

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bondronat 2 mg concentrato per soluzione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino da 2 ml di concentrato per soluzione per infusione contiene 2 mg di acido ibandronico (come sodio monoidrato).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.
Soluzione limpida e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Bondronat è indicato negli adulti per:

- Prevenzione degli eventi scheletrici (fratture patologiche, complicanze ossee che richiedono l'uso della radioterapia o della chirurgia) in pazienti affette da tumore della mammella e metastasi ossee.
- Trattamento dell'ipercalcemia indotta da tumori con o senza metastasi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Ai pazienti trattati con Bondronat deve essere consegnato il foglio illustrativo e la scheda di promemoria per il paziente

La terapia con Bondronat deve essere iniziata solamente da medici esperti nel trattamento dei tumori.

Posologia

Prevenzione degli eventi scheletrici in pazienti affette da cancro alla mammella e metastasi ossee

Il dosaggio raccomandato per la prevenzione degli eventi scheletrici in pazienti affette da cancro alla mammella e metastasi ossee è di 6 mg per iniezione endovenosa somministrati ogni 3-4 settimane. La dose deve essere infusa nell'arco di almeno 15 minuti.

Un tempo di infusione inferiore (ad es. 15 minuti) deve essere utilizzato solamente in pazienti con una funzionalità renale normale o con insufficienza renale lieve. Non vi sono dati disponibili che sostengano l'utilizzo di un tempo di infusione inferiore nei pazienti con una clearance della creatinina inferiore a 50 ml/min. I medici devono consultare il paragrafo *Pazienti con insufficienza renale* (vedere paragrafo 4.2) per le raccomandazioni relative al dosaggio e alla somministrazione del farmaco in questa popolazione di pazienti.

Trattamento dell'ipercalcemia indotta da tumori

Prima del trattamento con Bondronat il paziente deve essere adeguatamente reidratato con una soluzione 9 mg/ml di cloruro di sodio (0,9%). Vanno considerati sia la gravità dell'ipercalcemia sia il tipo di tumore. In generale, pazienti con metastasi osteolitiche richiedono dosi inferiori rispetto ai

pazienti con ipercalcemia di tipo umorale. Nella maggior parte dei pazienti con grave ipercalcemia (calcemia corretta per i valori di albumina* ≥ 3 mmol/l o ≥ 12 mg/dl), 4 mg costituiscono una dose singola adeguata. Nei pazienti con moderata ipercalcemia (calcemia corretta per i valori di albumina < 3 mmol/l o < 12 mg/dl), 2 mg costituiscono un dosaggio efficace. La più alta dose usata negli studi clinici è stata di 6 mg, ma questo dosaggio non determina un ulteriore beneficio in termini di efficacia.

* Si noti che le concentrazioni di calcio plasmatiche corrette per i valori di albumina sono calcolate come segue:

$$\text{Calcemia [mmol/l] corretta per i valori di albumina} = \text{calcemia [mmol/l]} - [0,02 \times \text{valori di albumina (g/l)}] + 0,8$$

Oppure

$$\text{Calcemia [mg/dl] corretta per i valori di albumina} = \text{calcemia [mg/dl]} + 0,8 \times [4 - \text{valori di albumina (g/dl)}]$$

Per convertire i valori di calcemia corretta per i valori di albumina da mmol/l a mg/dl, moltiplicare per 4.

Nella maggior parte dei casi un' aumentata calcemia può venire riportata a valori normali entro 7 giorni. Il tempo mediano della ricaduta (reincremento della calcemia corretta per i valori di albumina superiore a 3 mmol/l) è stato di 18-19 giorni per le dosi di 2 mg e 4 mg. Per la dose di 6 mg il tempo mediano della ricaduta è stato di 26 giorni.

Un numero limitato di pazienti (50 pazienti) ha ricevuto una seconda infusione per il ripresentarsi dell' ipercalcemia. Sono possibili trattamenti ripetuti in caso di ipercalcemia ricorrente o per insufficiente efficacia.

Bondronat concentrato per soluzione per infusione deve essere somministrato come infusione endovenosa nell' arco di 2 ore.

Popolazioni speciali

Pazienti con insufficienza epatica

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

Pazienti con insufficienza renale

Nelle pazienti con insufficienza renale lieve ($CL_{Cr} \geq 50$ e < 80 ml/min) non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio. Nelle pazienti con insufficienza renale moderata ($CL_{Cr} \geq 30$ e < 50 ml/min) o insufficienza renale grave ($CL_{Cr} < 30$ ml/min) che sono in trattamento per la prevenzione degli eventi scheletrici conseguenti a carcinoma mammario e malattia ossea metastatica, devono essere seguite le seguenti raccomandazioni per il dosaggio (vedere paragrafo 5.2):

| Clearance della creatinina (ml/min) | Dosaggio | Volume di infusione ¹ e Tempo ² |
|-------------------------------------|--|---|
| ≥ 50 $CL_{Cr} < 80$ | 6 mg (6 ml di concentrato per soluzione per infusione) | 100 ml nell' arco di 15 minuti |
| ≥ 30 $CL_{Cr} < 50$ | 4 mg (4 ml di concentrato per soluzione per infusione) | 500 ml nell' arco di un' ora |
| < 30 | 2 mg (2 ml di concentrato per soluzione per infusione) | 500 ml nell' arco di un' ora |

¹ Soluzione allo 0,9% di cloruro di sodio o soluzione al 5% di glucosio

² Somministrazione ogni 3-4 settimane

Il tempo di infusione di 15 minuti non è stato studiato in pazienti affette da tumore con una clearance della creatinina inferiore a 50 ml/min.

Popolazione anziana (>65 anni)

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

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Bondronat nei bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite. Non sono disponibili dati (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Modo di somministrazione

Per somministrazione endovenosa.

Il contenuto del flaconcino deve essere utilizzato come segue:

- Prevenzione degli eventi scheletrici - aggiunto a 100 ml di soluzione isotonica di cloruro di sodio o 100 ml di soluzione di destrosio al 5% e infuso nell'arco di almeno 15 minuti. Vedere anche la sezione sopra indicata relativa a pazienti con insufficienza renale.
- Trattamento di ipercalcemia indotta da tumore - aggiunto a 500 ml di soluzione isotonica di cloruro di sodio o 500 ml di soluzione di destrosio al 5% e infuso nell'arco di 2 ore.

Solo per dose singola. La soluzione deve essere usata solo se si presenta limpida e priva di particelle. Bondronat concentrato per soluzione per infusione deve essere somministrato come infusione endovenosa.

Occorre assicurarsi di non somministrare Bondronat concentrato per soluzione per infusione per via endoarteriosa o paravenosa, poiché tale eventualità potrebbe determinare danni tissutali.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Ipocalcemia

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Pazienti con disturbi del metabolismo osseo e minerale

L'ipocalcemia e gli altri disturbi del metabolismo osseo e minerale devono essere trattati efficacemente prima di iniziare la terapia con Bondronat per la malattia metastatica ossea.

È importante un'adeguata assunzione di calcio e vitamina D in tutti i pazienti. I pazienti devono ricevere un supplemento di calcio e/o vitamina D se l'assunzione con gli alimenti è inadeguata.

Reazione anafilattica/shock

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

Un adeguato supporto medico e misure di controllo devono essere prontamente disponibili quando l'iniezione di Bondronat 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.

Osteonecrosi della mandibola/mascella

Dopo l'immissione in commercio, l'osteonecrosi della mandibola/mascella è stata riscontrata molto raramente nei pazienti che assumono Bondronat per indicazioni oncologiche (vedere paragrafo 4.8)

L'inizio del trattamento o di un nuovo ciclo di terapia deve essere ritardato nei pazienti con lesioni aperte non cicatrizzate dei tessuti molli all'interno del cavo orale.

Si raccomanda una visita odontoiatrica con un'appropriata profilassi dentale e una valutazione del rapporto rischio/beneficio prima del trattamento con Bondronat in pazienti con fattori di rischio concomitanti.

Si devono considerare i seguenti fattori di rischio quando si valuta il rischio di un paziente di sviluppare l'osteonecrosi della mandibola/mascella:

- Potenza del prodotto medicinale che inibisce il riassorbimento dell'osso (rischio più elevato per i composti più potenti), via di somministrazione (rischio più alto con la somministrazione per via parenterale) e dose cumulativa della terapia per il riassorbimento osseo
- Cancro, condizioni di co-morbidità (es. anemia, coagulopatie, infezione), fumo
- Terapie concomitanti: corticosteroidi, chemioterapia, inibitori dell'angiogenesi, radioterapia alla testa e al collo
- Scarsa igiene orale, malattia peridontale, dentiere scarsamente fissate, storia di patologia dentale, procedure invasive dentali come ad esempio le estrazioni dentarie

Tutti i pazienti devono essere incoraggiati a mantenere una buona igiene orale, a sottoporsi ai controlli odontoiatrici di routine, e a riportare immediatamente qualsiasi sintomo orale come mobilità dentale, dolore o gonfiore, ulcere non guarite o secrezione durante il trattamento con Bondronat. Durante il trattamento, le procedure dentali invasive possono essere effettuate solo dopo attenta considerazione e devono essere evitate in stretta prossimità della somministrazione di Bondronat.

Il piano di trattamento dei pazienti che sviluppano l'osteonecrosi della mandibola/mascella deve essere definito in stretta collaborazione con medico, dentista e chirurgo orale con esperienza sull'osteonecrosi della mandibola/mascella. Un'interruzione temporanea del trattamento con Bondronat deve essere presa in considerazione fino a che la condizione non si risolva e i fattori rischio contribuenti siano mitigati laddove possibile.

Osteonecrosi del canale uditivo esterno

È stata riferita osteonecrosi del canale uditivo esterno in concomitanza con l'uso di bisfosfonati, prevalentemente in associazione a terapie di lungo termine. Tra i possibili fattori di rischio dell'osteonecrosi del canale uditivo esterno sono inclusi l'uso di steroidi e la chemioterapia e/o fattori di rischio locali quali infezione o trauma. L'eventualità di osteonecrosi del canale uditivo esterno deve essere valutata in pazienti trattati con bisfosfonati che presentano sintomi a carico dell'orecchio, tra cui infezioni croniche dell'orecchio.

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 atipica del femore.

Pazienti con insufficienza renale

Gli studi clinici non hanno dimostrato evidenze di deterioramento della funzionalità renale durante la terapia a lungo termine con Bondronat. Tuttavia, in accordo con la valutazione clinica del singolo paziente, si raccomanda che la funzionalità renale e i livelli serici di calcio, fosfato e magnesio siano controllati nei pazienti trattati con Bondronat (vedere paragrafo 4.2).

Pazienti con insufficienza epatica

Poichè non sono disponibili dati clinici, non possono essere raccomandati i dosi per pazienti con grave insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.2).

Pazienti con insufficienza cardiaca

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

Pazienti con accertata ipersensibilità ad altri bisfosfonati

Essere prudenti con quei pazienti con nota ipersensibilità ad altri bifosfonati.

