolescenţi* (vezi pct. 4.2 şi pct. 5.2)

Nu există date disponibile referitoare la siguranţa şi eficacitatea acidului ibandronic la copii şi adolescenţi, deoarece nu a fost studiată la această grupă de vârstă.

**5.2 Proprietăţi farmacocinetice**

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

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

*Absorbţie*

Nu este cazul.

*Distribuţie*

După expunerea sistemică iniţială, acidul ibandronic se leagă rapid la nivel osos sau este excretat în urină. La om, volumul aparent de distribuţie terminal este de cel puţin 90 l şi proporţia din doză care ajunge la nivel osos este estimată a fi 40-50% din doza aflată în circulaţie. La om, la concentraţii terapeutice, legarea de proteinele plasmatice este de aproximativ 85%-87% (determinată *in vitro*) şi, ca urmare, interacţiunile cu alte medicamente datorate deplasării de pe proteinele plasmatice au un potenţial mic.

*Metabolizare*

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

*Eliminare*

Fracţia absorbită de acid ibandronic este eliminată din circulaţie prin absorbţie osoasă (estimată la 40‑50% la femei în postmenopauză), iar restul este eliminată nemodificată pe cale renală.

Intervalul timpilor de înjumătăţire plasmatică aparenţi determinaţi este larg, timpul de înjumătăţire plasmatică terminal aparent este, în general, cuprins între 10-72 ore. Deoarece valorile calculate depind în mare măsură de durata studiului, doza utilizată şi sensibilitatea metodei de dozare, este posibil ca valoarea reală a timpului de înjumătăţire plasmatică terminal să fie substanţial mai mare, aşa cum este în cazul celorlalţi bifosfonaţi. Concentraţiile plasmatice iniţiale scad rapid, atingând 10% din valoarea concentraţiilor maxime în decurs de 3 şi 8 ore după administrare intravenoasă şi, 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 şi este dependent de clearance-ul creatininei. Se consideră că diferenţa dintre clearance-ul aparent total şi cel renal reflectă preluarea acidului ibandronic de către os.

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

Farmacocinetica la grupe speciale de pacienţi

*Sex*

Farmacocinetica acidului ibandronic este similară la bărbaţi şi la femei.

*Rasă*

Nu există dovezi ale niciunei diferenţe interetnice semnificative clinic între asiatici şi caucazieni în ceea ce priveşte distribuţia acidului ibandronic. Există puţine date disponibile privind pacienţii de origine africană.

*Paciente cu insuficienţă renală*

Clearance-ul renal al acidului ibandronic la pacientele cu diferite grade de insuficienţă renală este dependent în mod linear cu clearance-ul creatininei (Clcr).

Nu este necesară ajustarea dozei la pacientele cu insuficienţă renală uşoară sau moderată (Clcr egal cu sau mai mare de 30 ml/min).

Pacientele cu insuficienţă renală severă (Clcr 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 concentraţii plasmatice de 2-3 ori mai mari decât pacientele cu funcţie 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 şi non-renal a scăzut cu 67%, 77%, respectiv cu 50% la pacientele cu insuficienţă renală severă, dar nu a existat o reducere a tolerabilităţii asociate creşterii expunerii. Datorită experienţei clinice limitate, acidul ibandronicnu este recomandat la pacientele cu insuficienţă renală severă (vezi pct. 4.2 şi 4.4). Proprietăţile farmacocinetice ale acidului ibandronic la pacientele aflate în stadii terminale ale bolii renale s-au evaluat doar la un număr mic de paciente tratate prin hemodializă şi, de aceea, proprietăţile farmacocinetice ale acidului ibandronic la pacientele care nu sunt tratate prin hemodializă nu se cunosc. Datorită datelor disponibile limitate, acidul ibandronic nu trebuie utilizat la toate pacientele cu boală renală în stadii terminale.

*Paciente cu insuficienţă hepatică (vezi pct. 4.2)*

Nu există date farmacocinetice pentru acidul ibandronic la pacientele cu insuficienţă hepatică. Ficatul nu are rol semnificativ în clearance-ul acidului ibandronic, care nu este metabolizat dar este eliminat prin excreţie renală şi prin preluarea de către os. Ca urmare, ajustarea dozei nu este necesară la pacientele cu insuficienţă 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 studiaţi. Deoarece funcţia renală scade odată cu vârsta, acesta este singurul factor de luat în considerare (vezi pct. “Insuficienţă renală”).

*Copii şi adolescenţi (vezi pct. 4.2 şi pct. 5.1)*

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

**5.3 Date preclinice de siguranţă**

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

Mutagenitate/carcinogenitate:

Nu s-a observat un potenţial carcinogen. Testele de genotoxicitate nu au evidenţiat nicio dovadă a activităţii genetice a acidului ibandronic.

