

2,8 % a livello del collo femorale, del 3,4 % a livello dell'anca in toto e del 5,5 % a livello del trocantere.

I marcatori biochimici di turnover osseo (quali il CTX urinario e l'osteocalcina sierica) hanno mostrato l'atteso quadro di soppressione ai livelli premenopausali e hanno raggiunto un massimo di soppressione in un periodo di 3-6 mesi.

È stata osservata una riduzione clinicamente significativa del 50 % dei marcatori biochimici del riassorbimento osseo già a un mese dall'inizio del trattamento con 2,5 mg di acido ibandronico.

Dopo l'interruzione del trattamento, si manifesta un ritorno ai valori patologici pre-trattamento di elevato riassorbimento osseo associato all'osteoporosi post-menopausale.

L'analisi istologica delle biopsie ossee dopo due e tre anni di trattamento in donne in post-menopausa ha mostrato che l'osso formato ha caratteristiche normali e che non esiste alcuna evidenza di un difetto di mineralizzazione.

Popolazione pediatrica (vedere paragrafi 4.2 e 5.2)

Bondenza non è stato studiato nella popolazione pediatrica, quindi non sono disponibili dati di efficacia e sicurezza per questa popolazione di pazienti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Gli effetti farmacologici principali dell'acido ibandronico sull'osso non sono direttamente legati alle effettive concentrazioni plasmatiche, come dimostrato da vari studi condotti sull'animale e sull'uomo.

Assorbimento

L'assorbimento dell'acido ibandronico nel tratto gastroenterico superiore è rapido dopo somministrazione orale e le concentrazioni plasmatiche crescono proporzionalmente alla dose fino all'assunzione orale di 50 mg, con incrementi più che proporzionali per dosi superiori. Le massime concentrazioni plasmatiche osservate sono state raggiunte in 0,5-2 ore (mediana 1 ora) a digiuno e la biodisponibilità assoluta è risultata di circa lo 0,6 %. L'efficienza dell'assorbimento è compromessa dall'assunzione contemporanea di cibo o bevande (a parte l'acqua). La biodisponibilità è ridotta di circa il 90 % quando l'acido ibandronico è somministrato con una colazione standard, in confronto alla biodisponibilità rilevata in soggetti a digiuno. Non si verifica una significativa riduzione della biodisponibilità se l'acido ibandronico è assunto 60 minuti prima dell'assunzione di cibi e bevande del mattino. Sia la biodisponibilità sia l'aumento della BMD sono ridotti qualora cibi o bevande siano assunti quando sono passati meno di 60 minuti dall'ingestione di acido ibandronico.

Distribuzione

Dopo l'iniziale esposizione sistemica, l'acido ibandronico si lega rapidamente all'osso o è escreto con le urine. Nell'uomo, il volume terminale apparente di distribuzione è di almeno 90 l e la percentuale della dose che arriva all'osso è stimata essere il 40-50 % della dose circolante. Il legame proteico nel plasma umano è approssimativamente dell'85 % - 87 % (determinato *in vitro* a concentrazioni terapeutiche di medicinale), e perciò vi è un basso potenziale per interazioni farmacologiche dovute a spiazzamento.

Biotrasformazione

Non vi sono evidenze che l'acido ibandronico sia metabolizzato negli animali o nell'uomo.

Eliminazione

La frazione assorbita di acido ibandronico è rimossa dalla circolazione mediante l'assorbimento da parte dell'osso (stimata essere del 40-50 % nelle donne in post-menopausa) e la parte restante è eliminata immodificata dal rene. La frazione non assorbita di acido ibandronico è eliminata immodificata nelle feci.

L'intervallo delle emivite apparenti valutate è ampio, l'emivita terminale apparente è generalmente nell'ambito delle 10-72 ore. Dal momento che i valori calcolati dipendono in gran parte della durata dello studio, dalla posologia utilizzata e dalla sensibilità del test, è probabile che la vera emivita terminale sia notevolmente più lunga, come avviene per altri bifosfonati. I livelli plasmatici iniziali

diminuiscono rapidamente raggiungendo il 10 % del valore di picco rispettivamente entro 3 e 8 ore dalla somministrazione endovenosa e da quella orale.

La clearance totale dell'acido ibandronico è bassa con valori medi compresi tra 84 e 160 ml/min. La clearance renale (circa 60 ml/min in donne sane in post-menopausa) costituisce il 50-60 % della clearance totale ed è correlata alla clearance della creatinina. Si ritiene che la differenza tra la clearance totale apparente e quella renale rifletta la captazione da parte dell'osso.

La via secretoria non sembra comprendere sistemi di trasporto noti di tipo acido o basico coinvolti nell'escrezione di altre sostanze attive. Inoltre, l'acido ibandronico non inibisce i principali isoenzimi P450 epatici umani e non induce il sistema del citocromo P450 epatico nel ratto.

Farmacocinetica in speciali situazioni cliniche

Sesso

La biodisponibilità e la farmacocinetica dell'acido ibandronico sono simili negli uomini e nelle donne.

Razza

Non esistono evidenze di differenze interetniche clinicamente rilevanti tra asiatici e caucasici nella disponibilità di acido ibandronico. Vi sono pochi dati disponibili su pazienti di origine africana.

Pazienti con insufficienza renale

La clearance renale dell'acido ibandronico nelle pazienti che presentano vari gradi di insufficienza renale è correlata linearmente alla clearance della creatinina.

Non sono necessari aggiustamenti di dose per le pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (clearance della creatinina uguale o superiore a 30 ml/min), come dimostrato nello studio BM 16549 nel quale la maggior parte delle pazienti presentava insufficienza renale da lieve a moderata.

I soggetti affetti da insufficienza renale grave (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min) che hanno assunto una dose giornaliera orale di acido ibandronico di 10 mg per 21 giorni, hanno presentato concentrazioni plasmatiche 2-3 volte superiori rispetto ai soggetti con funzionalità renale normale, e la clearance totale dell'acido ibandronico è stata di 44 ml/min. Dopo somministrazione endovenosa di 0,5 mg, le clearance totale, renale e non renale sono diminuite rispettivamente del 67 %, 77 % e 50 % in soggetti affetti da insufficienza renale grave; tuttavia non è stata osservata una riduzione della tollerabilità associata con l'aumento dell'esposizione. Per la limitata esperienza clinica, non è raccomandato l'uso di Bondenza nelle pazienti con insufficienza renale grave (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). La farmacocinetica dell'acido ibandronico non è stata valutata in pazienti con malattia renale terminale non sottoposte a emodialisi. La farmacocinetica dell'acido ibandronico in queste pazienti è sconosciuta e l'acido ibandronico non deve essere utilizzato in questi casi.

Pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.2)

Non esistono dati di farmacocinetica per l'acido ibandronico in pazienti affette da insufficienza epatica. Il fegato non svolge un ruolo significativo nell'eliminazione dell'acido ibandronico, che non è metabolizzato ma è eliminato tramite escrezione renale e captazione da parte dell'osso. Perciò non sono necessari aggiustamenti del dosaggio in pazienti affette da insufficienza epatica.

Popolazione anziana (vedere paragrafo 4.2)

In un'analisi multivariata, l'età non è risultata un fattore indipendente per nessuno dei parametri farmacocinetici studiati. Dato che la funzione renale diminuisce con l'età, questo è l'unico fattore da tenere in considerazione (vedere paragrafo sull'insufficienza renale).

Popolazione pediatrica (vedere paragrafo 4.2 e 5.1)

Non esistono dati sull'uso di Bondenza in questi gruppi di età.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nel cane sono stati osservati effetti tossici, ad esempio segni di danno renale, soltanto ad esposizioni considerate significativamente superiori all'esposizione massima nell'uomo, il che depone per una scarsa rilevanza clinica.

Mutagenicità/Cancerogenicità

Non è stato osservato alcun segno di potenziale cancerogenicità. I test per la genotossicità non hanno rilevato alcuna evidenza di attività genetica dell'acido ibandronico.

Tossicità riproduttiva

Non vi sono evidenze di un effetto tossico fetale diretto o teratogeno dell'acido ibandronico in ratti e conigli trattati per os e non si sono verificati eventi avversi sullo sviluppo nella prole F₁ di ratto con un'esposizione extrapolata almeno 35 volte superiore all'esposizione nell'uomo. Negli studi di riproduzione condotti nei ratti utilizzando la somministrazione orale, gli effetti sulla fertilità consistevano in una aumentata perdita di preimpianto alla dose di 1 mg/kg/die o superiore. Negli studi di riproduzione condotti nei ratti utilizzando la somministrazione endovenosa, l'acido ibandronico ha diminuito la conta degli spermatozoi alle dosi di 0,3 e 1 mg/kg/die e ha ridotto la fertilità nei maschi alla dose di 1 mg/kg/die e nelle femmine alla dose di 1,2 mg/kg/die. Gli effetti avversi dell'acido ibandronico negli studi di tossicità riproduttiva condotti sul ratto sono stati quelli osservati con i bisfosfonati come classe di farmaci. Tra di essi, un ridotto numero di siti d'impianto, l'interferenza con il parto naturale (distocia) e un aumento delle variazioni viscerali (sindrome reno-pelvico-ureterale).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Lattosio monoidrato
Povidone
Cellulosa microcristallina
Crospovidone
Acido stearico
Silice colloidale anidra

Rivestimento della compressa

Ipromellosa
Titanio diossido (E171)
Talco
Macrogol 6000

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Bondenza compresse rivestite con film da 150 mg è fornito in blister (PVC/PVDC, sigillato con foglio di alluminio) contenenti 1 o 3 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Medicinale non più autorizzato

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. Il rilascio di medicinali nell'ambiente deve essere minimizzato.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/03/266/003
EU/1/03/266/004

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 23 febbraio 2004
Data di rinnovo più recente: 20 febbraio 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bondenza 3 mg soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una siringa preriempita da 3 ml di soluzione contiene 3 mg di acido ibandronico (come sodio monoidrato).