Eccipienti con effetto noto

Bondronat 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 secrezione renale e non soggiace ad alcuna biotrasformazione

È necessario essere prudenti quando si somministrano bifosfonati assieme ad aminoglicosidi perché ambedue le sostanze possono abbassare la calcemia per periodi di tempo prolungati. Bisogna anche tenere conto di un'eventuale contemporanea ipomagnesemia.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati sufficienti sull'uso di acido ibandronico nelle donne in gravidanza. Studi condotti nei ratti hanno dimostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per l'uomo è sconosciuto. Di conseguenza, Bondronat non deve essere somministrato durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se l'acido ibandronico venga escreto nel latte materno. Studi condotti nei ratti in fase di allattamento hanno dimostrato la presenza di bassi livelli di acido ibandronico nel latte dopo somministrazione endovenosa. Bondronat non deve essere usato durante l'allattamento 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 Bondronat non ha nessuna o ha un'influenza trascurabile sulla capacità di guidare e azionare macchinari

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse segnalate di maggiore gravità sono state reazione anafilattica/shock, fratture atipiche del femore, osteonecrosi della mandibola/mascella e infiammazione oculare (vedere paragrafo "Descrizione di alcune reazioni avverse" e paragrafo 4.4).

Il trattamento dell'ipercalcemia indotta da tumore è più frequentemente associato ad un aumento della temperatura corporea. Meno frequentemente, si segnala una diminuzione dei livelli sierici di calcio al di sotto dei valori di normalità (ipocalcemia). Nella maggior parte dei casi non è necessario uno specifico trattamento e i sintomi scompaiono dopo un paio di ore/giorni.

Nella prevenzione degli eventi scheletrici in pazienti con carcinoma mammario e metastasi ossee, il trattamento è più frequentemente associato ad astenia seguita da un aumento della temperatura corporea e mal di testa.

Elenco tabellare delle reazioni avverse

La tabella 1 elenca le reazioni avverse riportate da studi principali di fase III (trattamento dell'ipercalcemia indotta da tumore: 311 pazienti trattati con Bondronat 2 mg o 4 mg; prevenzione di eventi scheletrici in pazienti con carcinoma mammario e metastasi ossee: 152 pazienti trattati con Bondronat 6 mg) e dall'esperienza successiva alla commercializzazione.

Le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi e la categoria di frequenza stabilite da MedDRA. Le categorie di frequenza sono definite mediante la seguente convenzione: molto comune (>1/10); comune ($\geq 1/100$, <1/10); non comune ($\geq 1/1.000$, <1/100); raro ($\geq 1/10.000$, <1/1.000); molto raro (<1/10.000); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascun gruppo di frequenza le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1 Reazioni avverse verificatesi in pazienti trattati con Bondronat somministrato per via endovenosa

| Classificazione per sistemi ed organi | Comune | Non comune | Raro | Molto raro | Non noto |
|---|-----------------------|---|-------------|--|---------------------------|
| Infezioni e infestazioni | Infezione | Cistite, vaginite, candidosi orale | | | |
| Tumori benigni, maligni e non specificati | | Neoplasia benigna della pelle | | | |
| Patologie del sangue e del sistema linfatico | | Anemia, discrasia ematica | | | |
| Patologie del sistema immunitario | | | | Ipersensibilità†, broncospasmo†, angioedema†, reazione anafilattica/shock† ** | esacerbazione dell'asma†, |
| Patologie endocrine | Disturbo paratiroideo | | | | |
| Patologie del metabolismo e della nutrizione | Ipocalcemia** | Ipofosfatemia | | | |
| Patologie psichiatriche | | Disturbi del sonno, ansia, labilità affettiva | | | |

| Classificazione per sistemi ed organi | Comune | Non comune | Raro | Molto raro | Non noto |
|---|---|--|--|--|-----------------|
| Patologie del sistema nervoso | Mal di testa, vertigini, disgeusia (alterazione del gusto) | Disturbi cerebrovascolari, lesione della radice del nervo, amnesia, emicrania, nevralgie, ipertonìa, iperestesia, parestesia periorale, parosmia | | | |
| Patologie dell'occhio | Cataratta | | Infiammazione e oculare†** | | |
| Patologie dell'orecchio e del labirinto | | Sordità | | | |
| Patologie cardiache | Blocco di branca | Ischemia miocardica, disturbi cardiovascolari, palpitazioni | | | |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | Faringite | Edema polmonare, stridore | | | |
| Patologie gastrointestinali | Diarrea, vomito, dispepsia, dolore gastrointestinale, disturbi ai denti | Gastroenterite, gastrite, ulcerazione della bocca, disfagia, cheilite | | | |
| Patologie epatobiliari | | Colelitiasi | | | |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | Disturbi della pelle, ecchimosi | Rash, alopecia | | Sindrome di Stevens-Johnson †, Eritema Multiforme†, Dermatite Bollosa | |
| Patologie muscoloscheletriche e del tessuto connettivo | Artrosi, mialgia, artralgia, disturbi articolari, dolore osseo | | Fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie femorali † | Osteonecrosi della mandibola/mascella †** osteonecrosi del canale uditivo esterno (reazione avversa per la classe dei bisfosfonati) | |
| Patologie renali e urinarie | | Ritenzione urinaria, cisti renale | | | |

| Classificazione per sistemi ed organi | Comune | Non comune | Raro | Molto raro | Non noto |
|---|---|---|------|------------|----------|
| Patologie del sistema riproduttivo e della mammella | | Dolore pelvico | | | |
| Patologie sistemiche e condizioni relative al sito di somministrazione | Piressia, malattia simil-influenzale**, edema periferico, astenia, sete | Ipotermia | | | |
| Indagini | Aumento gamma-GT, e della creatinina | Aumento della fosfatasi alcalina ematica, diminuzione di peso | | | |
| Trauma, avvelenamento e complicazioni | | Trauma, dolore nel sito di iniezione | | | |

** Vedere le ulteriori informazioni sotto riportate

† Identificato nell'esperienza successiva alla commercializzazione.

Descrizione di alcune reazioni avverse

Ipocalcemia

Una diminuzione dell'escrezione renale del calcio può essere accompagnata da una riduzione dei livelli serici del fosfato che, comunque, non richiede interventi terapeutici. I livelli serici di calcio possono scendere a valori di ipocalcemia.

Malattia simil-influenzale

Si è verificata una malattia simil-influenzale con febbre, brividi, dolori ossei e/o muscolari. Nella maggior parte dei casi non è stato necessario alcun trattamento specifico e i sintomi sono scomparsi dopo un paio di ore/giorni.

Osteonecrosi della mandibola/mascella

Sono stati riportati casi di osteonecrosi della mandibola/mascella, prevalentemente in pazienti affetti da cancro trattati con medicinali che inibiscono il riassorbimento osseo, come l'acido ibandronico (vedere paragrafo 4.4). Casi di osteonecrosi mandibolare della mandibola/mascella sono stati riportati in seguito all'immissione in commercio di acido ibandronico

Infiammazione oculare

Con l'utilizzo 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.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Fino ad ora non si è venuti a conoscenza di casi di intossicazione acuta con Bondronat concentrato per soluzione per infusione. Poichè, durante gli studi preclinici, effettuati con dosaggi elevati, sia i reni che il fegato sono risultati essere organi bersaglio per la tossicità, devono essere controllate la funzionalità renale e quella epatica. L'ipocalcemia rilevante dal punto di vista clinico deve venire corretta tramite la somministrazione endovenosa di gluconato di calcio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

L'acido ibandronico appartiene al gruppo dei bifosfonati, una categoria di farmaci che agisce in maniera specifica sulla sostanza ossea. La loro selettività nei confronti del tessuto osseo è dovuta all'elevata affinità dei bifosfonati nei confronti dei componenti minerali. Il meccanismo d'azione dei bifosfonati si basa sull'inibizione dell'attività osteoclastica, anche se il meccanismo preciso non è ancora stato chiarito.

In vivo, l'acido ibandronico previene la distruzione ossea indotta sperimentalmente attraverso l'interruzione della funzione delle gonadi, retinoidi, tumori o estratti di tumori. L'inibizione dell'assorbimento di sostanza ossea endogena è anche stata documentata attraverso studi cinetici con ⁴⁵Ca e con la liberazione di tetracicline radioattive precedentemente incorporate nello scheletro.

A dosaggi considerevolmente più elevati rispetto a quelli farmacologicamente efficaci, l'acido ibandronico non ha evidenziato alcun effetto sulla mineralizzazione ossea.

Il riassorbimento osseo dovuto alla malattia maligna è caratterizzato da un eccesso di riassorbimento osseo non bilanciato da un'appropriate deposizione di osso. L'acido ibandronico inibisce selettivamente l'attività osteoclastica, riducendo il riassorbimento osseo e riducendo perciò le complicazioni scheletriche della malattia maligna.

Studi clinici nel trattamento dell'ipercalcemia indotta da tumori

Studi clinici condotti sull'ipercalcemia da neoplasie hanno dimostrato che l'effetto inibitore dell'acido ibandronico nei confronti dell'osteolisi indotta da tumori e specificatamente nell'ipercalcemia indotta da tumori è caratterizzato da una diminuzione dei livelli sierici e dell'escrezione urinaria del calcio.

Durante gli studi clinici, nell'intervallo di dosaggi raccomandati per il trattamento, sono state osservate, in pazienti con un valore basale di calcemia corretta per i valori di albumina $\geq 3,0$ mmol/l, dopo adeguata reidratazione, le seguenti percentuali di risposta con i rispettivi intervalli di confidenza.

| dosaggio di acido ibandronico | % di pazienti con risposta | Intervallo di confidenza 90% |
|-------------------------------|----------------------------|------------------------------|
| 2 mg | 54 | 44-63 |
| 4 mg | 76 | 62-86 |
| 6 mg | 78 | 64-88 |

Per questi pazienti e a queste dosi, il tempo mediano per raggiungere la normocalcemia è stato di 4-7 giorni. Il tempo medio della ricaduta (reincremento della calcemia sierica corretta per i valori di albumina superiore a 3,0 mmol/l) è stato di 18-26 giorni.

Studi clinici nella prevenzione degli eventi scheletrici in pazienti affette da cancro alla mammella e metastasi ossee

Studi clinici condotti su pazienti affette da cancro alla mammella e metastasi ossee hanno dimostrato che esiste un effetto inibitorio dose-dipendente sull'osteolisi dell'osso, espressa dai marcatori del riassorbimento osseo, e un effetto dose-dipendente sugli eventi scheletrici.

La prevenzione degli eventi scheletrici in pazienti affette da cancro alla mammella e metastasi ossee con Bondronat 6 mg somministrato per via endovenosa è stata valutata in uno studio di fase III randomizzato e controllato verso placebo della durata di 96 settimane. Le pazienti affette da tumore della mammella e metastasi ossee confermate radiologicamente sono state randomizzate a ricevere placebo (158 pazienti) o Bondronat 6 mg (154 pazienti). I risultati di questo studio sono riassunti più sotto.

Endpoint principali di efficacia

L'endpoint principale dello studio è stato il tasso di morbilità scheletrica per periodo (SMPR). Questo è un endpoint composito che ha i seguenti eventi scheletrici correlati (SRE) come sotto-componenti:

- radioterapia dell'osso per il trattamento/prevenzione di fratture
- chirurgia ossea per il trattamento di fratture
- fratture vertebrali
- fratture non vertebrali.