Efecte toxice asupra funcţiei 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 şobolani şi iepuri. Greutatea corporală a scăzut la generaţia F1 la şobolani. În studiile asupra funcţiei de reproducere efectuate la şobolani prin administrarea pe cale orală, efectele asupra fertilității au constat în creşterea pierderilor în perioada de preimplantare la doze de 1 mg/kg şi zi şi mai mari. În studiile asupra funcţiei de reproducere efectuate la şobolani prin administrarea pe calea intravenoasă, acidul ibandronic scade numărul de spermatozoizi la doze de 0,3 şi 1 mg/kg şi zi şi scade fertilitatea la masculi la doze de 1 mg/kg şi zi şi la femei la doze de 1,2  mg/kg şi zi. Alte reacţii adverse ale acidului ibandronic în studiile de toxicitate reproductivă la şobolan au fost cele observate la clasa bifosfonaţilor. Acestea includ scăderea numărului de locuri de implantare, interferenţa cu parturiţia naturală (distocie) şi creşterea frecvenţei de apariţie a malformaţiilor viscerale (sindromul ureterului renal pelvin).

**6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE**

**6.1 Lista excipienţilor**

Clorură de sodiu

Acid acetic glacial

Acetat de sodiu trihidrat

Apă pentru preparate injectabile

**6.2 Incompatibilităţi**

Acid ibandronic Accord soluţie injectabilă nu trebuie amestecat cu soluţii care conţin calciu sau alte medicamente administrate intravenos.

**6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

**6.4 Precauţii speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiţii speciale pentru păstrare.

**6.5 Natura şi conţinutul ambalajului**

Seringă preumplută din sticlă incoloră, cu piston de culoare gri şi capătul pistonului din interiorul seringii din cauciuc, ce conţine 3 ml soluţie injectabilă.

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

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

**6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor**

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

Orice soluţie injectabilă, seringă şi 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 stricteţe în ceea ce priveşte utilizarea şi eliminarea seringilor şi a altor obiecte ascuţite:

• Acele şi seringile nu trebuie niciodată reutilizate.

• Puneţi toate acele şi seringile folosite într-un container pentru obiecte ascuţite (containere speciale rezistente la înţepare).

• A nu lăsa containerul pentru obiecte ascuţite la îndemâna copiilor.

• Trebuie evitată aruncarea containerului pentru obiecte ascuţite în recipientele pentru deşeuri menajere.

• Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale sau cum sunteţi îndrumat de către profesionistul din domeniul sănătăţii.

**7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Accord Healthcare S.L.U.

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

Edifici Est 6ª planta,

08039 Barcelona,

Spania

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

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**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente https://www.ema.europa.eu.

AnexA II

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

B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA

C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

**D. condiŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

1. FABRICANTUL (FABRICANŢII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele şi adresa fabricantului(fabricanţilor) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,

ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Polonia

B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA

**Acid ibandronic Accord 2 mg și 6 mg concentrate pentru soluţie perfuzabilă (pentru indicaţii oncologice):**

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

**Acid ibandronic Accord 3 mg soluţie în seringă preumplută (pentru indicaţii în osteoporoză):** Medicament cu eliberare pe bază de prescripţie medicală.

C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

* **Rapoartele periodice actualizate privind siguranţa**

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. CONDIŢII SAU RESTRICŢII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI

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

DAPP se angajează să efectueze activităţile şi intervenţiile de farmacovigilenţă necesare detaliate în PMR‑ul aprobat şi prezentat în modulul 1.8.2 al autorizaţiei de punere pe piaţă şi orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

* + la cererea Agenţiei Europene pentru Medicamente;
  + la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informaţii noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilenţă sau de reducere la minimum a riscului).
* **Măsuri 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 ŞI PROSPECTUL**

A. ETICHETAREA

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Acid ibandronic Accord 2 mg concentrat pentru soluţie perfuzabilă

acid ibandronic

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE**

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

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

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

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Concentrat pentru soluţie perfuzabilă

1 flacon (2 mg/2 ml)

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare intravenoasă, în perfuzie, după diluare.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

A se vedea prospectul pentru perioada de valabilitate după diluare.

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

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

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Accord Healthcare S.L.U.

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

Edifici Est 6ª planta,

08039 Barcelona,

Spania

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/12/798/001

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot:

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

**Justificare pentru neincluderea Braille acceptată**

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

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

**18. NUMĂR UNIC DE IDENTIFICARE – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:

SN:

NN:

**MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**FLACON**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ŞI 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 FABRICAŢIE, CODURILE DONAŢIEI ŞI MEDICAMENTULUI**

Lot:

**5. CONŢINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

2 mg/2 ml

**6. ALTE INFORMAŢII**

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Acid ibandronic Accord 6 mg concentrat pentru soluţie perfuzabilă

acid ibandronic

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE**

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

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

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

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Concentrat pentru soluţie perfuzabilă

1 flacon (6 mg/6 ml)

5 flacoane (6 mg/6 ml)

10 flacoane (6 mg/6 ml)

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare

Administrare intravenoasă, în perfuzie, după diluare.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNACOPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

A se vedea prospectul pentru perioada de valabilitate după diluare

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

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

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Accord Healthcare S.L.U.