La concentrazione di acido ibandronico nella soluzione iniettabile è 1 mg per ml.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

Soluzione limpida e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'osteoporosi in donne in post-menopausa ad elevato rischio di frattura (vedere paragrafo 5.1).

E' stata dimostrata una riduzione del rischio di fratture vertebrali; non è stata stabilita l'efficacia sulle fratture del collo del femore.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia:

La dose raccomandata di acido ibandronico è di 3 mg, somministrata per iniezione endovenosa nell'arco di 15 - 30 secondi, ogni 3 mesi.

Le pazienti devono ricevere un supplemento di calcio e vitamina D (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

In caso di dimenticanza di una somministrazione, effettuare l'iniezione appena possibile.

Successivamente, programmare le iniezioni ad intervalli di 3 mesi dalla data dell'ultima iniezione.

Non è stata stabilita la durata ottimale del trattamento con bisfosfonati per l'osteoporosi. La necessità di un trattamento continuativo deve essere rivalutata in ogni singolo paziente periodicamente in funzione dei benefici e rischi potenziali di Bondenza, in particolare dopo 5 o più anni d'uso.

Popolazioni particolari

Pazienti con insufficienza renale

L'iniezione di Bondenza non è raccomandata nelle pazienti con creatininemia superiore a 200 µmol/l (2,3 mg/dl) o con clearance della creatinina (misurata o stimata) inferiore a 30 ml/min, perché i dati clinici disponibili dagli studi che hanno incluso questo tipo di pazienti sono limitati (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Nelle pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata con creatininemia uguale o inferiore a 200 µmol/l (2,3 mg/dl) o con clearance della creatinina (misurata o stimata) pari o superiore a 30 ml/min non è necessario alcun aggiustamento della dose.

Pazienti con insufficienza epatica

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione anziana (>65 anni)

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

Non vi è un uso indicato di Bondenza nei bambini sotto i 18 anni, e Bondenza non è studiato in questa popolazione (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Modalità di somministrazione:

Per uso endovenoso.

E' necessario il rigoroso rispetto della via di somministrazione endovenosa (vedere paragrafo 4.4).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità all'acido ibandronico o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Ipocalcemia

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Fallimenti della somministrazione

Fare attenzione a non somministrare Bondenza per iniezione intraarteriosa o paravenosa, poiché ciò potrebbe provocare danni tissutali.

Ipocalcemia

Bondenza, come altri bisfosfonati somministrati per via endovenosa, può provocare una riduzione transitoria dei valori della calcemia.

Un'esistente ipocalcemia deve essere corretta prima di iniziare la terapia con Bondenza iniettabile. Anche altri disturbi del metabolismo osseo e minerale devono essere trattati efficacemente prima di iniziare la terapia iniettiva con Bondenza.

Tutte le pazienti devono assumere un'adeguata integrazione di calcio e vitamina D.

Reazione anafilattica/shock

Casi di reazione anafilattica/shock, inclusi eventi fatali, si sono manifestati in pazienti trattati con acido ibandronico via endovenosa.

Un adeguato supporto medico e misure di controllo devono essere prontamente disponibili quando l'iniezione di Bondenza viene effettuata per via endovenosa. Nel caso si verificassero reazioni anafilattiche o altre gravi reazioni di ipersensibilità/allergiche, interrompere immediatamente l'iniezione e avviare un trattamento appropriato.

Insufficienza renale

Le pazienti con malattie concomitanti o che usano medicinali che possono provocare effetti indesiderati a livello renale, devono essere controllate periodicamente durante il trattamento, secondo la buona pratica clinica.

A causa della limitata esperienza clinica, Bondenza iniettabile non è raccomandato nelle pazienti con creatininemia superiore a 200 $\mu\text{mol/l}$ (2,3 mg/dl) o con una clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Pazienti con insufficienza cardiaca

L'iperidratazione va evitata nei pazienti a rischio di insufficienza cardiaca.

Osteonecrosi della mandibola

L'osteonecrosi della mandibola, generalmente associata a estrazioni dentarie e/o infezioni locali (compresa l'osteomielite), è stata segnalata in pazienti con tumore trattati principalmente con bifosfonati somministrati per via endovenosa. La maggior parte di questi pazienti era anche in

trattamento con chemioterapia e corticosteroidi. L'osteonecrosi della mandibola è stata riportata anche in pazienti con osteoporosi trattati con bifosfonati orali.

Si deve considerare una visita odontoiatrica con un'adeguata profilassi dentale prima del trattamento con bifosfonati in pazienti con concomitanti fattori di rischio (ad esempio tumore, chemioterapia, radioterapia, corticosteroidi, scarsa igiene orale).

Durante il trattamento, questi pazienti devono evitare, ove possibile, procedure odontoiatriche invasive. Nei pazienti che sviluppano l'osteonecrosi della mandibola durante il trattamento con bifosfonati, la chirurgia dentale può peggiorare la condizione. Per i pazienti che necessitano di cure dentistiche, non vi sono dati disponibili che indichino se la sospensione del trattamento con bifosfonati riduce il rischio di osteonecrosi della mandibola. Il giudizio clinico del medico curante deve essere alla base della gestione di ciascun paziente, sulla base della valutazione individuale del rapporto rischio/beneficio.

Fratture atipiche del femore

Sono state riportate fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore, principalmente in pazienti in terapia da lungo tempo con bisfosfonati per l'osteoporosi. Queste fratture trasversali o oblique corte, possono verificarsi in qualsiasi parte del femore a partire da appena sotto il piccolo trocantere fino a sopra la linea sovracondiloidea. Queste fratture si verificano spontaneamente o dopo un trauma minimo e alcuni pazienti manifestano dolore alla coscia o all'inguine, spesso associato a evidenze diagnostiche per immagini di fratture da stress, settimane o mesi prima del verificarsi di una frattura femorale completa. Le fratture sono spesso bilaterali; pertanto nei pazienti trattati con bisfosfonati che hanno subito una frattura della diafisi femorale deve essere esaminato il femore controlaterale. È stata riportata anche una limitata guarigione di queste fratture. Nei pazienti con sospetta frattura atipica femorale si deve prendere in considerazione l'interruzione della terapia con bisfosfonati in attesa di una valutazione del paziente basata sul rapporto beneficio rischio individuale. Durante il trattamento con bisfosfonati i pazienti devono essere informati di segnalare qualsiasi dolore alla coscia, all'anca o all'inguine e qualsiasi paziente che manifesti tali sintomi deve essere valutato per la presenza di una frattura incompleta del femore.

Bondenza è essenzialmente privo di sodio

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Le interazioni metaboliche non sono considerate probabili in quanto l'acido ibandronico non inibisce i principali isoenzimi epatici del citocromo P450 umano ed è stato dimostrato che non induce il sistema epatico del citocromo P450 nel ratto (vedere paragrafo 5.2). L'acido ibandronico è eliminato solamente per escrezione renale e non è sottoposto ad alcuna biotrasformazione.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati per valutare l'utilizzo di acido ibandronico in donne in gravidanza. Gli studi condotti nei ratti hanno dimostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il potenziale rischio per gli esseri umani non è noto.

Bondenza non deve essere utilizzato durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se l'acido ibandronico è escreto nel latte materno umano. Studi condotti su ratti femmine che allattavano hanno mostrato bassi livelli di acido ibandronico nel latte materno dopo somministrazione endovenosa. Bondenza non deve essere utilizzato nelle pazienti che allattano al seno.

Fertilità

Non vi sono dati sugli effetti dell'acido ibandronico nell'uomo. Negli studi di riproduzione condotti nei ratti utilizzando la somministrazione orale, l'acido ibandronico ha ridotto la fertilità. Negli studi

condotti nei ratti utilizzando la somministrazione endovenosa, l'acido ibandronico ha ridotto la fertilità a dosi giornaliere alte (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Sulla base del profilo farmacodinamico e farmacocinetico e delle segnalazioni di reazioni avverse, si può prevedere che Bondenza non ha nessuna o ha un'influenza trascurabile sulla capacità di guidare e azionare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza di Bondenza deriva da studi clinici controllati e dall'esperienza successiva alla commercializzazione. Le reazioni avverse più frequentemente riportate sono state artralgia e sintomi simil-influenzali. Questi sintomi, in genere di breve durata, di intensità lieve o moderata, sono tipicamente associati alla prima dose e di solito si risolvono nel corso di un trattamento continuativo senza bisogno di interventi correttivi (vedere paragrafo "malattia simil-influenzale").

Elenco tabulato delle reazioni avverse

Nella tabella 1 è presentata una sintesi delle reazioni avverse.

La sicurezza del trattamento orale con acido ibandronico 2,5 mg una volta al giorno è stata valutata su 1251 pazienti trattati in 4 studi clinici controllati verso placebo, la cui maggior parte dei pazienti proveniva dallo studio principale sulle fratture della durata di tre anni (MF4411).