L'analisi del SMPR è stata aggiustata per il tempo e ha considerato che uno o più eventi verificatisi in un singolo periodo di 12 settimane potessero essere potenzialmente correlati. Ai fini dell'analisi, eventi multipli sono stati perciò contati una volta sola. I dati ottenuti da questo studio hanno dimostrato un vantaggio significativo per Bondronat 6 mg per via endovenosa rispetto a placebo nella riduzione degli SRE misurati con il SMPR aggiustato per il tempo ($p=0,004$). Anche il numero di SRE è stato significativamente ridotto dal trattamento con Bondronat 6 mg e vi è stata una riduzione del 40% del rischio di un SRE rispetto a placebo (rischio relativo 0,6; $p=0,003$). I risultati di efficacia sono riassunti nella tabella 2.

Tabella 2 Risultati di efficacia (pazienti affette da tumore della mammella con malattia metastatica ossea)

| | Tutti gli eventi scheletrici correlati (SRE) | | |
|---------------------------------|--|-------------------------|-------------|
| | Placebo n=158 | Bondronat 6 mg n=154 | valore di p |
| SMPR (per paziente-anno) | 1,48 | 1,19 | $p=0,004$ |
| Numero di eventi (per paziente) | 3,64 | 2,65 | $p=0,025$ |
| Rischio relativo SRE | - | 0,60 | $p=0,003$ |

Endpoint secondari di efficacia

È stato dimostrato un miglioramento statisticamente significativo nel punteggio del dolore osseo per Bondronat 6 mg per via endovenosa nei confronti del placebo. La riduzione del dolore è stata consistentemente inferiore al valore basale per tutta la durata dello studio e accompagnata da una riduzione significativa nell'uso di analgesici. Il deterioramento della qualità della vita è stato significativamente inferiore nei pazienti trattati con Bondronat rispetto al placebo. Un riassunto di questi risultati secondari di efficacia è presentato nella tabella 3.

Tabella 3 Risultati secondari di efficacia (pazienti affette da tumore della mammella con malattia metastatica ossea)

| | Placebo n=158 | Bondronat 6 mg n=154 | valore di p |
|-------------------------|------------------|-------------------------|-------------|
| Dolore osseo* | 0,21 | -0,28 | p<0,001 |
| Utilizzo di analgesici* | 0,90 | 0,51 | p=0,083 |
| Qualità della vita* | -45,4 | -10,3 | p=0,004 |

* Media della variazione dal basale all'ultima valutazione.

I pazienti trattati con Bondronat hanno presentato una marcata riduzione dei markers urinari di riassorbimento osseo (piridinolina e deossipiridinolina) che è risultata statisticamente significativa rispetto a placebo.

La sicurezza di Bondronat infuso nell'arco di tempo di 1 ora o di 15 minuti è stata confrontata in uno studio con 130 pazienti affette da carcinoma mammario metastatico. Non è stata osservata nessuna differenza negli indicatori della funzionalità renale. Il profilo globale delle reazioni avverse di acido ibandronico dopo un tempo di infusione di 15 minuti è risultato essere in accordo con il profilo di sicurezza conosciuto con tempi di infusione più lunghi e nessun nuovo problema di sicurezza è stato identificato relativamente all'utilizzo di un tempo di infusione di 15 minuti.

Il tempo di infusione di 15 minuti non è stato studiato in pazienti affette da tumore con una clearance della creatinina inferiore a 50 ml/min.

Popolazione pediatrica (vedere paragrafi 4.2 e 5.2)

La sicurezza e l'efficacia di Bondronat nei bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite. Non sono disponibili dati.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo un'infusione di 2 ore di 2, 4 e 6 mg di acido ibandronico, i parametri farmacocinetici sono risultati proporzionali alla dose.

Distribuzione

Dopo l'esposizione sistemica iniziale, l'acido ibandronico si lega rapidamente all'osso o è escreto nelle urine. Nell'uomo, il volume apparente terminale di distribuzione è di almeno 90 l e la percentuale della dose che raggiunge l'osso è stimata essere il 40-50% della dose circolante. Il legame alle proteine plasmatiche nell'uomo è approssimativamente dell'87% a concentrazioni terapeutiche e perciò sono improbabili interazioni con altri medicinali dovute a fenomeni di spiazzamento.

Biotrasformazione

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

Eliminazione

L'intervallo nelle emivite apparenti osservate è ampio e dipendente dalla dose e dalla sensibilità del test, ma il valore dell'emivita terminale apparente è generalmente nell'intervallo compreso tra 10 e 60 ore. I livelli plasmatici iniziali, comunque, scendono rapidamente, raggiungendo il 10% del valore al picco entro 3 e 8 ore dalla somministrazione endovenosa o orale, rispettivamente. Non è stato osservato alcun accumulo sistemico quando l'acido ibandronico è stato somministrato per via endovenosa una volta ogni 4 settimane per 48 settimane a pazienti affetti da malattia metastatica ossea.

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 postmenopausa) rappresenta il 50-60% della

clearance totale ed è correlata alla clearance della creatinina. La differenza tra la clearance totale apparente e quella renale si pensa rifletta la captazione da parte dell'osso.

La via secretoria di eliminazione renale 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 nei ratti.

Farmacocinetica in popolazioni speciali

Sesso

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

Razza

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

Pazienti affetti da insufficienza renale

L'esposizione ad acido ibandronico in pazienti affette da insufficienza renale di vari gradi presenta una relazione con la clearance della creatinina (CLcr). In soggetti con insufficienza renale grave (CLcr media stimata = 21,2 ml/min), l'AUC_{0-24h} media aggiustata per la dose è aumentata del 110 % rispetto ai volontari sani. Nello studio di farmacologia clinica WP18551, dopo somministrazione endovenosa di una dose singola di 6 mg (tempo di infusione di 15 minuti), l'AUC₀₋₂₄ media è aumentata del 14% e dell'86%, rispettivamente, in soggetti affetti da insufficienza renale lieve (CLcr media stimata=68,1 ml/min) e moderata (CLcr media stimata=41,2 ml/min) in confronto a quella di volontari sani (CLcr media stimata=120 ml/min). La C_{max} media non è aumentata nelle pazienti affette da insufficienza renale lieve ed è aumentata del 12% in quelle con insufficienza renale moderata. Nelle pazienti con insufficienza renale lieve (CLcr ≥50 e <80ml/min) non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio. Nelle pazienti con insufficienza renale moderata (CLcr ≥30 e <50 ml/min) o insufficienza renale grave (CLcr <30 ml/min) che sono in trattamento per la prevenzione degli eventi scheletrici conseguenti a carcinoma mammario e malattia ossea metastatica, si raccomanda un aggiustamento del dosaggio (vedere paragrafo 4.2).

Pazienti affetti da insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.2)

Non vi sono dati di farmacocinetica per l'acido ibandronico in pazienti affetti da insufficienza epatica. Il fegato non ha un ruolo rilevante nella clearance dell'acido ibandronico, dato che non è metabolizzato ma eliminato tramite escrezione renale e con la captazione da parte dell'osso. Non sono perciò necessari aggiustamenti di dose nei pazienti affetti da insufficienza epatica. Inoltre, dato che il legame alle proteine plasmatiche dell'acido ibandronico è approssimativamente dell'87% a concentrazioni terapeutiche, è improbabile che l'ipoproteinemica dell'insufficienza epatica grave porti ad aumenti clinicamente significativi delle concentrazioni plasmatiche libere.

Anziani (vedere paragrafo 4.2)

Mediante un'analisi multivariata, l'età non si è dimostrata un fattore indipendente per alcuno dei parametri farmacocinetici valutati. Dato che la funzionalità renale diminuisce con l'età, questo è l'unico fattore che deve essere considerato (vedere sezione sull'insufficienza renale).

Popolazione pediatrica (vedere paragrafi 4.2 e 5.1)

Non vi sono dati sull'utilizzo di Bondronat in pazienti di età inferiore ai 18 anni.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi non-clinici sono stati osservati effetti solo con esposizioni sufficientemente in eccesso rispetto alla massima esposizione umana, indicando una scarsa rilevanza per la pratica clinica. Come con altri bifosfonati, il rene è stato identificato come il principale organo bersaglio della tossicità sistemica.

Mutagenicità/Cancerogenicità:

Non è stata osservata alcuna indicazione di potenziale cancerogeno. I test di genotossicità non hanno evidenziato effetti dell'acido ibandronico sull'attività genetica.

Tossicità riproduttiva:

Non sono state riscontrate evidenze di tossicità fetale diretta o effetti teratogeni per l'acido ibandronico in ratti e conigli trattati per via endovenosa. 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 attesi per questa classe di farmaci (bifosfonati). Essi comprendono un ridotto numero di siti d'impianto, interferenza con il parto naturale (distocia), un aumento delle modificazioni viscerali (sindrome nefro-pelvico-ureterale) e anomalie dentarie nella prole F1 dei ratti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro
Acido acetico (99%)
Sodio acetato
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Onde evitare eventuali incompatibilità, Bondronat concentrato per soluzione per infusione deve venire diluito esclusivamente in soluzione isotonica di cloruro di sodio o in soluzione di glucosio al 5%.

Bondronat non deve essere miscelato con soluzioni contenenti calcio.

6.3 Periodo di validità

5 anni
Dopo ricostituzione: 24 ore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede nessuna speciale condizione per la conservazione prima della ricostituzione

Dopo ricostituzione: conservare a temperatura compresa tra 2°C e 8°C (in frigorifero).

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non viene usato immediatamente, il periodo e le condizioni di conservazione durante l'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e non si dovrebbero superare le 24 ore a temperatura compresa tra 2°C e 8°C, a meno che la ricostituzione sia avvenuta in condizioni di asepsi controllate e validate.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Bondronat viene fornito in confezioni contenenti 1 flaconcino (flaconcino da 2 ml in vetro tipo I con un tappo di gomma bromobutilica).

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il prodotto non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità ai requisiti di legge locale. Il rilascio di medicinali nell'ambiente deve essere minimizzato.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Atnahs Pharma Netherlands B.V.
Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Danimarca

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/96/012/004

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 25 giugno 1996

Data dell'ultimo rinnovo: 25 giugno 2006

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/>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bondronat 50 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 50 mg di acido ibandronico (come sodio monoidrato).

Eccipienti con effetti noti:
contiene 88,1 mg di lattosio (come lattosio monoidrato).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Compresse rivestite con film di colore da bianco a biancastro, di forma oblunga con inciso "L2" su un lato e "IT" sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Bondronat è indicato negli adulti per la prevenzione degli eventi scheletrici (fratture patologiche, complicanze ossee che richiedono l'uso della radioterapia o della chirurgia) in pazienti affette da tumore della mammella e metastasi ossee.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia con Bondronat deve essere iniziata solamente da medici esperti nel trattamento dei tumori.

Posologia

Il dosaggio raccomandato è di una compressa rivestita con film da 50 mg al giorno.

Popolazioni speciali

Pazienti con insufficienza epatica

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

Pazienti con insufficienza renale

Nelle pazienti con insufficienza renale lieve ($CL_{cr} \geq 50$ e < 80 ml/min) non è necessario alcun aggiustamento della dose.