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

Edifici Est 6ª planta,

08039 Barcelona,

Spania

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/12/798/002

EU/1/12/798/003

EU/1/12/798/004

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot:

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

**[**Justificare pentru neincluderea Braille acceptată]

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

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

**18. NUMĂR UNIC DE IDENTIFICARE – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:

SN:

NN:

**MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**FLACON**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ŞI 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 FABRICAŢIE, CODURILE DONAŢIEI ŞI MEDICAMENTULUI**

Lot:

**5. CONŢINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

6mg/6 ml

**6. ALTE INFORMAŢII**

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Acid ibandronic Accord 3 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută

Acid ibandronic

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVĂ(E)**

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

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

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

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Soluţie injectabilă

1 seringă preumplută + 1 ac pentru injectare

4 seringi preumplute + 4 ace pentru injectare

**5. MODUL ŞI CALEA DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare

Numai pentru administrare intravenoasă

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

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

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Accord Healthcare S.L.U.

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

Edifici Est 6ª planta,

08039 Barcelona,

Spania

**12. NUMĂRUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/12/798/005 1 seringă preumplută

EU/1/12/798/006 4 seringi preumplute

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Serie

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informaţiei în Braille

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

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

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

PC:

SN:

NN:

**MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**SERINGĂ PREUMPLUTĂ**

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

Acid ibandronic Accord 3 mg soluţie injectabilă

Acid ibandronic

I.V.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

**4. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**5. CONŢINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

**6. ALTE INFORMAŢII**

B. PROSPECTUL

**Prospect: Informaţii pentru utilizator**

**Acid ibandronic Accord** **2 mg concentrat pentru soluţie perfuzabilă**

**Acid ibandronic Accord** **6 mg concentrat pentru soluţie perfuzabilă**

acid ibandronic

**Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să luaţi să utilizaţi acest medicament, deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.**

• Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.

• Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

• Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ oriceposibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

**Ce găsiţi în acest prospect**:

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

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

3. Cum se administrează Acid ibandronic Accord

4. Reacţii adverse posibile

5. Cum se păstrează Acid ibandronic Accord

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

**1. Ce este Acid ibandronic Accord** **şi pentru ce se utilizează**

Acid ibandronic Accord conţine substanţa activă acid ibandronic. Aceasta aparţine unui grup de medicamente numit bifosfonaţi.

Acid ibandronic Accord este utilizat la pacienţii adulţi şi vă este prescris dacă aveţi 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 intervenţii chirurgicale sau radioterapie.

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

Acid ibandronic Accord acţionează prin scăderea cantităţii de calciu care este pierdută din oasele dumneavoastră. Medicamentul împiedică faptul ca oasele dumneavoastră să îşi piardă rezistenţa.

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

**Nu vi se va administra Acid ibandronic Accord:**

• dacă sunteţi alergic la acid ibandronic sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

• dacă aveţi sau aţi avut în trecut concentraţii 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 sunteţi sigur, discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a vi se administra Acid ibandronic Accord.

**Atenţionări şi precauţii**

O reacție adversă numită osteonecroză de maxilar (OM) (distrugerea ţesutului osos din maxilar) a fost raportată foarte rar după punerea pe piaţă la pacienţii trataţi cu acid ibandronic pentru afecţiuni asociate cu cancerul. OM poate apărea şi după întreruperea tratamentului.

Este important să se încerce prevenirea apariţiei OM, deoarece este o boală dureroasă, care poate fi dificil de tratat. Pentru a reduce riscul de apariţie a osteonecrozei de maxilar, există anumite precauţii pe care trebuie să le luaţi.

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

• aveţi orice probleme la nivelul gurii sau al dinţilor, de exemplu igienă orală deficitară, boală gingivală sau o extracţie dentară planificată

• nu primiţi îngrijire stomatologică de rutină sau nu vi s-a făcut de mult timp un control stomatologic

• sunteţi fumător (deoarece acest lucru poate spori riscul de probleme dentare)

• aţi fost tratat în trecut cu un bifosfonat (utilizat pentru a trata sau preveni bolile osoase)

• luaţi medicamente numite corticosteroizi (de exemplu, prednisolon sau dexametazonă)

• aveţi cancer.

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

Pe durata tratamentului, trebuie să menţineţi o bună igienă orală (inclusiv să vă spălaţi cu regularitate pe dinţi) şi să vi se efectueze controale stomatologice regulate. Dacă purtaţi proteză dentară, trebuie să vă asiguraţi că proteza se potriveşte bine. Dacă urmaţi tratament stomatologic sau urmează să vi se efectueze o intervenţie chirurgicală la nivelul gurii (de exemplu, extracţie dentară), informaţi-l pe medic despre tratamentul dumneavoastră stomatologic şi spuneţi-i stomatologului că urmaţi tratament cu acid ibandronic.

Contactaţi imediat medicul şi stomatologul dacă aveţi orice probleme la nivelul gurii sau al dinţilor, de exemplu dinţi care se mişcă, durere sau umflare, ulceraţii 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 antebrațului (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.

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

• dacă sunteţi alergic la oricare alt bifosfonat.