Nello studio principale della durata di due anni su donne in post-menopausa affette da osteoporosi (BM 16550), la sicurezza complessiva di un'iniezione intravenosa di 3 mg di Bondenza ogni 3 mesi è risultata simile a quella di 2,5 mg di acido ibandronico una volta al giorno. La percentuale complessiva delle pazienti che hanno riportato una reazione avversa è stata del 26,0 % e 28,6 % con l'iniezione di 3 mg di Bondenza ogni 3 mesi, rispettivamente dopo uno e due anni. La maggioranza dei casi non ha comportato l'interruzione del trattamento.

Medicinale non più autorizzato

Tabella 1: Reazioni avverse verificatesi in donne in post-menopausa in trattamento con Bondenza 3 mg ogni 3 mesi o con acido ibandronico 2,5 mg al giorno negli studi di fase III BM16550 e MF4411, e esperienza successiva alla commercializzazione.

Le reazioni avverse sono elencate in accordo alla classificazione sistemica organica MedDRA e alla categoria di frequenza. Le categorie di frequenza sono definite usando le seguenti convenzioni: molto comune (>1/10), comune ($\geq 1/100$ a < 1/10), non comune ($\geq 1/1.000$ a < 1/100), raro ($\geq 1/10.000$ a < 1/1.000), molto raro (< 1/10.000), non noto (non può essere valutato dai dati disponibili). All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.				
Classificazione per sistemi ed organi	Comune	Non comune	Raro	Molto raro
Disturbi del sistema immunitario			Reazioni di ipersensibilità	Reazione anafilattica/shock*†
Patologie del sistema nervoso	Cefalea			
Patologie dell'occhio			Infiammazione oculare†	
Patologie vascolari		Flebiti/tromboflebiti		
Patologie gastrointestinali	Gastrite, dispepsia, diarrea, dolore addominale, nausea, costipazione			
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Rash		Angioedema, edema del volto, orticaria	
Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e delle ossa	Artralgia, mialgia, dolore muscoloscheletrico, lombalgia	Dolore alle ossa	Fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore†	Osteonecrosi della mandibola*†
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Malattia simil influenzale*, affaticamento	Reazioni nella sede di iniezione, astenia		

* Per ulteriori informazioni si veda sotto.

† identificate durante l'esperienza successiva alla commercializzazione.

Descrizione di alcune reazioni avverse

Malattia simil influenzale

La malattia simil-influenzale include eventi riferiti come reazioni o sintomi di fase acuta, tra i quali mialgia, artralgia, febbre, brividi, affaticamento, nausea, perdita dell'appetito e dolore osseo.

Osteonecrosi della mandibola

L'osteonecrosi della mandibola è stata segnalata in pazienti in trattamento con bifosfonati. La maggior parte dei casi si riferisce a pazienti con tumore, ma alcuni casi si sono manifestati anche in pazienti trattati per l'osteoporosi. L'osteonecrosi della mandibola è generalmente associata a estrazioni dentarie e/o infezioni locali (compresa l'osteomielite). Anche la diagnosi di tumore, la chemioterapia, la radioterapia, i corticosteroidi e la scarsa igiene orale sono ritenuti fattori di rischio (vedere paragrafo 4.4).

Infiammazione oculare

Con l'uso dell'acido ibandronico, sono stati riportati eventi infiammatori oculari come uveiti, episcleriti e scleriti. In alcuni casi, questi eventi non si sono risolti fino alla sospensione della terapia con acido ibandronico.

Reazione anafilattica/shock

Casi di reazione anafilattica/shock, inclusi eventi fatali, si sono manifestati in pazienti trattati con acido ibandronico ad uso endovenoso.

4.9 Sovradosaggio

Non si hanno a disposizione informazioni specifiche sul trattamento di un sovradosaggio con Bondenza.

Sulla base della conoscenza di questa classe di farmaci, il sovradosaggio per via endovenosa può comportare ipocalcemia, ipofosfatemia e ipomagnesemia. Le riduzioni clinicamente rilevanti dei livelli sierici di calcio, fosforo e magnesio devono essere corrette con la somministrazione endovenosa rispettivamente di calcio gluconato, fosfato di potassio o di sodio e solfato di magnesio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci per il trattamento delle patologie ossee, bisfosfonati, codice ATC: M05BA06

Meccanismo d'azione

Acido ibandronico è un bisfosfonato estremamente potente che appartiene al gruppo dei bisfosfonati contenenti azoto, che agisce selettivamente sul tessuto osseo e specificamente inibisce l'attività osteoclastica senza influenzare direttamente la formazione dell'osso. Non interferisce con il reclutamento degli osteoclasti. L'acido ibandronico induce progressivi incrementi netti della massa ossea e una diminuzione dell'incidenza delle fratture attraverso la riduzione ai valori pre-menopausali dell'elevato turnover osseo delle donne in post-menopausa.

Effetti farmacodinamici

L'azione farmacodinamica di acido ibandronico è l'inibizione del riassorbimento osseo. *In vivo*, acido ibandronico previene la distruzione ossea indotta sperimentalmente dalla cessazione dell'attività gonadica, da retinoidi, da tumori o da estratti tumorali. Nei ratti giovani (in rapida crescita), è inibito anche il riassorbimento osseo endogeno, il che comporta un aumento della massa ossea normale rispetto agli animali non trattati.

Modelli animali hanno confermato che acido ibandronico è un inibitore molto potente dell'attività osteoclastica. Nei ratti in crescita, non vi sono evidenze di un difetto di mineralizzazione anche con dosi 5.000 volte superiori a quella richiesta per il trattamento dell'osteoporosi.

La somministrazione a lungo termine, giornaliera e intermittente (con intervalli prolungati liberi dal trattamento), nei ratti, cani e scimmie è stata associata con la formazione di osso nuovo di qualità normale e di resistenza meccanica conservata o aumentata, anche con dosi nell'intervallo di tossicità. Nell'uomo l'efficacia della somministrazione giornaliera e di quella intermittente di acido ibandronico con un intervallo libero dal trattamento di 9-10 settimane è stata confermata in uno studio clinico (MF 4411) nel quale l'acido ibandronico ha dimostrato la sua efficacia nei confronti delle fratture.

In modelli animali, l'acido ibandronico determina modificazioni biochimiche indicative di una inibizione dose-dipendente del riassorbimento osseo, tra cui la soppressione dei markers biochimici

urinari della degradazione del collagene osseo (quali la deossipiridinolina e gli N-telopeptidi a catena crociata del collagene di tipo I (NTX)).

Nelle donne in post-menopausa, la somministrazione orale giornaliera e intermittente (con un intervallo libero dal trattamento di 9-10 settimane a trimestre) e quella endovenosa di acido ibandronico hanno determinato modificazioni biochimiche indicative di un'inibizione dose-dipendente del riassorbimento osseo.

L'iniezione endovenosa di Bondenza ha ridotto i livelli sierici del C-telopeptide della catena alfa del collagene di tipo I (CTX) entro 3-7 giorni dall'inizio del trattamento e quelli dell'osteocalcina entro 3 mesi.

Alla sospensione della terapia si assiste a un ritorno ai livelli patologici pre-trattamento di elevato riassorbimento osseo, che si associano all'osteoporosi post-menopausale.

L'analisi istologica delle biopsie ossee dopo due e tre anni di trattamento con acido ibandronico in donne in post-menopausa, alle dosi di 2,5 mg orali al giorno e fino a 1 mg ogni 3 mesi per via endovenosa intermittente, ha evidenziato un tessuto osseo di qualità normale e l'assenza di difetti della mineralizzazione. Una prevista riduzione del turnover dell'osso, una qualità normale dell'osso e un'assenza di difetti della mineralizzazione sono state osservate anche dopo due anni di trattamento con 3 mg di Bondenza iniettabile.

Efficacia clinica

I fattori di rischio indipendenti come, ad esempio, un basso BMD, l'età, la presenza di fratture pregresse, la familiarità per fratture, un elevato turnover osseo e un basso indice di massa corporea, devono essere presi in considerazione al fine di identificare le donne ad elevato rischio di fratture osteoporotiche.

Bondenza iniettabile 3 mg ogni 3 mesi

Densità minerale ossea (BMD, Bone Mineral Density)

L'iniezione endovenosa da 3 mg di Bondenza, somministrata ogni 3 mesi, ha dimostrato di essere efficace almeno quanto 2,5 mg di acido ibandronico orale al giorno in uno studio della durata di 2 anni, randomizzato, in doppio cieco, multicentrico, di non inferiorità (BM16550), condotto su donne in post-menopausa (1386 donne di età compresa tra 55 e 80 anni) con osteoporosi (T score della BMD della colonna vertebrale lombare inferiore a -2,5 DS al basale). Ciò è stato dimostrato sia dall'analisi primaria ad un anno che dall'analisi di conferma a due anni (tabella 2).

L'analisi primaria dei dati dello studio BM16550 ad un anno e l'analisi di conferma a 2 anni hanno dimostrato la non inferiorità del regime posologico da 3 mg ogni 3 mesi per via endovenosa rispetto a quello da 2,5 mg orali al giorno, in termini di incrementi medi della BMD a livello della colonna vertebrale lombare, dell'anca in toto, del collo del femore e del trocantere (tabella 2).

Tabella 2: Variazioni medie relative rispetto al basale della BMD della colonna vertebrale lombare, dell'anca in toto, del collo del femore e del trocantere dopo un anno (analisi primaria) e due anni di trattamento (popolazione per protocollo) nello studio BM 16550.