Nelle pazienti con insufficienza renale moderata ($CL_{cr} \geq 30$ e < 50 ml/min) si raccomanda un aggiustamento del dosaggio a una compressa rivestita con film da 50 mg ogni secondo giorno (vedere paragrafo 5.2).

Nelle pazienti con insufficienza renale grave ($CL_{cr} < 30$ ml/min) la dose raccomandata è di una compressa rivestita con film da 50 mg una volta alla settimana. Vedere le istruzioni per l'assunzione riportate sopra.

Popolazione Anziana (>65 anni)

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

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Bondronat nei bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state ancora stabilite. Non sono disponibili dati (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Modo di somministrazione

Per uso orale.

Le compresse di Bondronat devono essere assunte dopo un digiuno notturno (di almeno 6 ore) e prima dell'assunzione di cibi e bevande al mattino. Si devono anche evitare medicinali e integratori (compreso il calcio) prima di assumere le compresse di Bondronat. Il digiuno deve essere proseguito per almeno 30 minuti dopo avere assunto la compressa. L'acqua può essere bevuta in qualsiasi momento durante il trattamento con Bondronat (vedere paragrafo 4.5). Non deve essere utilizzata acqua ad elevata concentrazione di calcio. 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),

- Le compresse devono essere deglutite intere con un bicchiere pieno di acqua naturale (da 180 a 240 ml) mentre la paziente è in posizione seduta o in piedi.
- Le pazienti non devono sdraiarsi per 60 minuti dopo l'assunzione di Bondronat.
- Le pazienti non devono masticare, succhiare o schiacciare la compressa per il rischio di ulcerazione orofaringea.
- Acqua naturale è l'unica bevanda che deve essere assunta con Bondronat.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Ipocalcemia
- Anomalie dell'esofago che ritardano lo svuotamento esofageo, come stenosi o acalasia
- Incapacità di mantenere la posizione eretta in piedi o da seduti per almeno 60 minuti

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Pazienti con disturbi del metabolismo osseo e minerale

L'ipocalcemia e gli altri disturbi del metabolismo osseo e minerale devono essere trattati efficacemente prima di iniziare la terapia con Bondronat. È importante un'adeguata assunzione di calcio e vitamina D in tutte le pazienti. Le pazienti devono ricevere un supplemento di calcio e/o vitamina D se l'assunzione con gli alimenti è inadeguata.

Irritazione gastrointestinale

I bifosfonati somministrati oralmente possono causare irritazione locale del tratto superiore della mucosa gastrointestinale. A causa di questi possibili effetti irritanti e del potenziale peggioramento della patologia di base, occorre usare cautela quando Bondronat è somministrato a pazienti con problemi del tratto gastrointestinale superiore in corso (per esempio esofago di Barrett, disfagia, altre malattie esofagee, gastrite, duodenite o ulcere note).

Eventi avversi quali esofagite, ulcere esofagee ed erosioni esofagee, in alcuni casi gravi e che richiedono l'ospedalizzazione, raramente con sanguinamento o seguite da stenosi esofagee o perforazione, sono stati riportati in pazienti in trattamento con bifosfonati orali. Il rischio di eventi avversi gravi a livello esofageo sembra essere maggiore nei pazienti che non si sono attenuti alle istruzioni per il dosaggio e/o che continuano ad assumere bifosfonati per via orale dopo lo sviluppo di sintomi riferibili ad irritazione esofagea. I pazienti devono prestare particolare attenzione ed essere in grado di attenersi alle istruzioni per il dosaggio (vedere paragrafo 4.2).

I medici devono essere attenti a qualsiasi segno o sintomo che segnala una possibile reazione esofagea e i pazienti devono essere informati di sospendere Bondronat e rivolgersi al medico se sviluppano

disfagia, odinofagia, dolore retrosternale o insorgenza o peggioramento di pirosi.

Mentre nessun aumento del rischio è stato osservato negli studi clinici controllati, vi sono state segnalazioni post-marketing di ulcere gastriche e duodenali con l'uso orale di bifosfonati, alcune delle quali gravi ed associate a complicanze.

Acido acetilsalicilico e FANS

Dal momento che l'acido acetilsalicilico, i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e i bifosfonati sono associati alla comparsa di irritazione gastrointestinale, è necessario prestare cautela durante la somministrazione concomitante.

Osteonecrosi della mandibola/mascella

Dopo l'immissione in commercio, l'osteonecrosi della mandibola/mascella è stata riscontrata molto raramente nei pazienti che assumono Bondronat per indicazioni oncologiche (vedere paragrafo 4.8)

L'inizio del trattamento o di un nuovo ciclo di terapia deve essere ritardato nei pazienti con lesioni aperte non cicatrizzate dei tessuti molli all'interno del cavo orale.

Si raccomanda una visita odontoiatrica con un'appropriata profilassi dentale e una valutazione del rapporto rischio/beneficio prima del trattamento con Bondronat in pazienti con fattori di rischio concomitanti.

Si devono considerare i seguenti fattori di rischio quando si valuta il rischio di un paziente di sviluppare l'osteonecrosi della mandibola/mascella:

- Potenza del prodotto medicinale che inibisce il riassorbimento dell'osso (rischio più elevato per i composti più potenti), via di somministrazione (rischio più alto con la somministrazione per via parenterale) e dose cumulativa della terapia per il riassorbimento osseo
- Cancro, condizioni di co-morbidità (es. anemia, coagulopatie, infezione), fumo
- Terapie concomitanti: corticosteroidi, chemioterapia, inibitori dell'angiogenesi, radioterapia alla testa e al collo
- Scarsa igiene orale, malattia peridontale, dentiere scarsamente fissate, storia di patologia dentale, procedure invasive dentali come ad esempio l'estrazioni dentarie

Tutti i pazienti devono essere incoraggiati a mantenere una buona igiene orale, a sottoporsi ai controlli odontoiatrici di routine, e a riportare immediatamente qualsiasi sintomo orale come mobilità dentale, dolore o gonfiore, ulcere non guarite o secrezione durante il trattamento con Bondronat. Durante il trattamento, le procedure dentali invasive possono essere effettuate solo dopo attenta considerazione e devono essere evitate in stretta prossimità della somministrazione di Bodronat.

Il piano di trattamento dei pazienti che sviluppano l'osteonecrosi della mandibola/mascella deve essere definito in stretta collaborazione con medico, dentista e chirurgo orale con esperienza sull'osteonecrosi della mandibola/mascella. Un'interruzione temporanea del trattamento con Bondronat deve essere presa in considerazione fino a che la condizione non si risolve e i fattori rischio contribuenti siano mitigati laddove possibile.

Osteonecrosi del canale uditivo esterno

È stata riferita osteonecrosi del canale uditivo esterno in concomitanza con l'uso di bisfosfonati, prevalentemente in associazione a terapie di lungo termine. Tra i possibili fattori di rischio dell'osteonecrosi del canale uditivo esterno sono inclusi l'uso di steroidi e la chemioterapia e/o fattori di rischio locali quali infezione o trauma. L'eventualità di osteonecrosi del canale uditivo esterno deve essere valutata in pazienti trattati con bisfosfonati che presentano sintomi a carico dell'orecchio, tra cui infezioni croniche dell'orecchio.

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 di diagnostica 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 un'incompleta frattura del femore.

Funzionalità renale

Gli studi clinici non hanno dimostrato evidenze di deterioramento della funzionalità renale durante la terapia a lungo termine con Bondronat. Tuttavia, in accordo con la valutazione clinica del singolo paziente, si raccomanda che la funzionalità renale e i livelli serici di calcio, fosfato e magnesio siano controllati nei pazienti trattati con Bondronat.

Rare forme ereditarie

Le compresse di Bondronat contengono lattosio e non devono essere somministrate a pazienti affetti da rare forme ereditarie di intolleranza al galattosio, deficit di lattasi di Lapp e malassorbimento di glucosio-galattosio.

Pazienti con accertata ipersensibilità ad altri bisfosfonati

Essere prudenti con quei pazienti con nota ipersensibilità ad altri bisfosfonati.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni farmaco-alimenti

I prodotti contenenti calcio e altri cationi polivalenti (quali alluminio, magnesio e ferro), compresi latte e alimenti, possono interferire con l'assorbimento delle compresse di Bondronat. L'assunzione, perciò, di tali prodotti, compresi gli alimenti, deve essere ritardata di almeno 30 minuti dopo l'assunzione orale del farmaco.

La biodisponibilità è approssimativamente ridotta del 75% quando le compresse di Bondronat sono assunte 2 ore dopo un pasto normale. Pertanto, si raccomanda di assumere le compresse dopo un digiuno notturno (di almeno 6 ore) e il digiuno deve essere proseguito per almeno 30 minuti dopo avere assunto la dose (vedere paragrafo 4.2).

Interazioni con altri medicinali

Dato che l'acido ibandronico non inibisce i principali isoenzimi epatici umani del P450 ed è stato dimostrato che non induce il sistema dei citocromi epatici P450 nel ratto (vedere paragrafo 5.2), non sono considerate probabili interazioni metaboliche. L'acido ibandronico è eliminato solamente con l'escrezione renale e non è sottoposto ad alcuna biotrasformazione.

Bloccanti dei recettori H₂ e altri medicinali che aumentano il pH gastrico

In volontari maschi sani e donne in postmenopausa, la ranitidina, per via endovenosa ha determinato un aumento della biodisponibilità di acido ibandronico del 20% circa (che è nell'ambito della normale variabilità della biodisponibilità di acido ibandronico), probabilmente come risultato della ridotta acidità gastrica. Non sono, in ogni caso, ritenuti necessari aggiustamenti di dose quando Bondronat viene somministrato in concomitanza con H₂-antagonisti o altri farmaci che aumentano il pH gastrico.

Acido acetilsalicilico e FANS

Dal momento che l'acido acetilsalicilico, i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e i bifosfonati sono associati alla comparsa di irritazione gastrointestinale, è necessario prestare cautela durante la somministrazione concomitante (vedere paragrafo 4.4).

Aminoglicosidi

È necessario essere prudenti quando si somministrano bifosfonati assieme ad aminoglicosidi perché ambedue le sostanze possono abbassare la calcemia per periodi di tempo prolungati. Bisogna anche tenere conto di un'eventuale contemporanea ipomagnesemia.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati sufficienti sull'uso di acido ibandronico nelle donne in gravidanza. Studi condotti nei ratti hanno dimostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per l'uomo è sconosciuto. Di conseguenza, Bondronat non deve essere somministrato durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se l'acido ibandronico venga escreto nel latte materno. Studi condotti nei ratti in fase di allattamento hanno dimostrato la presenza di bassi livelli di acido ibandronico nel latte dopo somministrazione endovenosa. Bondronat non deve essere usato durante l'allattamento.

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 Bondronat non ha nessuna o ha un'influenza trascurabile sulla capacità di guidare e azionare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse segnalate di maggiore gravità sono state reazione anafilattica/shock, fratture atipiche del femore, osteonecrosi della mandibola/mascella, irritazione gastrointestinale e infiammazione oculare (vedere paragrafo "Descrizione di alcune reazioni avverse" e paragrafo 4.4). Il trattamento è stato più frequentemente associato ad una diminuzione dei livelli sierici di calcio al di sotto dei livelli di normalità (ipocalcemia), seguita da dispepsia.