• dacă aveţi concentraţii scăzute sau crescute ale vitaminei D, calciului sau ale oricăror alte minerale

• dacă aveţi probleme cu rinichii

* dacă aveţi afecţiuni ale inimii, iar medicul v-a recomandat să scădeţi consumul zilnic de lichide

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

Dacă manifestați unul dintre următoarele simptome cum sunt: scurtarea respiraţiei/dificultăţi la respiraţie, senzaţie de nod în gât, umflarea limbii, ameţeli, senzaţie de pierdere a conștienței, înroşirea sau umflarea feţei, erupţii trecătoare pe piele, greaţă şi vărsături, trebuie să informaţi imediat medicul sau asistenta medicală (vezi pct. 4).

**Copii şi adolescenţi**

Acid ibandronic Accord nu trebuie administrat la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani.

**Acid ibandronic Accord împreună cu alte** **medicamente**

Spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luaţi, aţi luat recent sau s-ar putea să luaţi orice alte medicamente. Aceasta deoarece Acid ibandronic Accord poate influenţa acţiunea altor medicamente. De asemenea, alte medicamente pot influenţa acţiunea Acid ibandronic Accord.

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

**Sarcina şi alăptarea**

Nu trebuie să vi se administreze Acid ibandronic Accord dacă sunteţi gravidă, intenţionaţi să rămâneţi gravidă sau dacă alăptaţi. Adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

**Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor:**

Puteţi conduce vehicule şi să folosiţi utilaje, deoarece este de aşteptat ca Acid ibandronic Accord să nu aibă nicio influenţă sau să aibă o influenţă neglijabilă asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje. Discutaţi mai întâi cu medicul dumneavoastră dacă doriţi să conduceţi vehicule sau să folosiţi utilaje sau unelte.

Acest medicamentconţine sodiu sub 1 mmol (23 mg) per flacon, adică practic „nu conţine 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 sănătăţii 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 funcţie de boala dumneavoastră.

Dacă aveţi 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 puţin 15 minute.

Dacă aveţi concentraţii 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 funcţie 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 aveţi afecţiuni ale rinichilor.

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

**4. Reacţii adverse posibile**

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

**Discutaţi imediat cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală dacă observaţi oricare dintre următoarele reacţii adverse grave – puteţi avea nevoie de tratament medical de urgenţă:**

**Rare** (pot afecta până la 1 din 1000 de pacienţi)

• inflamaţie şi durere persistentă la nivelul ochilor

• durere nouă, senzaţie de slăbiciune sau disconfort la nivelul coapsei, şoldului sau zonei inghinale. Puteţi avea semnele timpurii ale unei fracturi neaşteptate de femur.

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

• durere sau leziuni la nivelul gurii sau maxilarului. Puteţi avea semnele timpurii ale unor probleme severe ale maxilarului (necroza (moartea ţesutului osos) osului maxilarului).

* Discutaţi cu medicul dumneavoastră dacă aveţi dureri la nivelul urechii, scurgeri din ureche şi/sau infecţie la nivelul urechii. Acestea pot fi semne ale distrugerii ţesutului osos al urechii.

• mâncărimi, umflarea feţei, buzelor, limbii şi gâtului, cu dificultăţi la respiraţie. Puteţi avea o reacţie alergică gravă, care vă poate pune viaţa în pericol (vezi pct. 2).

* reacţii adverse severe la nivelul pielii

**Frecvenţă necunoscută** (frecvenţa nu poate fi estimată din datele disponibile)

* criză de astm bronşic

**Alte reacţii adverse posibile**

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

* simptome asemănătoare gripei, inclusiv febră, tremurături şi frisoane, senzaţie de disconfort, oboseală, dureri la nivelul oaselor, muşchilor şi articulaţiilor. De regulă, aceste simptome dispar în câteva ore sau zile. Discutaţi cu asistenta medicală sau cu medicul dumneavoastră dacă vreun efect devine supărător sau durează mai mult de câteva zile.

• creştere a temperaturii corpului

• durere de stomac sau durere abdominală, indigestie, greață, vărsături sau diaree (scaune moi)

• concentraţii 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 simţiţi ameţit sau slăbit

• senzaţie de sete, durere în gât, modificări ale gustului

• umflare a gambelor şi picioarelor

• dureri ale articulaţiilor, artrită, sau alte probleme ale articulaţiilor

• afecţiuni ale glandei paratiroide

• vânătăi

• infecţii

• o afecţiune a ochilor numită cataractă

• afecţiuni ale pielii

• afecţiuni dentare.

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

• tremurături sau frisoane

• scădere prea mare a temperaturii corpului (hipotermie)

• o afecţiune a vaselor de sânge din creier numită tulburare cerebrovasculară (accident vascular cerebral sau sângerare la nivelul creierului)

• tulburări circulatorii şi ale inimii (incluzând palpitaţii, infarct miocardic, tensiune arterială mare (hipertensiune arterială) şi varice)

• modificări ale numărului celulelor din sânge (anemie)

• o concentraţie crescută a fosfatazei alcaline în sânge

• acumulare de lichid şi umflare (limfedem)

• lichid în plămâni

• afecţiuni 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

• creştere a sensibilităţii la sunet, gust sau atingere sau modificări ale mirosului

• dificultăţi la înghiţire

• ulceraţii la nivelul gurii, inflamaţie a buzelor (cheilită), candidoză la nivelul gurii

• mâncărimi sau senzaţie de furnicături în jurul gurii

• durere pelvină, secreţie, mâncărimi sau durere vaginală

• o formaţiune la nivelul pielii numită tumoră benignă a pielii

• pierderi de memorie

• tulburări de somn, teamă fără motiv, instabilitate emoţională sau dispoziţie schimbătoare

• erupţie 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 reacţiilor adverse**

Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în Anexa V. Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

**5. Cum se păstrează Acid ibandronic Accord**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

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

Acest medicament nu necesită condiţii speciale de păstrare.