Variazioni medie relative rispetto al basale % [IC al 95%]	Dati a un anno nello studio BM16550		Dati a due anni nello studio BM16550	
	acido ibandronico 2,5 mg al giorno (N=377)	Bondenza iniettabile 3 mg ogni 3 mesi (N=365)	acido ibandronico 2,5 mg al giorno (N=334)	Bondenza iniettabile 3 mg ogni 3 mesi (N=334)
BMD della colonna vertebrale lombare L2-L4	3,8 [3,4-4,2]	4,8 [4,5-5,2]	4,8 [4,3-5,4]	6,3 [5,7-6,8]
BMD dell'anca in toto	1,8 [1,5-2,1]	2,4 [2,0-2,7]	2,2 [1,8-2,6]	3,1 [2,6-3,6]
BMD del collo del femore	1,6 [1,2-2,0]	2,3 [1,9-2,7]	2,2 [1,8-2,7]	2,8 [2,3-3,3]
BMD del trocantere	3,0 [2,6-3,4]	3,8 [3,2-4,4]	3,1 [2,6-4,0]	4,9 [4,1-5,7]

Inoltre, l'iniezione da 3 mg di Bondenza ogni 3 mesi ha dimostrato di essere superiore ai 2,5 mg al giorno di acido ibandronico orale relativamente all'aumento della BMD della colonna vertebrale lombare in un'analisi pianificata in modo prospettico ad un anno, $p < 0,001$, e a due anni, $p < 0,001$.

Per quanto riguarda la BMD della colonna vertebrale lombare, il 92,1 % delle pazienti trattate con l'iniezione da 3 mg ogni 3 mesi ha incrementato o mantenuto la loro BMD dopo 1 anno di trattamento (responder al trattamento) rispetto all'84,9 % delle pazienti trattate con 2,5 mg orali al giorno ($p=0,002$). Dopo 2 anni di trattamento, il 92,5 % delle pazienti trattate con le iniezioni da 3 mg e l'84,7 % delle pazienti trattate con la terapia orale da 2,5 mg ha incrementato o mantenuto la BMD della colonna vertebrale lombare ($p=0,001$).

Per quanto riguarda la BMD dell'anca *in toto*, a un anno ha risposto l'82,3 % delle pazienti trattate con l'iniezione da 3 mg ogni 3 mesi rispetto al 75,1 % delle pazienti trattate con 2,5 mg orali al giorno ($p=0,02$). Dopo 2 anni di trattamento, l'85,6 % delle pazienti trattate con le iniezioni da 3 mg e il 77,0 % delle pazienti trattate con la terapia orale da 2,5 mg ha incrementato o mantenuto la BMD dell'anca in toto ($p=0,004$).

La percentuale di pazienti che ha incrementato o mantenuto la BMD a un anno, sia a livello della colonna vertebrale lombare che dell'anca in toto, è stata del 76,2 % nel gruppo trattato con 3 mg ogni 3 mesi per via endovenosa e del 67,2 % nel gruppo trattato con 2,5 mg orali al giorno ($p=0,007$). A due anni, ha soddisfatto questo criterio l'80,1 % e il 68,8 % delle pazienti nel gruppo dell'iniezione da 3 mg ogni 3 mesi e nel gruppo dei 2,5 mg orali al giorno, rispettivamente ($p=0,001$).

Marcatore biochimici del turnover osseo

Riduzioni clinicamente rilevanti dei livelli sierici di CTX sono state osservate a tutti i tempi di rilevazione. A 12 mesi le variazioni mediane relative rispetto al basale sono state pari al -58,6 % per il regime endovenoso da 3 mg ogni 3 mesi e al -62,6 % per il regime dei 2,5 mg orali al giorno. Inoltre, il 64,8 % delle pazienti trattate con l'iniezione da 3 mg ogni 3 mesi è stato identificato come responder (definito come riduzione ≥ 50 % rispetto al basale), rispetto al 64,9 % delle pazienti trattate con 2,5 mg orali al giorno. La riduzione del CTX sierico si è mantenuta nei 2 anni, con oltre la metà delle pazienti identificate come responder in entrambi i gruppi di trattamento.

Sulla base dei risultati dello studio BM 16550, si prevede che l'iniezione endovenosa da 3 mg di Bondenza ogni 3 mesi sia efficace almeno quanto il regime orale da 2,5 mg di acido ibandronico al giorno nella prevenzione delle fratture.

Acido ibandronico compresse 2,5 mg al giorno

Nello studio iniziale sulle fratture della durata di tre anni, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo (MF 4411), è stata dimostrata una riduzione statisticamente significativa e clinicamente rilevante nell'incidenza di nuove fratture vertebrali dal punto di vista radiologico, morfometrico e clinico (tabella 3). In questo studio, l'acido ibandronico è stato valutato alle dosi orali di 2,5 mg al giorno e 20 mg intermittenti come regime sperimentale. L'acido ibandronico è stato assunto 60 minuti prima dell'assunzione di cibi e bevande del mattino (periodo di digiuno post-assunzione). Lo studio ha arruolato donne di età compresa tra i 55 e gli 80 anni, che erano in post-menopausa da almeno 5 anni, che hanno presentato una BMD a livello della colonna vertebrale lombare da -2 a -5 DS sotto il valore medio pre-menopausale (T-score) in almeno una vertebra (L1-L4) e che hanno presentato da una a quattro fratture vertebrali prevalenti. Tutte le pazienti hanno ricevuto 500 mg di calcio e 400 UI di vitamina D al giorno. L'efficacia è stata valutata in 2.928 pazienti. 2,5 mg di acido ibandronico somministrati una volta al giorno hanno mostrato una riduzione statisticamente significativa e clinicamente rilevante nell'incidenza di nuove fratture vertebrali. Questo regime ha ridotto l'incidenza di nuove fratture vertebrali apprezzabili radiologicamente del 62 % ($p=0,0001$) nei tre anni di durata dello studio. Una riduzione del rischio relativo del 61 % è stata osservata dopo 2 anni ($p=0,0006$). Dopo 1 anno di trattamento non è stata raggiunta una differenza statisticamente significativa ($p=0,056$). L'effetto antifratturativo è risultato costante per tutta la durata dello studio. Non sono emerse indicazioni di una riduzione dell'effetto nel tempo.

Anche l'incidenza di fratture vertebrali cliniche è stata ridotta significativamente del 49 % dopo 3 anni ($p=0,011$). Il forte effetto sulle fratture vertebrali si è anche riflesso in una riduzione statisticamente significativa della perdita di statura rispetto al placebo ($p<0,0001$).

Tabella 3: Risultati dello studio sulle fratture della durata di 3 anni MF 4411 (% , 95 % IC)

	Placebo (N=974)	acido ibandronico 2,5 mg al giorno (N=977)
Riduzione del rischio relativo di nuove fratture vertebrali morfometriche		62 % (40,9-75,1)
Incidenza di nuove fratture vertebrali morfometriche	9,56 % (7,5-11,7)	4,68 % (3,2-6,2)
Riduzione del rischio relativo di fratture vertebrali cliniche		49 % (14,03-69,49)
Incidenza di nuove fratture vertebrali cliniche	5,33 % (3,73-6,92)	2,75 % (1,61-3,89)
BMD – modificazione media relativa a 3 anni rispetto al basale - colonna vertebrale lombare	1,26 % (0,8-1,7)	6,54 % (6,1-7,0)
BMD – modificazione media relativa a 3 anni rispetto al basale - anca in toto	-0,69 % (-1,0 - -0,4)	3,36 % (3,0-3,7)

L'effetto del trattamento con acido ibandronico è stato ulteriormente valutato con un'analisi della sottopopolazione di pazienti che al basale hanno presentato un T-score della BMD della colonna vertebrale lombare inferiore a -2,5 (tabella 4). La riduzione del rischio di fratture vertebrali è risultata fortemente in accordo con quella osservata nella popolazione globale.

Tabella 4: Risultati dello studio sulle fratture della durata di 3 anni MF 4411 (% , 95 % IC) nelle pazienti che al basale hanno presentato un T score della BMD della colonna vertebrale lombare inferiore a -2,5

	Placebo (N=587)	acido ibandronico 2,5 mg al giorno (N=575)
Riduzione del rischio relativo di nuove fratture vertebrali morfometriche		59 % (34,5-74,3)
Incidenza di nuove fratture vertebrali morfometriche	12,54 % (9,53-15,55)	5,36 % (3,31-7,41)
Riduzione del rischio relativo di fratture vertebrali cliniche		50 % (9,49-71,91)
Incidenza di fratture vertebrali cliniche	6,97 % (4,67-9,27)	3,57 % (1,89-5,24)
BMD – modificazione media relativa a 3 anni rispetto al basale - colonna vertebrale lombare	1,13 % (0,6-1,7)	7,01 % (6,5-7,6)
BMD – modificazione media relativa a 3 anni rispetto al basale - anca in toto	-0,70 % (-1,1 - -0,2)	3,59 % (3,1-4,1)

Nella popolazione generale dello studio MF 4411 non è stata osservata una riduzione delle fratture non-vertebrali; comunque l'acido ibandronico giornaliero si è dimostrato efficace in una sottopopolazione a rischio elevato (T-score della BMD del collo del femore $\leq -3,0$), nella quale è stata osservata una riduzione del rischio di fratture non-vertebrali del 69%.

Il trattamento orale giornaliero con 2,5 mg di acido ibandronico in compresse ha dato come risultato un progressivo aumento della BMD dello scheletro a livello vertebrale e non vertebrale.