Elenco tabellare delle reazioni avverse

La tabella 1 elenca le reazioni avverse riportate da 2 studi principali di fase III (prevenzione di eventi scheletrici in pazienti con carcinoma mammario e metastasi ossee: 286 pazienti trattati con Bondronat 50 mg somministrato per via orale), e dall'esperienza successiva alla commercializzazione.

Le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi e la categoria di frequenza stabilite da MedDRA. Le categorie di frequenza sono definite mediante la seguente convenzione: molto comune ($>1/10$); comune ($\geq 1/100$, $<1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $<1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$); molto raro ($<1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascun gruppo di frequenza le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1 Reazioni avverse verificatesi in pazienti trattati con Bondronat somministrato per via orale

| Classificazione per sistemi ed organi | Comune | Non comune | Raro | Molto raro | Non noto |
|---|---|--|---|---|--------------------------|
| Patologie del sangue e del sistema linfatico | | Anemia | | | |
| Patologie del sistema immunitario | | | | Ipersensibilità†, broncospasma†, angioedema †, reazione anafilattica†** | esacerbazione dell'asma† |
| Disturbi al metabolismo e della nutrizione | Ipocalcemia** | | | | |
| Patologie del sistema nervoso | | Parestesia, disgeusia (alterazione del gusto) | | | |
| Patologie dell'occhio | | | Infiammazione oculare†** | | |
| Patologie gastrointestinali | Esofagite, dolore addominale, dispepsia, nausea | Emorragia, ulcera duodenale, gastrite, disfagia, secchezza delle fauci | | | |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | | Prurito | | Sindrome di Stevens-Johnson †, Eritema Multiforme†, Dermatite Bollosa† | |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | | | Fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore† | Osteonecrosi della mandibola/mascella†** osteonecrosi del canale uditivo esterno (reazione avversa per la classe dei bisfosfonati) | |
| Patologie renali e urinarie | | Azotemia (uremia) | | | |
| Patologie sistemiche e condizioni relative al sito di somministrazione | Astenia | Dolore toracico, malattia simil-influenzale, malessere, dolore | | | |
| Indagini | | Aumento dell'ormone paratiroideo nel sangue | | | |

** Vedere le ulteriori informazioni sotto riportate

† Identificato nell'esperienza successiva alla commercializzazione.

Descrizione di alcune reazioni avverse

Ipocalcemia

La diminuzione dell'escrezione renale del calcio può essere accompagnata da una riduzione dei livelli sierici di fosfato che non richiede interventi terapeutici. Il livello di calcio nel siero può scendere a valori di ipocalcemia.

Osteonecrosi della mandibola/mascella

Sono stati riportati casi di osteonecrosi della mandibola/mascella, prevalentemente in pazienti affetti da cancro trattati con medicinali che inibiscono il riassorbimento osseo, come l'acido ibandronico (vedere paragrafo 4.4). Casi di osteonecrosi della mandibola/mascella sono stati riportati in seguito all'immissione in commercio di acido ibandronico

Infiammazione oculare

Con l'utilizzo 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.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non si hanno a disposizione informazioni specifiche sul trattamento del sovradosaggio con Bondronat. Il sovradosaggio per via orale, in ogni caso, può determinare effetti al tratto gastrointestinale superiore, come irritabilità gastrica, bruciori di stomaco, esofagite, gastrite o ulcera. Per legare Bondronat devono essere somministrati latte o antiacidi. A causa del rischio di irritazione esofagea, si deve evitare di indurre il vomito e la paziente deve rimanere in posizione eretta.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci per il trattamento delle patologie ossee, bifosfonati, codice ATC: M05BA06.

L'acido ibandronico appartiene al gruppo dei bifosfonati, una categoria di farmaci che agisce in maniera specifica sulla sostanza ossea. La loro selettività nei confronti del tessuto osseo è dovuta all'elevata affinità dei bifosfonati nei confronti dei componenti minerali. Il meccanismo d'azione dei bifosfonati si basa sull'inibizione dell'attività osteoclastica, anche se il meccanismo preciso non è ancora stato chiarito.

In vivo, l'acido ibandronico previene la distruzione ossea indotta sperimentalmente attraverso l'interruzione della funzione delle gonadi, retinoidi, tumori o estratti di tumori. L'inibizione dell'assorbimento di sostanza ossea endogena è anche stata documentata attraverso studi cinetici con ⁴⁵Ca e con la liberazione di tetraciclina radioattive precedentemente incorporate nello scheletro.

A dosaggi considerevolmente più elevati rispetto a quelli farmacologicamente efficaci, l'acido ibandronico non ha evidenziato alcun effetto sulla mineralizzazione ossea.

Il riassorbimento osseo dovuto alla malattia maligna è caratterizzato da un eccesso di riassorbimento osseo non bilanciato da un' appropriata deposizione di osso. L'acido ibandronico inibisce selettivamente l'attività osteoclastica, riducendo il riassorbimento osseo e riducendo perciò le complicazioni scheletriche della malattia maligna.

Studi clinici condotti su pazienti affette da cancro alla mammella e metastasi ossee hanno dimostrato che esiste un effetto inibitorio dose-dipendente sull'osteolisi dell'osso, espressa dai marcatori del riassorbimento osseo, e un effetto dose-dipendente sugli eventi scheletrici.

La prevenzione degli eventi scheletrici in pazienti affette da cancro alla mammella e metastasi ossee con Bondronat 50 mg compresse è stato valutato in due studi di fase III randomizzati e controllati verso placebo della durata di 96 settimane. Le pazienti affette da tumore della mammella e metastasi ossee confermate radiologicamente sono state randomizzate a ricevere placebo (277 pazienti) o Bondronat 50 mg (287 pazienti). I risultati di questi studi sono riassunti più sotto.

Endpoint principali di efficacia

L'endpoint principale degli studi è stato il tasso di morbidità scheletrica per periodo (SMPR). Questo è un endpoint composito che ha i seguenti eventi scheletrici correlati (SRE) come sotto-componenti:

- radioterapia dell'osso per il trattamento/prevenzione di fratture
- chirurgia ossea per il trattamento di fratture
- fratture vertebrali
- fratture non vertebrali.

L'analisi del SMPR è stata aggiustata per il tempo e ha considerato che uno o più eventi verificatisi in un singolo periodo di 12 settimane potessero essere potenzialmente correlati. Ai fini dell'analisi, eventi multipli sono stati perciò contati una volta sola in ciascun periodo di 12 settimane. I dati cumulati ottenuti da questi studi hanno dimostrato un vantaggio significativo per Bondronat 50 mg per os rispetto a placebo nella riduzione degli SRE misurati con il SMPR ($p=0,041$). Vi è stata anche una riduzione del 38% del rischio di sviluppare un SRE per i pazienti trattati con Bondronat rispetto a placebo (rischio relativo 0,62; $p=0,003$). I risultati di efficacia sono riassunti nella tabella 2.

Tabella 2 Risultati di efficacia (pazienti affette da tumore della mammella con malattia metastatica ossea)

| | Tutti gli eventi scheletrici correlati (SRE) | | |
|--------------------------|--|--------------------------|-------------|
| | Placebo n=277 | Bondronat 50 mg n=287 | valore di p |
| SMPR (per paziente-anno) | 1,15 | 0,99 | $p=0,041$ |
| Rischio relativo SRE | - | 0,62 | $p=0,003$ |

Endpoint secondari di efficacia

È stato dimostrato un miglioramento statisticamente significativo nel punteggio del dolore osseo per Bondronat 50 mg nei confronti del placebo. La riduzione del dolore è stata consistentemente inferiore al valore basale per tutta la durata dello studio e accompagnata da una riduzione significativa nell'uso di analgesici rispetto al placebo. Il deterioramento della qualità della vita e del performance status secondo l'OMS è stato significativamente inferiore nei pazienti trattati con Bondronat rispetto al placebo. Le concentrazioni urinarie dei marker di riassorbimento osseo CTx (telopeptide C-terminale rilasciato dal collagene di tipo I) sono state significativamente ridotte nel gruppo trattato con Bondronat rispetto a placebo. Questa riduzione nei livelli dei CTx urinari è risultata significativamente correlata con l'endpoint primario di efficacia SMPR (Kendall-tau-b; $p<0,001$). Un riassunto dei risultati secondari di efficacia è presentato nella tabella 3.

Tabella 3 Risultati secondari di efficacia (pazienti affette da tumore della mammella con malattia metastatica ossea)

| | Placebo n=277 | Bondronat 50 mg n=287 | valore di p |
|-----------------------------------|------------------|--------------------------|-------------|
| Dolore osseo* | 0,20 | -0,10 | p=0,001 |
| Utilizzo di analgesici* | 0,85 | 0,60 | p=0,019 |
| Qualità della vita* | -26,8 | -8,3 | p=0,032 |
| Performance status secondo l'OMS* | 0,54 | 0,33 | p=0,008 |
| CTx urinario** | 10,95 | -77,32 | p=0,001 |

* Media della variazione dal basale all'ultima valutazione.

** Mediana della variazione dal basale all'ultima valutazione.

Popolazione pediatrica (vedere paragrafi 4.2 e 5.2)

La sicurezza e l'efficacia di Bondronat nei bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite. Non sono disponibili dati.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'assorbimento di acido ibandronico nel tratto gastrointestinale superiore è rapido dopo la somministrazione orale. Le concentrazioni plasmatiche massime osservate sono state raggiunte tra 0,5 e 2 ore (mediana 1 ora) a digiuno e la biodisponibilità assoluta è stata di circa lo 0,6%. L'entità dell'assorbimento è ridotta quando il farmaco è assunto insieme con cibo o bevande (diverse dall'acqua naturale). La biodisponibilità è ridotta di circa il 90% quando l'acido ibandronico è somministrato con una colazione standard rispetto alla biodisponibilità osservata in soggetti a digiuno. Quando assunto 30 minuti prima di un pasto, la riduzione nella biodisponibilità è di circa il 30%. Non vi sono riduzioni significative della biodisponibilità se l'acido ibandronico è assunto 60 minuti prima di un pasto.

La biodisponibilità è risultata ridotta di circa il 75% quando le compresse di Bondronat sono state somministrate 2 ore dopo un pasto standard. Perciò si raccomanda che le compresse siano assunte dopo un digiuno notturno (minimo 6 ore) e il digiuno deve essere proseguito per almeno 30 minuti dopo l'assunzione della dose (vedere paragrafo 4.2)

Distribuzione

Dopo l'esposizione sistemica iniziale, l'acido ibandronico si lega rapidamente all'osso o è escreto nelle urine. Nell'uomo, il volume apparente terminale di distribuzione è di almeno 90 l e la percentuale della dose che raggiunge l'osso è stimata essere il 40-50% della dose circolante. Il legame alle proteine plasmatiche nell'uomo è approssimativamente dell'87% a concentrazioni terapeutiche e perciò sono improbabili interazioni con altri medicinali dovute a fenomeni di spiazzamento.

Biotrasformazione

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

Eliminazione

La frazione assorbita di acido ibandronico è rimossa dalla circolazione sanguigna tramite la captazione ossea (stimata essere il 40-50%) e la quota restante è eliminata immodificata per via renale. La frazione non assorbita di acido ibandronico è eliminata immodificata con le feci.