*După reconstituire:*

Stabilitatea chimică şi fizică în uz după diluarea cu soluţie de clorură de sodiu 0,9 % sau glucoză 5% a fost demonstrată pentru 36 de ore, la temperatura de 25 °C şi la temperaturi cuprinse între 2 °C şi 8 °C.

Din punct de vedere microbiologic, soluţia perfuzabilă trebuie utilizată imediat. Dacă nu se utilizează imediat, timpul de păstrare al medicamentului în uz şi condiţiile înainte de utilizare reprezintă responsabilitatea utilizatorului şi, de regulă, nu trebuie să depăşească 24 ore la temperaturi cuprinse între 2 oC şi 8oC, cu excepţia cazului în care reconstituirea s-a realizat în condiţii aseptice controlate şi validate

Nu utilizaţi acest medicament dacă observaţi că soluţia nu este limpede sau conţine particule.

**6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii**

**Ce conţine Acid ibandronic Accord**

• **Acid ibandronic Accord 2 mg concentrat pentru soluţie perfuzabilă**

Un flacon cu 2 ml concentrat pentru soluţie perfuzabilă conţine acid ibandronic 2 mg (sub formă de ibandronat sodic monohidrat 2,25 mg).

**Acid ibandronic Accord** **6 mg concentrat pentru soluţie perfuzabilă**

Un flacon cu 6 ml concentrat pentru soluţie perfuzabilă conţine 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 şi apă pentru preparate injectabile.

**Cum arată Acid ibandronic Accord** **şi conţinutul ambalajului**

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

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

**Acid ibandronic Accord** **2 mg concentrat pentru soluţie perfuzabilă**

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

**Acid ibandronic Accord** **6 mg concentrat pentru soluţie perfuzabilă**

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

**Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă şi fabricantul**

**Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă**

Accord Healthcare S.L.U.

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

Edifici Est 6ª planta,

08039 Barcelona,

Spania

**Fabricantul**

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,

ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Polonia

**Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}**

**Alte surse de informaţii**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente: https://www.ema.europa.eu/

-------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Următoarele informaţii sunt destinate numai profesioniştilor din domeniul sănătăţii:

**Doze: prevenirea evenimentelor osoase la pacienţii cu neoplasm mamar şi metastaze osoase**

La pacienţii cu neoplasm mamar şi 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 puţin 15 minute.

*Pacienţi cu insuficienţă renală*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară (Clcr ≥50 şi <80 ml/min). La pacienţii cu neoplasm mamar şi metastaze osoase trataţi pentru prevenirea evenimentelor osoase, având insuficienţă renală moderată (Clcr ≥30 şi <50 ml/min) sau insuficienţă renală severă (Clcr <30 ml/min) trebuie respectate următoarele recomandări cu privire la doze:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Clearance-ul creatininei (ml/min) | Doză | Volumul perfuziei1 şi timpul de perfuzare 2 |
| ≥ 50 Clcr < 80 | 6 mg (6 ml concentrat pentru soluţie perfuzabilă) | 100 ml în decurs de 15 minute |
| ≥ 30 Clcr < 50 | 4 mg (4 ml concentrat pentru soluţie perfuzabilă) | 500 ml în decurs de 1 oră |
| < 30 | 2 mg (2 ml concentrat pentru soluţie perfuzabilă) | 500 ml în decurs de 1 oră |

1 Soluţie de clorură de sodiu 0,9% sau soluţie 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 pacienţii cu cancer cu Clcr < 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.

Înaintea iniţierii tratamentului cu Acid ibandronic Accord, pacientul trebuie rehidratat adecvat cu soluţie de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Trebuie avute în vedere severitatea hipercalcemiei, precum şi tipul de tumoră. În general, pacienţii cu metastaze osoase osteolitice necesită doze mai mici faţă de pacienţii cu hipercalcemie de tip umoral. La majoritatea pacienţilor cu hipercalcemie severă (calcemia corectată în funcţie de albuminemie\* ≥ 3 mmol/l sau ≥ 12 mg/dl), doza unică adecvată este de 4 mg. La pacienţii cu hipercalcemie moderată (calcemia corectată în funcţie 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 priveşte eficacitatea.