A tre anni l'aumento della BMD della colonna vertebrale lombare in confronto a placebo è risultato del 5,3 % e del 6,5 % rispetto al valore basale. Gli aumenti a livello dell'anca rispetto al basale sono stati 2,8 % al collo femorale, 3,4 % per l'anca in toto e 3,5 % al trocantere.

I marcatori biochimici di turnover osseo (quali il CAU urinario e l'osteocalcina sierica) hanno mostrato l'atteso quadro di soppressione ai livelli premenopausali e hanno raggiunto un massimo di soppressione in un periodo di 3-6 mesi dall'inizio dell'assunzione giornaliera di 2,5 mg di acido ibandronico.

È stata osservata una riduzione clinicamente significativa del 50 % dei marcatori biochimici del riassorbimento osseo già a un mese dall'inizio del trattamento con 2,5 mg di acido ibandronico.

Popolazione pediatrica (vedere paragrafi 4.2 e 5.2)

Bondenza non è stato studiato nella popolazione pediatrica, quindi non sono disponibili dati di efficacia e sicurezza per questa popolazione di pazienti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Gli effetti farmacologici principali di acido ibandronico sull'osso non sono direttamente legati alle effettive concentrazioni plasmatiche, come dimostrato da vari studi condotti sull'animale e sull'uomo.

Dopo somministrazione endovenosa da 0,5 mg a 6 mg, le concentrazioni plasmatiche dell'acido ibandronico aumentano in modo proporzionale alla dose.

Assorbimento

Non pertinente.

Distribuzione

Dopo l'iniziale esposizione sistemica, l'acido ibandronico si lega rapidamente all'osso o è escreto con le urine. Nell'uomo, il volume terminale apparente di distribuzione è di almeno 90 l e la percentuale della dose che arriva all'osso è stimata essere il 40 - 50 % della dose circolante. Il legame proteico nel plasma umano è approssimativamente dell'85 %-87 % (determinato *in vitro* a concentrazioni

terapeutiche di acido ibandronico), e perciò vi è un basso potenziale per interazioni farmacologiche dovute a spiazzamento.

Biotrasformazione

Non vi sono evidenze che acido ibandronico sia metabolizzato negli animali o nell'uomo.

Eliminazione

L'acido ibandronico viene rimosso dalla circolazione attraverso l'assorbimento osseo (stimato essere del 40 – 50 % nelle donne in post-menopausa), mentre il resto viene eliminato immodificato dal rene.

L'intervallo di emivite apparenti osservate è ampio, l'emivita terminale apparente è generalmente nell'ambito delle 10 - 72 ore. Dal momento che i valori calcolati dipendono in gran parte dalla durata dello studio, dal dosaggio impiegato e dalla sensibilità del test, è probabile che l'emivita terminale reale sia notevolmente più lunga, come avviene per altri bisfosfonati. I livelli plasmatici iniziali diminuiscono rapidamente, raggiungendo il 10 % dei valori di picco rispettivamente entro 3 e 8 ore dalla somministrazione endovenosa o orale.

La clearance totale di acido ibandronico è bassa con valori medi nell'intervallo 84-160 ml/min. La clearance renale (circa 60 ml/min in donne sane in post-menopausa) costituisce il 50 - 60 % della clearance totale ed è correlata alla clearance della creatinina. La differenza tra la clearance totale apparente e quella renale è considerata riflettere la captazione da parte dell'osso.

La via secretoria non sembra comprendere sistemi di trasporto noti di tipo acido o basico coinvolti nell'escrezione di altre sostanze attive. Inoltre, l'acido ibandronico non inibisce i principali isoenzimi P450 epatici umani e non induce il sistema del citocromo P450 epatico nel ratto.

Farmacocinetica in speciali situazioni cliniche

Sesso

La farmacocinetica dell'acido ibandronico è simile negli uomini e nelle donne.

Razza

Non esistono evidenze di qualsiasi differenza interetnica clinicamente rilevante tra asiatici e caucasici nella disponibilità di acido ibandronico. Sono disponibili dati limitati su pazienti di origine africana.

Pazienti con insufficienza renale

La clearance renale di acido ibandronico nelle pazienti che presentano vari gradi di insufficienza renale è correlata linearmente alla clearance della creatinina.

Non sono necessari aggiustamenti di dose per i pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (clearance della creatinina uguale o superiore a 30 ml/min).

I soggetti affetti da insufficienza renale grave (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min) che assumevano una dose giornaliera orale di acido ibandronico di 10 mg per 21 giorni, hanno presentato concentrazioni plasmatiche 2 - 3 volte superiori rispetto ai soggetti con funzionalità renale normale, e la clearance totale di acido ibandronico è stata di 44 ml/min. Dopo somministrazione endovenosa di 0,5 mg di acido ibandronico, le clearance totali, renale e non renale sono diminuite del 67 %, 77 % e 50 %, rispettivamente, in soggetti affetti da insufficienza renale grave, ma non si è verificata una riduzione della tollerabilità associata con l'aumento dell'esposizione. Per la limitata esperienza clinica, l'uso di Bondenza non è raccomandato nelle pazienti con insufficienza renale grave (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Nella nefropatia terminale, la farmacocinetica dell'acido ibandronico è stata valutata solo in un numero limitato di pazienti in emodialisi, per cui la farmacocinetica dell'acido ibandronico nei soggetti non sottoposti a emodialisi non è nota. A causa della limitatezza dei dati disponibili, l'acido ibandronico non deve essere utilizzato nelle pazienti con nefropatia terminale.

Pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.2)

Non esistono dati di farmacocinetica per acido ibandronico in pazienti affetti da insufficienza epatica. Il fegato non svolge un ruolo significativo nell'eliminazione di acido ibandronico, che non è metabolizzato ma è eliminato tramite escrezione renale e captazione da parte dell'osso. Perciò non sono necessari aggiustamenti del dosaggio in pazienti affetti da insufficienza epatica.

Popolazione anziana (vedere paragrafo 4.2)

In un'analisi multivariata, l'età non è risultata un fattore indipendente per nessuno dei parametri farmacocinetici studiati. Dato che la funzione renale diminuisce con l'età, la funzione renale è l'unico fattore da tenere in considerazione (vedere paragrafo sull'insufficienza renale).

Popolazione pediatrica (vedere paragrafi 4.2 e 5.1)

Non esistono dati sull'uso di Bondenza in questi gruppi di età.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nel cane sono stati osservati effetti tossici, ad esempio segni di danno renale, soltanto ad esposizioni considerate significativamente superiori all'esposizione massima nell'uomo, il che depone per una scarsa rilevanza clinica di tale osservazione.

Mutagenicità/Cancerogenicità

Non è stato osservato alcun segno di potenziale cancerogenicità. I test per la genotossicità non hanno rilevato alcuna evidenza di attività genetica di acido ibandronico.

Tossicità riproduttiva

Non sono stati effettuati studi specifici per il regime posologico trimestrale. Negli studi con il regime posologico endovenoso giornaliero, non sono emerse evidenze di un effetto tossico fetale diretto o teratogeno dell'acido ibandronico in ratti e conigli. Nei ratti è stata osservata una riduzione dell'aumento di peso nella prole F₁. Negli studi di riproduzione condotti nei ratti utilizzando la somministrazione orale, gli effetti sulla fertilità consistevano in una aumentata perdita di preimpianto alla dose di 1 mg/kg/die o superiore. Negli studi di riproduzione condotti nei ratti utilizzando la somministrazione endovenosa, l'acido ibandronico ha diminuito la conta degli spermatozoi alle dosi di 0,3 e 1 mg/kg/die e ha ridotto la fertilità nei maschi alla dose di 1 mg/kg/die e nelle femmine alla dose di 1,2 mg/kg/die. Altre reazioni avverse ad acido ibandronico negli studi di tossicità riproduttiva condotti sul ratto sono state quelle osservate con i bisfosfonati come classe di farmaci. Hanno compreso un ridotto numero di nati d'impianto, interferenza con il parto naturale (distocia) e un aumento delle alterazioni viscerali (sindrome reno-pelvico-ureterale).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro
Acido acetico glaciale
Sodio acetato triidrato
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Bondenza soluzione iniettabile non deve essere miscelato con soluzioni contenenti calcio o con altri medicinali somministrati per via endovenosa.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Siringhe preriempite (5 ml) in vetro di tipo I incolore, contenenti 3 ml di soluzione iniettabile; il tappo del pistone e la capsula di chiusura in gomma grigia sono di gomma butilica laminata con un film di fluororesina.

Confezioni da 1 siringa preriempita e 1 ago per iniezione o 4 siringhe preriempite e 4 aghi per iniezione.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Qualora il prodotto venga somministrato in una linea di infusione endovenosa pre-esistente, utilizzare solo soluzione fisiologica o soluzione di glucosio 50 mg/ml (5 %). Questo vale anche per le soluzioni utilizzate per irrigare il butterfly o altri dispositivi.

La soluzione iniettabile, le siringhe e gli aghi per iniezione non utilizzati devono essere smaltiti in conformità ai requisiti di legge locali. Il rilascio di medicinali nell'ambiente deve essere minimizzato.