L'intervallo nelle emivite apparenti osservate è ampio e dipendente dalla dose e dalla sensibilità del

test, ma il valore dell'emivita terminale apparente è generalmente nell'intervallo compreso tra 10 e 60 ore. I livelli plasmatici iniziali, comunque, scendono rapidamente, raggiungendo il 10% del valore al picco entro 3 e 8 ore dalla somministrazione endovenosa o orale, rispettivamente.

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 postmenopausa) rappresenta il 50-60% della clearance totale ed è correlata alla clearance della creatinina. La differenza tra la clearance totale apparente e quella renale si pensa rifletta la captazione da parte dell'osso.

La via secretoria di eliminazione renale 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 nei ratti.

Farmacocinetica in popolazioni speciali

Sesso

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

Razza

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

Pazienti affetti da insufficienza renale

L'esposizione ad acido ibandronico in pazienti affette da insufficienza renale di vari gradi presenta una relazione con la clearance della creatinina (CLcr). I soggetti con grave insufficienza renale (CLcr \leq 30 ml/min) trattati con una somministrazione orale di 10 mg di acido ibandronico al giorno per 21 giorni, hanno presentato concentrazioni plasmatiche di 2-3 volte superiori a quelle dei soggetti con funzionalità renale normale (CLcr \geq 80 ml/min). La clearance totale di acido ibandronico è ridotta a 44 ml/min nei soggetti con grave insufficienza renale rispetto a 129 ml/min in soggetti con normale funzionalità renale. Nelle pazienti con insufficienza renale lieve (CLcr \geq 50 e $<$ 80 ml/min) non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio. Nelle pazienti con insufficienza renale moderata (CLcr \geq 30 e $<$ 50 ml/min) o insufficienza renale grave (CLcr $<$ 30 ml/min) è raccomandato un aggiustamento del dosaggio (vedere paragrafo 4.2).

Pazienti affetti da insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.2)

Non vi sono dati di farmacocinetica per l'acido ibandronico in pazienti affetti da insufficienza epatica. Il fegato non ha un ruolo rilevante nella clearance dell'acido ibandronico, dato che non è metabolizzato ma eliminato tramite escrezione renale e con la captazione da parte dell'osso. Non sono perciò necessari aggiustamenti di dose nei pazienti affetti da insufficienza epatica. Inoltre, dato che il legame alle proteine plasmatiche dell'acido ibandronico è approssimativamente dell'87% a concentrazioni terapeutiche, è improbabile che l'ipoproteinemia dell'insufficienza epatica grave porti ad aumenti clinicamente significativi delle concentrazioni plasmatiche libere.

Anziani (vedere paragrafo 4.2)

Mediante un'analisi multivariata, l'età non si è dimostrata un fattore indipendente per alcuno dei parametri farmacocinetici valutati. Dato che la funzionalità renale diminuisce con l'età, questo è l'unico fattore che deve essere considerato (vedere sezione sull'insufficienza renale).

Popolazione pediatrica (vedere paragrafi 4.2 e 5.1)

Non vi sono dati sull'utilizzo di Bondronat in pazienti di età inferiore ai 18 anni.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi non-clinici sono stati osservati effetti solo con esposizioni sufficientemente in eccesso rispetto alla massima esposizione umana, indicando una scarsa rilevanza per la pratica clinica. Come con altri bifosfonati, il rene è stato identificato come il principale organo bersaglio della tossicità sistemica.

Mutagenicità/Cancerogenicità:

Non è stata osservata alcuna indicazione di potenziale cancerogeno. I test di genotossicità non hanno evidenziato effetti dell'acido ibandronico sull'attività genetica.

Tossicità riproduttiva:

Non sono state riscontrate evidenze di tossicità fetale diretta o effetti teratogeni per l'acido ibandronico in ratti e conigli trattati per via endovenosa o orale. 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 attesi per questa classe di farmaci (bifosfonati). Essi comprendono un ridotto numero di siti d'impianto, interferenza con il parto naturale (distocia), un aumento delle modificazioni viscerali (sindrome nefro-pelvico-ureterale) e anomalie dentarie nella prole F1 dei ratti.

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

Conservare nella confezione originale per tenerlo al riparo dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Bondronat 50 mg compresse rivestite con film viene confezionato in blister (alluminio) contenenti 7 compresse ed è disponibile in confezioni contenenti 28 o 84 compresse. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Atnahs Pharma Netherlands B.V.
Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Danimarca

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/96/012/009

EU/1/96/012/010

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 25 giugno 1996

Data dell'ultimo rinnovo: 25 giugno 2006

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/>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bondronat 6 mg concentrato per soluzione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino da 6 ml di concentrato per soluzione per infusione contiene 6 mg di acido ibandronico (come sodio monoidrato).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.
Soluzione limpida e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Bondronat è indicato negli adulti per:

- Prevenzione degli eventi scheletrici (fratture patologiche, complicanze ossee che richiedono l'uso della radioterapia o della chirurgia) in pazienti affette da tumore della mammella e metastasi ossee.
- Trattamento dell'ipercalcemia indotta da tumori con o senza metastasi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Ai pazienti trattati con Bondronat deve essere consegnato il foglio illustrativo e la scheda di promemoria per il paziente.

La terapia con Bondronat deve essere iniziata solamente da medici esperti nel trattamento dei tumori.

Posologia

Prevenzione degli eventi scheletrici in pazienti affette da cancro alla mammella e metastasi ossee

Il dosaggio raccomandato per la prevenzione degli eventi scheletrici in pazienti affette da cancro alla mammella e metastasi ossee è di 6 mg per iniezione endovenosa somministrati ogni 3-4 settimane. La dose deve essere infusa nell'arco di almeno 15 minuti.

Un tempo di infusione inferiore (ad es. 15 minuti) deve essere utilizzato solamente in pazienti con una funzionalità renale normale o con insufficienza renale lieve. Non vi sono dati disponibili che sostengano l'utilizzo di un tempo di infusione inferiore nei pazienti con una clearance della creatinina inferiore a 50 ml/min. I medici devono consultare il paragrafo *Pazienti con insufficienza renale* (vedere paragrafo 4.2) per le raccomandazioni relative al dosaggio e alla somministrazione del farmaco in questa popolazione di pazienti.

Trattamento dell'ipercalcemia indotta da tumori

Prima del trattamento con Bondronat il paziente deve essere adeguatamente reidratato con una soluzione 9 mg/ml di cloruro di sodio (0,9%). Vanno considerati sia la gravità dell'ipercalcemia sia il tipo di tumore. In generale, pazienti con metastasi osteolitiche richiedono dosi inferiori rispetto ai pazienti con ipercalcemia di tipo umorale. Nella maggior parte dei pazienti con grave ipercalcemia (calcemia corretta per i valori di albumina* ≥ 3 mmol/l o ≥ 12 mg/dl), 4 mg costituiscono una dose

singola adeguata. Nei pazienti con moderata ipercalcemia (calcemia corretta per i valori di albumina <3 mmol/l o <12 mg/dl), 2 mg costituiscono un dosaggio efficace. La più alta dose usata negli studi clinici è stata di 6 mg, ma questo dosaggio non determina un ulteriore beneficio in termini di efficacia.

* Si noti che le concentrazioni di calcio plasmatiche corrette per i valori di albumina sono calcolate come segue:

$$\text{Calcemia [mmol/l] corretta per i valori di albumina} = \text{calcemia [mmol/l]} - [0,02 \times \text{valori di albumina (g/l)}] + 0,8$$

Oppure

$$\text{Calcemia [mg/dl] corretta per i valori di albumina} = \text{calcemia [mg/dl]} + 0,8 \times [4 - \text{valori di albumina (g/dl)}]$$

Per convertire i valori di calcemia corretta per i valori di albumina da mmol/l a mg/dl, moltiplicare per 4.

Nella maggior parte dei casi un'aumentata calcemia può venire riportata a valori normali entro 7 giorni. Il tempo mediano della ricaduta (reincremento della calcemia corretta per i valori di albumina superiore a 3 mmol/l) è stato di 18-19 giorni per le dosi di 2 mg e 4 mg. Per la dose di 6 mg il tempo mediano della ricaduta è stato di 26 giorni.

Un numero limitato di pazienti (50 pazienti) ha ricevuto una seconda infusione per il ripresentarsi dell'ipercalcemia. Sono possibili trattamenti ripetuti in caso di ipercalcemia ricorrente o per insufficiente efficacia.

Bondronat concentrato per soluzione per infusione deve essere somministrato come infusione endovenosa nell'arco di 2 ore.

Popolazioni speciali

Pazienti con insufficienza epatica

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

Pazienti con insufficienza renale

Nelle pazienti con insufficienza renale lieve (CLcr \geq 50 e <80 ml/min) non è necessario alcun aggiustamento della dose. Nelle pazienti con insufficienza renale moderata (CLcr \geq 30 e <50 ml/min) o insufficienza renale grave (CLcr <30 ml/min) che sono in trattamento per la prevenzione degli eventi scheletrici conseguenti a carcinoma mammario e malattia ossea metastatica, devono essere seguite le seguenti raccomandazioni per il dosaggio (vedere paragrafo 5.2):

| Clearance della creatinina (ml/min) | Dosaggio | Volume di infusione ¹ e Tempo ² |
|-------------------------------------|--|---|
| \geq 50 CLcr <80 | 6 mg (6 ml di concentrato per soluzione per infusione) | 100 ml nell'arco di 15 minuti |
| \geq 30 CLcr <50 | 4 mg (4 ml di concentrato per soluzione per infusione) | 500 ml nell'arco di un'ora |
| <30 | 2 mg (2 ml di concentrato per soluzione per infusione) | 500 ml nell'arco di un'ora |

¹ Soluzione allo 0,9% di cloruro di sodio o soluzione al 5% di glucosio

² Somministrazione ogni 3-4 settimane

Il tempo di infusione di 15 minuti non è stato studiato in pazienti affette da tumore con una clearance della creatinina inferiore a 50 ml/min.

Popolazione anziana (>65 anni)

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

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Bondronat nei bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite. Non sono disponibili dati (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Modo di somministrazione

Per somministrazione endovenosa.

Il contenuto del flaconcino deve essere utilizzato come segue:

- Prevenzione degli eventi scheletrici - aggiunto a 100 ml di soluzione isotonica di cloruro di sodio o 100 ml di soluzione di destrosio al 5% e infuso nell'arco di almeno 15 minuti. Vedere anche la sezione sopra indicata relativa a pazienti con insufficienza renale.
- Trattamento di ipercalcemia indotta da tumore - aggiunto a 500 ml di soluzione isotonica di cloruro di sodio o 500 ml di soluzione di destrosio al 5% e infuso nell'arco di 2 ore.

Solo per dose singola. La soluzione deve essere usata solo se si presenta limpida e priva di particelle. Bondronat concentrato per soluzione per infusione deve essere somministrato come infusione endovenosa.

Occorre assicurarsi di non somministrare Bondronat concentrato per soluzione per infusione per via endoarteriosa o paravenosa, poiché tale eventualità potrebbe determinare danni tissutali.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Ipocalcemia.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Pazienti con disturbi del metabolismo osseo e minerale

L'ipocalcemia e gli altri disturbi del metabolismo osseo e minerale devono essere trattati efficacemente prima di iniziare la terapia con Bondronat per la malattia metastatica ossea. È importante un'adeguata assunzione di calcio e vitamina D in tutti i pazienti. I pazienti devono ricevere un supplemento di calcio e/o vitamina D se l'assunzione con gli alimenti è inadeguata.