\*Reţineţi, calcemia corectată în funcţie de albuminemie este calculată după cum urmează:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Calcemia corectată  în funcţie de albuminemie (mmol/l) | = | calcemia (mmol/l) - [0,02 x albuminemie (g/l)] + 0,8 |
| **Sau** | | |
| Calcemia corectată  în funcţie de albuminemie (mg/dl) | = | calcemia (mg/dl) + 0,8 x [4 - albuminemie (g/dl)] |
|  |  |  |
| Pentru a transforma calcemia corectată în funcţie de albuminemie din mmol/l la mg/dl, se înmulţește cu 4. | | |

În majoritatea cazurilor, o calcemie crescută poate fi redusă la valorile normale în decurs de 7 zile. Pentru dozele de 2 mg şi 4 mg, timpul median de recădere (creşerea din nou a calcemiei serice corectate în funcţie de albuminemia serică la valori peste 3 mmol/l) a fost de 18-19 zile pentru dozele de 2 mg şi 4 mg. Pentru doza de 6 mg, timpul median de recădere a fost de 26 de zile.

**Modul şi calea de administrare**

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

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

• Prevenţia evenimentelor osoase la pacienţii cu cancer mamar şi metastaze osoase – adăugat la 100 ml soluţie izotonă de clorură de sodiu sau la 100 ml soluţie glucoză 5% şi administrat perfuzabil în cel puţin 15 minute. A se vedea, de asemenea, secţiunea anterioară care prezintă dozele pentru pacienţii cu insuficienţă renală.

* Tratamentul hipercalcemiei induse de tumori – adăugat la 500 ml soluţie izotonă de clorură de sodiu sau la 500 ml soluţie de glucoză 5% şi administrat perfuzabil timp de 2 ore.

Notă:

Pentru a evita incompatibilităţile potenţiale, Acid ibandronic Accord concentrat pentru soluţie perfuzabilă trebuie diluat doar cu soluţie izotonă de clorură de sodiu sau cu soluţie de glucoză 5%.

Soluţia diluată este destinată unei singure utilizări. Trebuie utilizată numai soluţia 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 soluţie perfuzabilă trebuie administrat în perfuzie intravenoasă. Este necesară prudenţă pentru ca Acid ibandronic Accord concentrat pentru soluţie perfuzabilă să nu se administreze pe cale intraarterială sau paravenoasă, deoarece aceasta poate determina apariţia de leziuni tisulare.

**Frecvenţa administrării**

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

La pacienţii cu neoplasm mamar şi 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 pacienţi (50 pacienţi) s-a administrat o a doua perfuzie pentru tratamentul hipercalcemiei. În cazul hipercalcemiei recurente sau a eficacităţii insuficiente, trebuie luată în considerare repetarea tratamentului.

La pacienţii cu neoplasm mamar şi 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 experienţă privind intoxicaţia acută cu Acid ibandronic Accord concentrat pentru soluţie perfuzabilă. Funcţia renală şi funcţia hepatică trebuie monitorizate, deoarece atât rinichii cât şi ficatul au fost evidenţiate ca organe ţintă pentru toxicitate în studiile preclinice efectuate cu doze mari.

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

**Prospect: Informaţii pentru pacient**

**Acid ibandronic Accord 3 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută**

acid ibandronic

**Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să luaţi acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.**

• Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.

• Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

• Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

**Ce găsiţi în acest prospect:**

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

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

3. Cum se administrează Acid ibandronic Accord

4. Reacţii adverse posibile

5. Cum se păstrează Acid ibandronic Accord

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

**1. Ce este Acid ibandronic Accord şi pentru ce se utilizează**

Acid ibandronic Accord aparţine grupului de medicamente denumite **bifosfonaţi**. Conţine substanţa activă acid ibandronic.

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

**Acid ibandronic Accord vă este prescris pentru tratamentul osteoporozei postmenopauză, pentru că aveţi un risc crescut de fracturi.** Osteoporoza se manifestă prin subţierea şi 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.

Alţi factori care pot creşte riscul de fractură includ:

• alimentaţia cu cantităţi insuficiente de calciu şi vitamina D

• fumatul sau consumul de alcool etilic în cantităţi mari

• lipsa de mişcare sau a exerciţiului fizic

• antecedentele de osteoporoză în familie

**Un stil de viaţă sănătos** vă va ajuta, de asemenea, să obţineţi beneficiul maxim de la tratamentul dumneavoastră. Acesta include:

• o alimentaţie echilibrată bogată în calciu şi în vitamină D

• mersul pe jos sau exerciţiul fizic

• lipsa fumatului şi a consumului de alcool etilic în cantităţi mari

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

**Nu vi se va administra Acid ibandronic Accord**

• **dacă aveţi sau aţi avut în trecut valori scăzute ale concentraţiei calciului în sânge.** Vă rugăm să spuneţi medicului dumneavoastră.

• dacă sunteţi alergic la acid ibandronic sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la punctul 6).

**Atenţionări şi precauţii**

Un efect secundar numit osteonecroză de maxilar (OM) (distrugerea ţesutului osos din maxilar) a fost raportat foarte rar după punerea pe piaţă la pacienţii trataţi cu acid ibandronic pentru afecţiuni asociate cu cancerul. OM poate apărea şi după întreruperea tratamentului.

Este important să se încerce prevenirea apariţiei OM, deoarece este o boală dureroasă, care poate fi dificil de tratat. Pentru a reduce riscul de apariţie a osteonecrozei de maxilar, există anumite precauţii pe care trebuie să le luaţi.