I seguenti punti devono essere strettamente osservati al fine di utilizzare e smaltire le siringhe e altri oggetti affilati:

- Aghi e siringhe non devono mai essere riutilizzati.
- Mettere tutti gli aghi e le siringhe in un contenitore per oggetti affilati (contenitore di smaltimento a prova di puntura).
- Tenere questo contenitore fuori della portata dei bambini.
- Evitare di buttare il contenitore delle siringhe utilizzate nei rifiuti domestici.
- Smaltire il contenitore pieno in accordo alle normative locali vigenti o secondo le istruzioni del medico.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/03/266/005
EU/1/03/266/006

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 23 febbraio 2004
Data del rinnovo più recente: 20 febbraio 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale non più autorizzato

A PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Compresse rivestite con film:

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Germania

Soluzione iniettabile in siringa preriempita:

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Germania

B CONDIZIONI O LIMITAZIONE DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sistema di farmacovigilanza

Il titolare della autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che il sistema di farmacovigilanza, presentato nel Modulo 1.8.1 della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, esista e sia operativo prima e durante la commercializzazione del medicinale.

Piano di Gestione del Rischio (*Risk Management Plan, RMP*)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà eseguire le attività di farmacovigilanza descritte nel piano di farmacovigilanza, come concordato nel RMP incluso nel Modulo 1.8.2 della autorizzazione all'immissione in commercio, e qualsiasi successivo aggiornamento del RMP approvato dal Comitato per i Medicinali per Uso Umano (*Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP*).

In accordo con la linea guida del CHMP sui sistemi di gestione del rischio per i medicinali per uso umano, ogni aggiornamento del RMP deve essere presentato insieme al successivo Rapporto Periodico di Aggiornamento sulla Sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*).

Inoltre, il RMP aggiornato deve essere presentato:

- quando si ricevono nuove informazioni che possano avere impatto sulle specifiche di sicurezza, sul piano di farmacovigilanza o sulle attività di minimizzazione del rischio in vigore
- entro 60 giorni dal raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio)
- su richiesta dell'Agenzia Europea dei Medicinali.

PSUR

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare gli PSUR per questo prodotto in conformità ai requisiti stabiliti nella lista delle date di riferimento dell'Unione (lista EURD) di cui all'articolo 107 quater, (7), della Direttiva 2001/83/CE pubblicata sul portale web europeo dei medicinali

- **CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

Non pertinente

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

A. ETICHETTATURA

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO**IMBALLAGGIO ESTERNO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Bondenza 150 mg compresse rivestite con film
Acido ibandronico

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 150 mg di acido ibandronico (come sodio monoidrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Le compresse contengono anche lattosio. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Comprese rivestite con film
1 compressa rivestita con film
3 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Non succhiare, masticare o frantumare le compresse
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Compressa da assumere una volta al mese
Uso orale

1° mese __/__/__ 3 compresse rivestite con film

2° mese __/__/__ 3 compresse rivestite con film

3° mese __/__/__ 3 compresse rivestite con film

Prenda nota della data di assunzione della compressa

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/03/266/003 1 compressa rivestita con film
EU/1/03/266/004 3 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

bondenza 150 mg

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

Foglio del blister

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bondenza 150 mg compresse rivestite con film
Acido ibandronico

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche Registration Ltd.

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO**IMBALLAGGIO ESTERNO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Bondenza 3 mg soluzione iniettabile
Acido ibandronico

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Una siringa preriempita da 3 ml di soluzione contiene 3 mg di acido ibandronico (come sodio, monoidrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche sodio cloruro, acido acetico glaciale, sodio acetato filtrato, acqua per preparazioni iniettabili. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile
1 siringa preriempita + 1 ago per iniezione
4 siringhe preriempite + 4 aghi per iniezione

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Usò endovenoso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/03/266/005 1 siringa preriempita
EU/1/03/266/006 4 siringhe preriempite

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Giustificazione per non apporre il Braille accettata]

Medicinale non più autorizzato

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

SIRINGA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Bondenza 3 mg soluzione iniettabile
Acido ibandronico
Uso e.v.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

3 mg/3 ml

6. ALTRO

Medicinale non più autorizzato

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

Foglio Illustrativo: informazioni per l'utente

BONDENZA

150 mg compresse rivestite con film
acido ibandronico

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista.

Contenuto di questo foglio:

Pianificazione dell'assunzione di Bondenza con adesivi staccabili per il suo calendario personale

1. Che cos'è Bondenza e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Bondenza
3. Come prendere Bondenza
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Bondenza
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Bondenza e a che cosa serve

Bondenza appartiene a un gruppo di farmaci chiamati **bisfosfonati**. Contiene il principio attivo acido ibandronico.

Bondenza può invertire la perdita ossea bloccando una maggior perdita di osso e aumentando la massa ossea in molte donne che lo assumono. Anche se non saranno in grado di vedere o percepire una differenza. Bondenza può aiutare a diminuire la possibilità che si verifichino rotture ossee (fratture). Questa riduzione delle fratture è stata dimostrata per la colonna vertebrale ma non per l'anca.

Bondenza le è stato prescritto per trattare l'osteoporosi post-menopausale perché ha un elevato rischio di fratture. L'osteoporosi consiste in un assottigliamento e in un indebolimento delle ossa, fenomeno comune nelle donne dopo la menopausa. Alla menopausa, le ovaie della donna cessano di produrre un ormone femminile, l'estrogeno, che favorisce il mantenimento di uno scheletro sano.

Prima una donna raggiunge la menopausa, maggiore è il rischio di fratture nell'osteoporosi. Altri fattori che possono far aumentare il rischio di fratture sono:

- assunzione non adeguata di calcio e vitamina D con gli alimenti
- il fumo o l'abitudine di bere troppi alcolici
- insufficiente attività fisica (camminare o svolgere altra attività sotto carico)
- familiarità per osteoporosi

Anche **uno stile di vita sano** la aiuterà ad ottenere il massimo beneficio dal trattamento. Questo comprende:

- seguire una dieta bilanciata ricca in calcio e vitamina D;
- camminare o svolgere altra attività sotto carico;
- non fumare e il non bere troppi alcolici.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Bondenza

Non prenda Bondenza

- se è allergico all'acido ibandronico o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se ha alcuni problemi alla gola/condotto in cui passa il cibo (esofago) quali restringimenti o difficoltà a deglutire.
- se non è in grado di mantenere la posizione eretta in piedi o da seduti per almeno un'ora di seguito.
- **se ha, o ha avuto in passato, ridotti livelli di calcio nel sangue.** In questo caso si rivolga al medico.

Avvertenze e precauzioni

Alcune persone devono prestare particolare attenzione quando prendono Bondenza. Si rivolga al medico prima di prendere Bondenza:

- se presenta qualsiasi disturbo del metabolismo minerale (come la carenza di vitamina D).
- se i suoi reni non funzionano normalmente.
- se ha problemi di deglutizione o digestivi.
- se ha in corso un trattamento odontoiatrico o deve sottoporsi a un intervento di chirurgia dentale, informi il dentista che è in trattamento con Bondenza.

Si possono verificare irritazione, infiammazione o ulcerazione della gola/canale in cui passa il cibo (esofago), spesso con sintomi di dolore grave al torace, dolore grave dopo l'ingestione di cibo e/o bevande, nausea grave, o vomito, soprattutto se non beve un bicchiere pieno di acqua e/o se si sdraia entro un'ora dall'assunzione di Bondenza. Se sviluppa questi sintomi, interrompa l'assunzione di Bondenza e informi il medico immediatamente (vedere paragrafo 2).

Bambini e adolescenti

Non somministrare Bondenza a bambini o adolescenti sotto i 18 anni.

Altri medicinali e Bondenza

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Specialmente:

- **Integratori contenenti calcio, magnesio, ferro o alluminio**, poiché essi potrebbero influenzare gli effetti di Bondenza.
- **Acido acetilsalicilico e altri farmaci antinfiammatori non-steroidi (FANS)** (inclusi ibuprofene, diclofenac sodico e naprossene) che possono irritare lo stomaco e l'intestino. I bisfosfonati (come Bondenza) possono avere lo stesso effetto. Stia particolarmente attenta se prende **antidolorifici o antinfiammatori** contemporaneamente a Bondenza.

Dopo avere ingerito la compressa mensile di Bondenza, **aspetti 1 ora prima di assumere qualsiasi altro medicinale**, comprese le compresse per digerire, gli integratori a base di calcio o le vitamine.

Bondenza con cibi e bevande:

Non assuma Bondenza con cibi. Bondenza è meno efficace se assunto con del cibo.

Può bere acqua ma non altre bevande (vedere paragrafo 3. Come prendere Bondenza).

Gravidanza e allattamento

Non prenda Bondenza se è in gravidanza o allatta al seno. Se sta allattando, potrebbe dover sospendere l'allattamento per prendere Bondenza.

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Può guidare e utilizzare macchinari poiché si prevede che Bondenza abbia un effetto nullo o trascurabile sulla capacità di guidare veicoli e azionare macchinari.

Bondenza contiene lattosio. Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri (ad esempio se ha un'intolleranza al galattosio, una carenza di Lapp lattasi o ha problemi con l'assorbimento di glucosio-galattosio), lo contatti prima di prendere questo medicinale.

3. Come prendere Bondenza

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose abituale di Bondenza è una compressa al mese.

Assunzione della sua compressa mensile

È importante seguire le seguenti istruzioni attentamente. Sono state pensate per aiutare la compressa di Bondenza a raggiungere lo stomaco velocemente, così che vi siano meno probabilità che le provochi irritazioni.