Reazione anafilattica/shock

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

Un adeguato supporto medico e misure di controllo devono essere prontamente disponibili quando l'iniezione di Bondronat 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.

Osteonecrosi della mandibola/mascella

Dopo l'immissione in commercio, l'osteonecrosi della mandibola/mascella è stata riscontrata molto raramente nei pazienti che assumono Bondronat per indicazioni oncologiche (vedere paragrafo 4.8)

L'inizio del trattamento o di un nuovo ciclo di terapia deve essere ritardato nei pazienti con lesioni aperte non cicatrizzate dei tessuti molli all'interno del cavo orale-

Si raccomanda una visita odontoiatrica con un'appropriata profilassi dentale e una valutazione del rapporto rischio/beneficio prima del trattamento con Bondronat in pazienti con fattori di rischio concomitanti.

Si devono considerare i seguenti fattori di rischio quando si valuta il rischio di un paziente di sviluppare l'osteonecrosi della mandibola/mascella:

- Potenza del prodotto medicinale che inibisce il riassorbimento dell'osso (rischio più elevato per i composti più potenti), via di somministrazione (rischio più alto con la somministrazione per via parenterale) e dose cumulativa della terapia per il riassorbimento osseo
- Cancro, condizioni di co-morbidità (es. anemia, coagulopatie, infezione), fumo
- Terapie concomitanti: corticosteroidi, chemioterapia, inibitori dell'angiogenesi, radioterapia alla testa e al collo
- Scarsa igiene orale, malattia parodontale, dentiere scarsamente fissate, storia di patologia dentale, procedure invasive dentali come ad esempio le estrazioni dentarie

Tutti i pazienti devono essere incoraggiati a mantenere una buona igiene orale, a sottoporsi ai controlli odontoiatrici di routine, e riportare immediatamente qualsiasi sintomo orale come mobilità dentale, dolore o gonfiore, ulcere non guarite o secrezione durante il trattamento con Bondronat. Durante il trattamento, le procedure dentali invasive possono essere effettuate solo dopo attenta considerazione e devono essere evitate in stretta prossimità della somministrazione di Bondronat.

Il piano di trattamento dei pazienti che sviluppano l'osteonecrosi della mandibola/ mascella deve essere definito in stretta collaborazione con medico, dentista e chirurgo orale con esperienza sull'osteonecrosi della mandibola/mascella. Un'interruzione temporanea del trattamento con Bondronat deve essere presa in considerazione fino a che la condizione non si risolve e i fattori rischio contribuenti siano mitigati laddove possibile.

Osteonecrosi del canale uditivo esterno

È stata riferita osteonecrosi del canale uditivo esterno in concomitanza con l'uso di bisfosfonati, prevalentemente in associazione a terapie di lungo termine. Tra i possibili fattori di rischio dell'osteonecrosi del canale uditivo esterno sono inclusi l'uso di steroidi e la chemioterapia e/o fattori di rischio locali quali infezione o trauma. L'eventualità di osteonecrosi del canale uditivo esterno deve essere valutata in pazienti trattati con bisfosfonati che presentano sintomi a carico dell'orecchio, tra cui infezioni croniche dell'orecchio.

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 un'incompleta frattura del femore.

Pazienti con insufficienza renale

Gli studi clinici non hanno dimostrato evidenze di deterioramento della funzionalità renale durante la terapia a lungo termine con Bondronat. Tuttavia, in accordo con la valutazione clinica del singolo paziente, si raccomanda che la funzionalità renale e i livelli serici di calcio, fosfato e magnesio siano controllati nei pazienti trattati con Bondronat (vedere paragrafo 4.2).

Pazienti con insufficienza epatica

Poiché non sono disponibili dati clinici, non possono essere raccomandati i dosiper pazienti con grave insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.2).

Pazienti con insufficienza cardiaca

L'iperidratazione va evitata nei pazienti a rischio di insufficienza cardiaca (vedere paragrafo 4.2).

Pazienti con accertata ipersensibilità ad altri bisfosfonati

Essere prudenti con quei pazienti con nota ipersensibilità ad altri bifosfonati.

Eccipienti con effetto noto

Bondronat 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 secrezione renale e non soggiace ad alcuna biotrasformazione

È necessario essere prudenti quando si somministrano bifosfonati assieme ad aminoglicosidi perché ambedue le sostanze possono abbassare la calcemia per periodi di tempo prolungati. Bisogna anche tenere conto di un'eventuale contemporanea ipomagnesemia.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati sufficienti sull'uso di acido ibandronico nelle donne in gravidanza. Studi condotti nei ratti hanno dimostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per l'uomo è sconosciuto. Di conseguenza, Bondronat non deve essere somministrato durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se l'acido ibandronico venga escreto nel latte materno. Studi condotti nei ratti in fase di allattamento hanno dimostrato la presenza di bassi livelli di acido ibandronico nel latte dopo somministrazione endovenosa. Bondronat non deve essere usato durante l'allattamento 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 Bondronat non ha nessuna o ha un'influenza trascurabile sulla capacità di guidare e azionare macchinari

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse segnalate di maggiore gravità sono state reazione anafilattica/shock, fratture atipiche del femore, osteonecrosi della mandibola/mascelle infiammazione oculare (vedere paragrafo "Descrizione di alcune reazioni avverse" e paragrafo 4.4).

Il trattamento dell'ipercalcemia indotta da tumore è più frequentemente associato ad un aumento della temperatura corporea. Meno frequentemente, si segnala una diminuzione dei livelli sierici di calcio al di sotto dei valori di normalità (ipocalcemia). Nella maggior parte dei casi non è stato necessario uno o specifico trattamento e i sintomi scompaiono dopo un paio di ore / giorni.

Nella prevenzione degli eventi scheletrici in pazienti con carcinoma mammario e metastasi ossee, il trattamento è più frequentemente associato ad astenia seguita da un aumento della temperatura corporea e mal di testa.

Elenco tabellare delle reazioni avverse

La tabella 1 elenca le reazioni avverse riportate da studi principali di fase III (trattamento dell'ipercalcemia indotta da tumore: 311 pazienti trattati con Bondronat 2 mg o 4 mg; prevenzione di eventi scheletrici in pazienti con carcinoma mammario e metastasi ossee: 152 pazienti trattati con Bondronat 6 mg) e dall'esperienza successiva alla commercializzazione.

Le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi e la categoria di frequenza stabilite da MedDRA. Le categorie di frequenza sono definite mediante la seguente convenzione: molto comune ($>1/10$); comune ($\geq 1/100, <1/10$); non comune ($\geq 1/1.000, <1/100$); raro ($\geq 1/10.000, <1/1.000$); molto raro ($<1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascun gruppo di frequenza le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1 Reazioni avverse verificatesi in pazienti trattati con Bondronat somministrato per via endovenosa

| Classificazione per sistemi ed organi | Comune | Non comune | Raro | Molto raro | Non noto |
|---|-----------------------|---|-------------|--|---------------------------|
| Infezioni e infestazioni | Infezione | Cistite, vaginite, candidosi orale | | | |
| Tumori benigni, maligni e non specificati | | Neoplasia benigna della pelle | | | |
| Patologie del sangue e del sistema linfatico | | Anemia, discrasia ematica | | | |
| Patologie del sistema immunitario | | | | Ipersensibilità†, broncospasmo†, angioedema†, reazione/shock anafilattico†** | esacerbazione dell'asma†, |
| Patologie del sistema endocrino | Disturbo paratiroideo | | | | |
| Disturbi al metabolismo e della nutrizione | Ipocalcemia** | Ipofosfatemia | | | |
| Patologie psichiatriche | | Disturbi del sonno, ansia, labilità affettiva | | | |

| Classificazione per sistemi ed organi | Comune | Non comune | Raro | Molto raro | Non noto |
|--|---|--|---|--|-----------------|
| Patologie del sistema nervoso | Mal di testa, vertigini, disgeusia (alterazione del gusto) | Disturbi cerebrovascolari, lesione della radice del nervo, amnesia, emicrania, nevralgie, ipertonia, iperestesia, parestesia periorale, parosmia | | | |
| Patologie dell'occhio | Cataratta | | Infiammazione oculare†** | | |
| Patologie dell'orecchio e del labirinto | | Sordità | | | |
| Patologie cardiache | Blocco di branca | Ischemia miocardica, disturbi cardiovascolari, palpitazioni | | | |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | Faringite | Edema polmonare, stridore | | | |
| Patologie gastrointestinali | Diarrea, vomito, dispepsia, dolore gastrointestinale, disturbi ai denti | Gastroenterite, gastrite, ulcerazione della bocca, disfagia, cheilite | | | |
| Patologie epatobiliari | | Colelitiasi | | | |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | Disturbi della pelle, ecchimosi | Rash, alopecia | | Sindrome di Stevens-Johnson †, Eritema Multiforme†, Dermatite Bollosa † | |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | Artrosi, mialgia, artralgia, disturbi articolari, dolore osseo | | Fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore† | Osteonecrosi della mandibola/mascel la†** osteonecrosi del canale uditivo esterno (reazione avversa per la classe dei bisfosfonati) | |
| Patologie renali e urinarie | | Ritenzione urinaria, cisti renale | | | |

| Classificazione per sistemi ed organi | Comune | Non comune | Raro | Molto raro | Non noto |
|---|---|---|-------------|-------------------|-----------------|
| Patologie del sistema riproduttivo e della mammella | | Dolore pelvico | | | |
| Patologie sistemiche e condizioni relative al sito di somministrazione | Piressia, malattia simil-influenzale**, edema periferico, astenia, sete | Ipotermia | | | |
| Indagini | Aumento gamma-GT e della creatinina | Aumento della fosfatasi alcalina ematica, diminuzione di peso | | | |
| Trauma, avvelenamento e complicazioni | | Trauma, dolore nel sito di iniezione | | | |

** Vedere le ulteriori informazioni sotto riportate

† Identificato nell'esperienza successiva alla commercializzazione.

Descrizione di alcune reazioni avverse

Ipocalcemia

Una diminuzione dell'escrezione renale del calcio può essere accompagnata da una riduzione dei livelli serici del fosfato che, comunque, non richiede interventi terapeutici. I livelli serici di calcio possono scendere a valori di ipocalcemia.

Malattia simil-influenzale

Si è verificata una malattia simil-influenzale con febbre, brividi, dolori ossei e/o muscolari. Nella maggior parte dei casi non è stato necessario alcun trattamento specifico e i sintomi sono scomparsi dopo un paio di ore/giorni.