Fracturi atipice ale oaselor lungi, cum ar fi la nivelul osului antebrațului (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, spuneţi medicului dumneavoastră/asistentei medicale (unui cadru medical) dacă:

• aveţi orice probleme la nivelul gurii sau al dinţilor, de exemplu igienă orală deficitară, boală gingivală sau o extracţie dentară planificată

• nu primiţi îngrijire stomatologică de rutină sau nu vi s-a făcut de mult timp un control stomatologic

• sunteţi fumător (deoarece acest lucru poate spori riscul de probleme dentare)

• aţi fost tratat în trecut cu un bifosfonat (utilizat pentru a trata sau preveni bolile osoase)

• luaţi medicamente numite corticosteroizi (de exemplu, prednisolon sau dexametazonă)

• aveţi cancer.

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

Pe durata tratamentului, trebuie să menţineţi o bună igienă orală (inclusiv să vă spălaţi cu regularitate pe dinţi) şi să vi se efectueze controale stomatologice regulate. Dacă purtaţi proteză dentară, trebuie să vă asiguraţi că proteza se potriveşte bine. Dacă urmaţi tratament stomatologic sau urmează să vi se efectueze o intervenţie chirurgicală la nivelul gurii (de exemplu, extracţie dentară), informaţi-l pe medic despre tratamentul dumneavoastră stomatologic şi spuneţi-i stomatologului că urmaţi tratament cu acid ibandronic.

Contactaţi imediat medicul şi stomatologul dacă aveţi orice probleme la nivelul gurii sau al dinţilor, de exemplu dinţi care se mişcă, durere sau umflare, ulceraţii 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. Spuneţi medicului dumneavoastră înainte de a vi se administra Acid ibandronic Accord:

•dacă aveţi sau aţi avut probleme cu rinichii, insuficienţă renală sau aţi avut nevoie de dializă, sau dacă aveţi orice altă boală care vă poate afecta rinichii

• dacă aveţi orice tulburări ale metabolismului mineral (cum ar fi deficienţa de vitamină D).

• trebuie să luaţi calciu şi suplimente cu vitamina D în timpul tratamentului cu Acid ibandronic Accord. Dacă nu puteţi să faceţi acest lucru, trebuie să spuneţi medicului dumneavoastră.

• dacă aveţi afecţiuni ale inimii, iar medicul v-a recomandat să scădeţi consumul zilnic de lichide.

La pacienţii cărora li s-a administrat acid ibandronic intravenos, au fost raportate cazuri grave, uneori letale, de reacţie alergică. Dacă manifestaţi unul dintre următoarele simptome cum sunt: scurtarea respiraţiei/dificultăţi de respiraţie, senzaţie de nod în gât, umflarea limbii, ameţeli, senzaţie de pierdere a cunoştinţei, înroşirea sau umflarea feţei, erupţii trecătoare pe piele, greaţă şi vărsături, trebuie să informaţi imediat medicul sau asistenta medicală (vezi pct. 4).

**Copii şi adolescenţi**

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

**Acid ibandronic Accord împreună cu alte medicamente**

Spuneţi medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului dacă luaţi, aţi luat sau s-ar putea să luaţi orice alte medicamente.

**Sarcina şi alăptarea**

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

Nu luaţi Acid ibandronic Accord dacă sunteţi gravidă sau alăptaţi.

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

**Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor**

Puteţi conduce vehicule şi să folosiţi utilaje deoarece este de aşteptat ca Acid ibandronic Accord să nu aibă nicio influenţă sau să aibă o influenţă neglijabilă asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje.

**Acid ibandronic Accord conţine sodiu**

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

**3. Cum se administrează Acid ibandronic Accord**

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

Injecţia trebuie administrată în venă, de către un medic sau personal medical calificat/instruit. Nu vă administraţi singur injecţia.

Soluţia injectabilă trebuie administrată numai în venă şi nicăieri în altă parte a corpului.

**Continuarea tratamentului cu Acid ibandronic Accord**

Pentru obţinerea unui maxim de beneficiu de la tratament, este important să continuaţi injecţiile la interval de 3 luni, atâta timp cât vă prescrie medicul dumneavoastră. Acid ibandronic Accord poate trata osteoporoza, doar atât timp cât utilizaţi tratamentul, chiar dacă nu veţi vedea sau simţi o diferenţă. După 5 ani de tratament cu Acid ibandronic Accord, vă rugăm să vă consultaţi medicul referitor la continuarea tratamentului cu Acid ibandronic Accord.

De asemenea trebuie să luaţi calciu şi suplimente cu vitamina D, aşa cum v-a recomandat medicul dumneavoastră.

**Dacă utilizați mai mult Acid ibandronic Accord decât trebuie**

Puteţi avea concentraţii reduse de calciu, fosfor sau magneziu în sânge. Medicul dumneavoastră poate să înceapă să corecteze aceste modificări şi poate să vă administreze o injecţie care conţine aceste minerale.

**Dacă uitați să utilizați Acid ibandronic Accord**

Trebuie să vă programaţi la medicul dumneavoastră pentru a face următoarea injecţie cât mai curând posibil. După aceasta, reveniţi la injecţiile la interval de 3 luni de la data celei mai recente injecţii.