- **Prenda una compressa di Bondenza da 150 mg una volta al mese.**
- **Scelga un giorno del mese** che sia facile da ricordare. Per l'assunzione della compressa di Bondenza può scegliere un determinato giorno del mese (ad esempio il 1° di ogni mese) o un giorno della settimana (ad esempio la 1ª domenica del mese), a seconda di ciò che meglio si adatta alle sue abitudini.
- Prenda la compressa di Bondenza **almeno 6 ore dopo aver mangiato o bevuto qualunque cosa** che non sia l'acqua naturale.
- Prenda la compressa di Bondenza
 - **appena alzata dal letto** e
 - **prima di assumere cibi e bevande** (a stomaco vuoto)
- **Ingerisca la compressa con un intero bicchiere di acqua naturale** (almeno 180 ml). **Non** prenda la compressa con acqua con un'alta concentrazione di calcio, succo di frutta o qualsiasi altra bevanda. Si consiglia di utilizzare acqua in bottiglia con un basso contenuto di minerali se c'è un problema associato a livelli potenzialmente elevati di calcio nell'acqua del rubinetto (acqua dura),
- **Ingerisca la compressa intera** – non la mastichi, non la schiacci, né la faccia sciogliere in bocca.
- **Nell'ora successiva (60 minuti)** all'assunzione della compressa
 - **non si sdrai**; se non mantiene la posizione eretta (in piedi o seduta), parte del medicinale potrebbe refluire nell'esofago



- **non mangi nulla**



- **non beva nulla** (eccetto l'acquasane ha bisogno)
 - **non prenda altri medicinali**
- Dopo avere aspettato per un'ora può assumere cibo e bevande per il pasto del mattino. Dopo avere mangiato, può anche sdraiarsi se vuole e prendere altri medicinali se necessario.

Non prenda la compressa prima di coricarsi o prima di alzarsi.

Proseguimento dell'assunzione di Bondenza

È importante continuare a prendere Bondenza ogni mese, finché il medico glielo prescrive. Bondenza può trattare l'osteoporosi solo finché continua a prenderlo.

Se prende più Bondenza di quanto deve

Se ha preso più di una compressa per errore, **beva un intero bicchiere di latte e si rivolga subito al medico.**

Non si provochi il vomito e non si sdrai – questo potrebbe far sì che Bondenza irriti il suo esofago.

Se dimentica di prendere Bondenza

Se dimentica di prendere la compressa al mattino del giorno stabilito, **non la prenda nel corso della giornata.** Piuttosto, consulti il calendario e verifichi quando è prevista la successiva assunzione:

Se mancano solo da 1 a 7 giorni alla successiva assunzione programmata...

Deve attendere il giorno della successiva assunzione programmata e prendere la compressa come sempre; quindi continui a prendere una compressa una volta al mese nei giorni programmati segnati sul calendario.

Se mancano più di 7 giorni alla successiva assunzione programmata...

Deve prendere una compressa il mattino successivo al giorno in cui si è ricordata; quindi continui a prendere una compressa una volta al mese nei giorni programmati segnati sul calendario.

Non prenda mai due compresse di Bondenza nella stessa settimana.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Si rivolga immediatamente a un infermiere o a un medico se nota la comparsa di uno dei seguenti effetti indesiderati gravi - potrebbe essere necessario un trattamento medico urgente:

Comuni (si manifesta fino a 1 su 10 persone):

- sintomi simil-influenzali, tra cui febbre, tremori e brividi, senso di malessere, dolore alle ossa e muscoli e giunture doloranti. Parli con un infermiere o un medico se qualsiasi effetto diventa fastidioso o dura più di un paio di giorni.
- rush. Si potrebbe avere una reazione allergica al farmaco.

Non comuni (si manifesta fino a 1 su 100 persone):

- forte dolore allo stomaco, dolore intenso dopo avere ingerito cibo o bevande, nausea grave o vomito, difficoltà a deglutire. Si può verificare una grave infiammazione della gola/ canale per il cibo, a volte con piaghe o costrizione della gola/canale per il cibo.

Rari (si manifesta fino a 1 su 1000 persone):

- prurito, gonfiore del viso, delle labbra, della lingua e della gola, con difficoltà respiratorie.
- persistente dolore agli occhi e infiammazione.
- un dolore nuovo, debolezza o fastidio alla coscia, all'anca o all'inguine. Si possono avere i primi segni di una possibile non tipica frattura al femore.

Molto rari (si manifesta fino a 1 su 10.000 persone):

- dolore o ferita in bocca o dolore della mandibola. Si potrebbero manifestare i primi segni di gravi problemi alla mandibola (necrosi (morte del tessuto osseo) della mascella).
- reazione allergica grave, potenzialmente pericolosa per la vita.

Altri possibili effetti indesiderati

Comuni (si manifesta fino a 1 su 10 persone):

- mal di testa
- bruciore di stomaco, disturbi nella deglutizione, dolori allo stomaco o alla pancia (potrebbe essere dovuto ad una infiammazione dello stomaco), indigestione, nausea, diarrea
- crampi muscolari, rigidità delle articolazioni e degli arti

Non comuni (si manifesta fino a 1 su 100 persone):

- vertigini
- flatulenza (gas intestinale, sensazione di gonfiore)
- mal di schiena
- sensazione di stanchezza e sfinimento

Rari (si manifesta fino a 1 su 1000 persone):

- infiammazione del duodeno (prima parte dell'intestino) che causa dolore allo stomaco
- orticaria

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista.

5. Come conservare Bondenza

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul cartone dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Bondenza

- Il principio attivo è l'acido ibandronico. Una compressa contiene 150 mg di acido ibandronico (come sodio monoidrato).
- Gli eccipienti sono:

nucleo della compressa: lattosio monoidrato, povidone, cellulosa microcristallina, crospovidone, acido stearico purificato, silice colloidale anidra

rivestimento della compressa: ipromellosa, titanio diossido (E171), talco, macrogol 6000

Descrizione dell'aspetto di Bondenza e contenuto della confezione

Le compresse di Bondenza sono di colore da bianco a biancastro, di forma allungata, marcate "BNVA" su un lato e "150" sull'altro lato. Le compresse sono fornite in blister contenenti 1 o 3 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Regno Unito

Produttore

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Malta

(See United Kingdom)

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Deutschland
Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 112 401

Ελλάδα
Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España
Faes Farma, S.A.
Tel: +34 - 94 481 83 00

France
Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Ireland
Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland
Roche a/s
c/o Icepharma hf
Tel: +354 540 8000

Italia
Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος
G.A Stamatis & Co.(Cyprus) Ltd.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Lietuva
UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Norge
Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich
Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska
Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal
Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România
Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija
Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 16 00

Slovenská republika
Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland
Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige
Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom
Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Questo foglio è stato aggiornato il {data}.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>

TESTO PER GLI ADESIVI DI PROMEMORIA

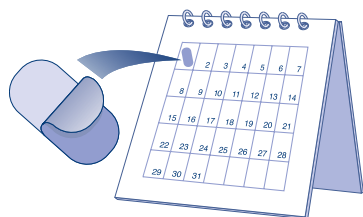
PIANIFICAZIONE DELL'ASSUNZIONE DI BONDENZA

Il dosaggio di Bondenza è di una compressa una volta al mese. Scegli un giorno del mese che sia facile da ricordare:

- sempre lo stesso giorno del mese (ad esempio il 1° giorno di ogni mese)
- oppure lo stesso giorno della settimana (ad esempio la 1a domenica di ogni mese).

Contrassegni i giorni sul calendario con gli adesivi staccabili che trova qui sotto.

Una volta presa la compressa, faccia un segno di spunta nella casella riportata sull'adesivo



ADESIVI STACCABILI PER IL SUO CALENDARIO PERSONALE

Compressa mensile

Compressa mensile

Compressa mensile

Bondenza

Bondenza

Bondenza

È importante continuare a prendere Bondenza tutti i mesi.

Medicinale non più autorizzato

Foglio Illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Bondenza 3 mg soluzione iniettabile acido ibandronico

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Bondenza e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Bondenza
3. Come è somministrato Bondenza
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Bondenza
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Bondenza e a cosa serve

Bondenza appartiene a un gruppo di farmaci chiamati bisfosfonati. Contiene il principio attivo acido ibandronico.

Bondenza può invertire la perdita ossea bloccando una maggior perdita di osso e aumentando la massa ossea in molte donne che lo assumono, anche se non saranno in grado di vedere o percepire una differenza. Bondenza può aiutare a diminuire la possibilità che si verifichino fratture ossee (fratture). Questa riduzione delle fratture è stata dimostrata per la colonna vertebrale ma non per l'anca.

Bondenza 3 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita è una soluzione per iniezione endovenosa da parte di un operatore sanitario. **Non si inietti Bondenza da solo.**

Bondenza le è stato prescritto per trattare l'osteoporosi post-menopausale perché ha un elevato rischio di fratture. L'osteoporosi consiste in un assottigliamento e un indebolimento delle ossa, fenomeno comune nelle donne dopo la menopausa. Alla menopausa, le ovaie della donna cessano di produrre un ormone femminile, l'estrogeno, che favorisce il mantenimento di uno scheletro sano.