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

**4. Reacţii adverse posibile**

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

**Discutaţi imediat cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală dacă observaţi oricare dintre următoarele reacţii adverse grave – puteţi avea nevoie de tratament medical de urgenţă:**

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

• mâncărimi, umflarea feţei, buzelor, limbii şi gâtului, cu dificultăţi de respiraţie.

• inflamaţie şi durere persistentă la nivelul ochilor (dacă se prelungeşte)

• durere nouă, senzaţie de slăbiciune sau disconfort la nivelul coapsei, şoldului sau zonei inghinale. Puteţi avea semnele timpurii ale unei fracturi neaşteptate de femur.

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

• durere sau leziuni la nivelul gurii sau maxilarului. Puteţi avea semnele timpurii ale unor probleme severe ale maxilarului (necroza (moartea ţesutului osos) osului maxilarului).

* Discutaţi cu medical dumneavoastră dacă aveţi dureri la nivelul urechii, scurgeri din ureche şi/sau infecţie la nivelul urechii. Acestea pot fi semne ale distrugerii ţesutului osos al urechii.

• reacţie alergică gravă care vă poate pune viaţa în pericol (vezi pct. 2).

* reacţii adverse severe la nivelul pielii

**Alte reacţii adverse posibile**

**Frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 pacienţi):

• durere de cap

• durere de stomac (cum ar fi gastrita) sau durere abdominală, indigestie, greaţă, diaree (scaune moi) sau constipaţie

• dureri musculare, articulare sau durere de spate

• senzaţie de oboseală şi extenuare

• simptome asemănătoare gripei, inclusiv febră, tremurături şi frisoane, senzaţie de disconfort, oboseală, dureri osoase, musculare şi articulare. Discutaţi cu asistenta medicală sau cu medicul dumneavoastră dacă vreun efect devine supărător sau durează mai mult de câteva zile.

• erupţie trecătoare pe piele.

**Mai puţin frecvente** (pot afecta până la 1 din 100 de pacienţi):

• inflamaţia unei vene

• durere sau leziune la locul injectării

• durere osoasă

• senzaţie de slăbiciune

• crize de astm bronşic

• 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 pacienţi):

• urticarie

**Raportarea reacţiilor adverse**

Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în Anexa V. Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

**5. Cum se păstrează Acid ibandronic Accord**

Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.

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

Persoana care vă administrează injecţia trebuie să arunce orice soluţie neutilizată şi să pună seringa utilizată şi acul pentru injectare într-un container pentru eliminare.

Acest medicament nu necesită condiţii speciale de păstrare.

**6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii**

**Ce conţine Acid ibandronic Accord**

• . O seringă preumplută conţine acid ibandronic 3  mg (sub formă de sare de sodiu monohidrat) în 3 ml soluţie.

Fiecare ml de soluţie conţine 1 mg de acid ibandronic.

• Celelalte componente sunt clorură de sodiu, acid acetic, acetat de sodiu trihidrat şi apă pentru preparate injectabile

**Cum arată Acid ibandronic Accord şi conţinutul ambalajului**

Acid ibandronic Accord 3 mg soluţie injectabilă în seringă preumplutăeste o soluţie limpede, incoloră. Fiecare seringă preumplutăconţine 3 ml soluţie injectabilă. Acid ibandronic Accord este disponibil în cutii cu 1 seringă preumplută şi 1 ac pentru injectare sau 4 seringi preumplute şi 4 ace pentru injectare.

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

**Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă şi fabricantul**

**Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă**

Accord Healthcare S.L.U.

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

Edifici Est 6ª planta,

08039 Barcelona,

Spania

**Fabricantul**

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,

ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Polonia

**Acest prospect a fost revizuit în {data}.**

**Alte surse de informaţii**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente https://www.ema.europa.eu.

-------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Următoarele informaţii sunt destinate numai profesioniştilor din domeniul sănătăţii:

**Pentru mai multe informaţii, vă rugăm să consultaţi rezumatul caracteristicilor produsului.**

**Administrarea Acid ibandronic Accord 3  mg soluţie injectabilă în seringă preumplută:**

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

Soluţia este iritantă şi, de aceea, respectarea strictă a căii de administrare intravenoasă este importantă. Dacă injectaţi inadecvat în ţesutul din jurul venei, pacienţii pot avea iritaţie locală, durere şi inflamaţie la locul de injectare.

Acid ibandronic Accord 3  mg soluţie injectabilă în seringă preumplută **nu trebuie** amestecată cu soluţii care conţin calciu (cum sunt soluţia 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 restricţionat fie la soluţie izotonică salină, fie la soluţie de glucoză 50 mg/ml (5%).

**Doza omisă:**

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

**Supradozaj:**

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

Pe baza informaţiilor privind această clasă de compuşi, supradozajul pe cale intravenoasă poate determina hipocalcemie, hipofosfatemie şi 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 şi sulfat de magneziu.

**Recomandare generală:**

Ca şi alţi bifosfonaţi administraţi intravenos, Acid ibandronic Accord 3  mg soluţie injectabilă în seringă preumplută poate determina scăderea tranzitorie a valorilor calciului seric.

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

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

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