Prima una donna raggiunge la menopausa, maggiore è il rischio di fratture nell'osteoporosi. Altri fattori che possono far aumentare il rischio di fratture sono:

- assunzione non adeguata di calcio e vitamina D con gli alimenti
- fumare sigarette o bere troppi alcolici
- insufficiente abitudine a camminare o altra attività fisica portando pesi
- familiarità per osteoporosi

Uno stile di vita sano la aiuta ad ottenere il massimo beneficio dal suo trattamento. Questo comprende:

- seguire una dieta bilanciata ricca in calcio e vitamina D;
- camminare o fare attività fisica portando dei pesi
- non fumare e non bere troppi alcolici.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Bondenza

Non le deve essere somministrato Bondenza:

- se ha, o ha avuto in passato, un basso livello di calcio nel sangue. Si rivolga al medico.
- se è allergica all'acido ibandronico o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Alcuni pazienti devono prestare particolare attenzione quando usano Bondenza. Si rivolga al medico prima di prendere Bondenza:

- se ha, o ha avuto, problemi renali, insufficienza renale o ha avuto bisogno della dialisi, o se ha altre malattie che possono colpire i reni
- se presenta qualsiasi disturbo del metabolismo minerale (come la carenza di vitamina D)
- durante il trattamento con Bondenza deve assumere un'integrazione di calcio e vitamina D. Se non è in grado di farlo, informi il medico
- se ha in corso un trattamento odontoiatrico o deve sottoporsi a un intervento di chirurgia dentale, informi il dentista che è in trattamento con Bondenza
- se avete problemi di cuore e il medico consiglia di limitare l'assunzione giornaliera di liquidi.

Casi di grave reazione allergica, alcune volte fatali, sono stati riportati in pazienti trattati con acido ibandronico per via endovenosa.

Se si verifica uno dei seguenti sintomi, come la mancanza di fiato / difficoltà di respirazione, sensazione di tensione in gola, gonfiore della lingua, vertigini, senso di perdita di coscienza, arrossamento o gonfiore del viso, rush, nausea e vomito, si deve avvertire immediatamente il medico o l'infermiere (vedere paragrafo 4).

Bambini e adolescenti

Non somministrare Bondenza a bambini o adolescenti sotto i 18 anni

Altri medicinali e Bondenza

Informi il medico, l'infermiere/a o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza e allattamento

Non le deve essere dato Bondenza se è in corso una gravidanza o se potrebbe instaurarsi una gravidanza. Se sta allattando al seno, deve sospendere l'allattamento per poter ricevere Bondenza. Chieda consiglio al medico o la farmacia prima di prendere questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Può guidare e utilizzare macchinari poiché si prevede che Bondenza abbia un effetto nullo o trascurabile sulla capacità di guidare veicoli e azionare macchinari.

Bondenza contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose (3 ml), cioè è praticamente "senza sodio".

3. Com'è somministrato Bondenza

La dose raccomandata per l'iniezione endovenosa di Bondenza è di 3 mg (1 siringa preriempita) ogni 3 mesi.

L'iniezione deve essere somministrata in vena da un medico o da un operatore sanitario qualificato/addestrato. Non deve auto-somministrarsi l'iniezione.

La soluzione iniettabile deve essere somministrata solo in vena e in nessun'altra parte del corpo.

Proseguimento della somministrazione di Bondenza

Per trarre il maggior beneficio del trattamento è importante continuare a ricevere le iniezioni ogni 3 mesi, fino a quando il medico glielne prescrive.

Bondenza può curare l'osteoporosi solo finché proseguirà il trattamento, anche se lei non riuscirà a vedere o sentire la differenza.

Deve anche prendere integratori di calcio e vitamina D, come indicato dal medico.

Se le viene somministrato più Bondenza di quanto si deve

I livelli di calcio, fosforo o magnesio nel sangue possono abbassarsi. Il medico può prendere provvedimenti per correggere tali modificazioni e può prescrivere un'iniezione contenente questi minerali.

Se viene dimenticata una dose di Bondenza

Prenda un appuntamento per farsi fare l'iniezione successiva il prima possibile. Quindi, riprenda a farsi fare le iniezioni ogni 3 mesi dalla data dell'ultima iniezione.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Si rivolga immediatamente a un infermiere o a un medico se nota la comparsa di uno dei seguenti effetti indesiderati gravi - potrebbe essere necessario un trattamento medico urgente:

Comuni (si manifesta fino a 1 su 10 persone):

- sintomi simil-influenzali, tra cui febbre, tremori e brividi, senso di malessere, stanchezza, dolore alle ossa e muscoli e giunture doloranti. Parli con un infermiere o un medico se qualsiasi effetto diventa fastidioso o dura più di un paio di giorni.
- rush. Si potrebbe avere una reazione allergica al farmaco.

Rari (si manifesta fino a 1 su 1000 persone):

- prurito, gonfiore del viso, delle labbra, della lingua e della gola, con difficoltà respiratorie.
- persistente dolore agli occhi e infiammazione (se prolungato)
- un nuovo dolore, debolezza o fastidio alla coscia, all'anca o all'inguine. Si possono avere i primi segni di una possibile non tipica frattura al femore.

Molto rari (si manifesta fino a 1 su 10.000 persone):

- dolore o ferita in bocca o dolore della mandibola. Si potrebbero manifestare i primi segni di gravi problemi alla mandibola (necrosi (morte del tessuto osseo) della mascella).
- reazione allergica grave, potenzialmente pericolosa per la vita (vedere paragrafo 2).

Altri possibili effetti indesiderati

Comuni (si manifesta fino a 1 su 10 persone):

- mal di testa
- mal di stomaco (come la gastrite) o dolore pancia, indigestione, nausea, diarrea o stitichezza
- dolore ai muscoli, articolazioni, o alla schiena
- sensazione di stanchezza e sfinimento

Non comuni (si manifesta fino a 1 su 100 persone):

- infiammazione di una vena
- dolore o lesioni al sito di iniezione
- dolore osseo
- sensazione di debolezza

Rari (si manifesta fino a 1 su 1000 persone):

- orticaria

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista.

5. Come conservare Bondenza

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul cartone e sulla siringa dopo "Scad." o "EXP". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

La persona che somministra l'iniezione deve gettare via l'eventuale soluzione non utilizzata e mettere la siringa e l'ago per iniezione usati in un contenitore di rifiuti idoneo.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Bondenza

- Il principio attivo è l'acido ibandronico. Una siringa preriempita contiene 3 mg di acido ibandronico in 3 ml di soluzione (come sodio monoidrato).
- Gli eccipienti sono sodio cloruro, acido acetico, sodio acetato triidrato e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Bondenza e contenuto della confezione

Bondenza 3 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita è una soluzione limpida e incolore. Ogni siringa preriempita contiene 3 ml di soluzione. Bondenza è disponibile in confezioni da 1 siringa preriempita e 1 ago per iniezione o 4 siringhe preriempite e 4 aghi per iniezione. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Regno Unito

Produttore

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.

Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България

Рош България ЕООД

Тел: +359 2 818 44 44

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 23 446 800

Česká republika

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

Malta

(See United Kingdom)

Danmark

Roche a/s

Tlf: +45 - 36 39 99 99

Nederland

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

Deutschland

Roche Pharma AG

Tel: +49 (0) 7624 140

Norge

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

Eesti

Roche Eesti OÜ

Tel: + 372 - 6 112 401

Österreich

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 345 18 88

España

Faes Farma, S.A.

Tel: +34 - 94 481 83 00

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

France

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Ísland

Roche a/s

c/o Icepharma hf

Tel: +354 540 8000

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Suomi/Finland

Roche Oy

Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Κύπρος

G.A Stamatis & Co.(Cyprus) Ltd

Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

United Kingdom

Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Questo foglio è stato aggiornato il {MM/AAAA}

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>

Medicinale non più autorizzato

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

INFORMAZIONI PER GLI OPERATORI SANITARI

Per ulteriori informazioni consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Somministrazione di Bondenza 3 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita:

Bondenza 3 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita deve essere iniettato per via endovenosa nell'arco di 15-30 secondi.

La soluzione è irritante, perciò è importante attenersi rigorosamente alla via di somministrazione endovenosa. Se inavvertitamente la si inietta nel tessuto che circonda la vena, le pazienti possono andare incontro a irritazione locale, dolore e infiammazione nella sede di iniezione.

Bondenza 3 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita **non deve** essere miscelato con soluzioni contenenti calcio (come la soluzione Ringer lattato o la calcieparina) o con altri medicinali somministrati per via endovenosa. Qualora Bondenza venga somministrato in una linea di infusione endovenosa pre-esistente, utilizzare solo soluzione fisiologica o soluzione di glucosio 50 mg/ml (5%).

Dose dimenticata:

In caso di dimenticanza di una somministrazione, effettuare l'iniezione appena possibile. Successivamente, programmare le iniezioni ad intervalli di 6 mesi dalla data dell'ultima iniezione.

Sovradosaggio:

Non si hanno a disposizione informazioni specifiche sul trattamento di un sovradosaggio con Bondenza.

Sulla base della conoscenza di questa classe di composti, il sovradosaggio per via endovenosa può comportare ipocalcemia, ipofosfatemia e ipomagnesiemia, con conseguente possibile parestesia. Nei casi gravi può essere necessario infondere per via endovenosa dosi adeguate di calcio gluconato, fosfato di potassio o di sodio e solfato di magnesio.

Consigli generali:

Bondenza 3 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita, come altri bisfosfonati somministrati per via endovenosa, può provocare una riduzione transitoria dei valori della calcemia.

Prima di iniziare il trattamento con Bondenza iniettabile, occorre valutare e trattare in modo efficace l'ipocalcemia e altri disturbi del metabolismo osseo e minerale. In tutte le pazienti è importante un'assunzione adeguata di calcio e vitamina D. Tutte le pazienti devono assumere integratori di calcio e vitamina D.

Le pazienti con malattie concomitanti o che usano medicinali che possono provocare effetti indesiderati a livello renale, devono essere controllate periodicamente durante il trattamento, secondo la buona pratica clinica.

La soluzione iniettabile, le siringhe e gli aghi per iniezione non utilizzati devono essere smaltiti in conformità ai requisiti di legge locali.