Osteonecrosi della mandibola/mascella

Sono stati riportati casi di osteonecrosi della mandibola/mascella, prevalentemente in pazienti affetti da cancro trattati con medicinali che inibiscono il riassorbimento osseo, come l'acido ibandronico (vedere paragrafo 4.4). Casi di osteonecrosi della mandibola/mascella sono stati riportati in seguito all'immissione in commercio di acido ibandronico

Infiammazione oculare

Con l'utilizzo 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.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Fino ad ora non si è venuti a conoscenza di casi di intossicazione acuta con Bondronat concentrato per soluzione per infusione. Poichè, durante gli studi preclinici, effettuati con dosaggi elevati, sia i reni che il fegato sono risultati essere organi bersaglio per la tossicità, devono essere controllate la funzionalità renale e quella epatica. L'ipocalcemia rilevante dal punto di vista clinico deve venire corretta tramite la somministrazione endovenosa di gluconato di calcio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

L'acido ibandronico appartiene al gruppo dei bifosfonati, una categoria di farmaci che agisce in maniera specifica sulla sostanza ossea. La loro selettività nei confronti del tessuto osseo è dovuta all'elevata affinità dei bifosfonati nei confronti dei componenti minerali. Il meccanismo d'azione dei bifosfonati si basa sull'inibizione dell'attività osteoclastica, anche se il meccanismo preciso non è ancora stato chiarito.

In vivo, l'acido ibandronico previene la distruzione ossea indotta sperimentalmente attraverso l'interruzione della funzione delle gonadi, retinoidi, tumori o estratti di tumori. L'inibizione dell'assorbimento di sostanza ossea endogena è anche stata documentata attraverso studi cinetici con ⁴⁵Ca e con la liberazione di tetracicline radioattive precedentemente incorporate nello scheletro.

A dosaggi considerevolmente più elevati rispetto a quelli farmacologicamente efficaci, l'acido ibandronico non ha evidenziato alcun effetto sulla mineralizzazione ossea.

Il riassorbimento osseo dovuto alla malattia maligna è caratterizzato da un eccesso di riassorbimento osseo non bilanciato da un'appropriate deposizione di osso. L'acido ibandronico inibisce selettivamente l'attività osteoclastica, riducendo il riassorbimento osseo e riducendo perciò le complicazioni scheletriche della malattia maligna.

Studi clinici nel trattamento dell'ipercalcemia indotta da tumori

Studi clinici condotti sull'ipercalcemia da neoplasie hanno dimostrato che l'effetto inibitore dell'acido ibandronico nei confronti dell'osteolisi indotta da tumori e specificatamente nell'ipercalcemia indotta da tumori è caratterizzato da una diminuzione dei livelli sierici e dell'escrezione urinaria del calcio.

Durante gli studi clinici, nell'intervallo di dosaggi raccomandati per il trattamento, sono state osservate, in pazienti con un valore basale di calcemia corretta per i valori di albumina $\geq 3,0$ mmol/l, dopo adeguata reidratazione, le seguenti percentuali di risposta con i rispettivi intervalli di confidenza.

| dosaggio di acido ibandronico | % di pazienti con risposta | Intervallo di confidenza 90% |
|-------------------------------|----------------------------|------------------------------|
| 2 mg | 54 | 44-63 |
| 4 mg | 76 | 62-86 |
| 6 mg | 78 | 64-88 |

Per questi pazienti e a queste dosi, il tempo mediano per raggiungere la normocalcemia è stato di 4-7 giorni. Il tempo medio della ricaduta (reincremento della calcemia sierica corretta per i valori di albumina superiore a 3,0 mmol/l) è stato di 18-26 giorni.

Studi clinici nella prevenzione degli eventi scheletrici in pazienti affette da cancro alla mammella e metastasi ossee

Studi clinici condotti su pazienti affette da cancro alla mammella e metastasi ossee hanno dimostrato che esiste un effetto inibitorio dose-dipendente sull'osteolisi dell'osso, espressa dai marcatori del riassorbimento osseo, e un effetto dose-dipendente sugli eventi scheletrici.

La prevenzione degli eventi scheletrici in pazienti affette da cancro alla mammella e metastasi ossee con Bondronat 6 mg somministrato per via endovenosa è stata valutata in uno studio di fase III randomizzato e controllato verso placebo della durata di 96 settimane. Le pazienti affette da tumore della mammella e metastasi ossee confermate radiologicamente sono state randomizzate a ricevere placebo (158 pazienti) o Bondronat 6 mg (154 pazienti). I risultati di questo studio sono riassunti più sotto.

Endpoint principali di efficacia

L'endpoint principale dello studio è stato il tasso di morbilità scheletrica per periodo (SMPR). Questo è un endpoint composito che ha i seguenti eventi scheletrici correlati (SRE) come sotto-componenti:

- radioterapia dell'osso per il trattamento/prevenzione di fratture
- chirurgia ossea per il trattamento di fratture
- fratture vertebrali
- fratture non vertebrali.

L'analisi del SMPR è stata aggiustata per il tempo e ha considerato che uno o più eventi verificatisi in un singolo periodo di 12 settimane potessero essere potenzialmente correlati. Ai fini dell'analisi, eventi multipli sono stati perciò contati una volta sola. I dati ottenuti da questo studio hanno dimostrato un vantaggio significativo per Bondronat 6 mg per via endovenosa rispetto a placebo nella riduzione degli SRE misurati con il SMPR aggiustato per il tempo ($p=0,004$). Anche il numero di SRE è stato significativamente ridotto dal trattamento con Bondronat 6 mg e vi è stata una riduzione del 40% del rischio di un SRE rispetto a placebo (rischio relativo 0,6; $p=0,003$). I risultati di efficacia sono riassunti nella tabella 2.

Tabella 2 Risultati di efficacia (pazienti affette da tumore della mammella con malattia metastatica ossea)

| | Tutti gli eventi scheletrici correlati (SRE) | | |
|---------------------------------|--|-------------------------|-------------|
| | Placebo n=158 | Bondronat 6 mg n=154 | valore di p |
| SMPR (per paziente-anno) | 1,48 | 1,19 | $p=0,004$ |
| Numero di eventi (per paziente) | 3,64 | 2,65 | $p=0,025$ |
| Rischio relativo SRE | - | 0,60 | $p=0,003$ |

Endpoint secondari di efficacia

È stato dimostrato un miglioramento statisticamente significativo nel punteggio del dolore osseo per Bondronat 6 mg per via endovenosa nei confronti del placebo. La riduzione del dolore è stata consistentemente inferiore al valore basale per tutta la durata dello studio e accompagnata da una riduzione significativa nell'uso di analgesici. Il deterioramento della qualità della vita è stato significativamente inferiore nei pazienti trattati con Bondronat rispetto al placebo. Un riassunto di questi risultati secondari di efficacia è presentato nella tabella 3.

Tabella 3 Risultati secondari di efficacia (pazienti affette da tumore della mammella con malattia metastatica ossea)

| | Placebo n=158 | Bondronat 6 mg n=154 | valore di p |
|-------------------------|------------------|-------------------------|-------------|
| Dolore osseo* | 0,21 | -0,28 | p<0,001 |
| Utilizzo di analgesici* | 0,90 | 0,51 | p=0,083 |
| Qualità della vita* | -45,4 | -10,3 | p=0,004 |

* Media della variazione dal basale all'ultima valutazione.

I pazienti trattati con Bondronat hanno presentato una marcata riduzione dei markers urinari di riassorbimento osseo (piridinolina e deossipiridinolina) che è risultata statisticamente significativa rispetto a placebo.

La sicurezza di Bondronat infuso nell'arco di tempo di 1 ora o di 15 minuti è stata confrontata in uno studio con 130 pazienti affette da carcinoma mammario metastatico. Non è stata osservata nessuna differenza negli indicatori della funzionalità renale. Il profilo globale delle reazioni avverse di acido ibandronico dopo un tempo di infusione di 15 minuti è risultato essere in accordo con il profilo di sicurezza conosciuto con tempi di infusione più lunghi e nessun nuovo problema di sicurezza è stato identificato relativamente all'utilizzo di un tempo di infusione di 15 minuti.

Il tempo di infusione di 15 minuti non è stato studiato in pazienti affette da tumore con una clearance della creatinina inferiore a 50 ml/min.

Popolazione pediatrica (vedere paragrafi 4.2 e 5.2)

La sicurezza e l'efficacia di Bondronat nei bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite. Non sono disponibili dati.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo un'infusione di 2 ore di 2, 4 e 6 mg di acido ibandronico, i parametri farmacocinetici sono risultati proporzionali alla dose.

Distribuzione

Dopo l'esposizione sistemica iniziale, l'acido ibandronico si lega rapidamente all'osso o è escreto nelle urine. Nell'uomo, il volume apparente terminale di distribuzione è di almeno 90 l e la percentuale della dose che raggiunge l'osso è stimata essere il 40-50% della dose circolante. Il legame alle proteine plasmatiche nell'uomo è approssimativamente dell'87% a concentrazioni terapeutiche e perciò sono improbabili interazioni con altri medicinali dovute a fenomeni di spiazzamento.

Biotrasformazione

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

Eliminazione

L'intervallo nelle emivite apparenti osservate è ampio e dipende dalla dose e dalla sensibilità del test, ma il valore dell'emivita terminale apparente è generalmente nell'intervallo compreso tra 10 e 60 ore. I livelli plasmatici iniziali, comunque, scendono rapidamente, raggiungendo il 10% del valore al picco entro 3 e 8 ore dalla somministrazione endovenosa o orale, rispettivamente. Non è stato osservato alcun accumulo sistemico quando l'acido ibandronico è stato somministrato per via endovenosa una volta ogni 4 settimane per 48 settimane a pazienti affetti da malattia metastatica ossea.

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 postmenopausa) rappresenta il 50-60% della

clearance totale ed è correlata alla clearance della creatinina. La differenza tra la clearance totale apparente e quella renale si pensa rifletta la captazione da parte dell'osso.

La via secretoria di eliminazione renale 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 nei ratti.

Farmacocinetica in popolazioni speciali

Sesso

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

Razza

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

Pazienti affetti da insufficienza renale

L'esposizione ad acido ibandronico in pazienti affette da insufficienza renale di vari gradi presenta una relazione con la clearance della creatinina (CLCr). In soggetti con insufficienza renale grave (CLCr media stimata = 21,2 ml/min), l'AUC_{0-24h} media aggiustata per la dose è aumentata del 110 % rispetto ai volontari sani. Nello studio di farmacologia clinica WP18551, dopo somministrazione endovenosa di una dose singola di 6 mg (tempo di infusione di 15 minuti), l'AUC₀₋₂₄ media è aumentata del 14% e dell'86%, rispettivamente, in soggetti affetti da insufficienza renale lieve (CLCr media stimata=68,1 ml/min) e moderata (CLCr media stimata=41,2 ml/min) in confronto a quella di volontari sani (CLCr media stimata=120 ml/min). La C_{max} media non è aumentata nelle pazienti affette da insufficienza renale lieve ed è aumentata del 12% in quelle con insufficienza renale moderata. Nelle pazienti con insufficienza renale lieve (CLCr \geq 50 e <80ml/min) non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio. Nelle pazienti con insufficienza renale moderata (CLCr \geq 30 e <50 ml/min) o insufficienza renale grave (CLCr <30 ml/min) che sono in trattamento per la prevenzione degli eventi scheletrici conseguenti a carcinoma mammario e malattia ossea metastatica, si raccomanda un aggiustamento del dosaggio (vedere paragrafo 4.2).

Pazienti affetti da insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.2)

Non vi sono dati di farmacocinetica per l'acido ibandronico in pazienti affetti da insufficienza epatica. Il fegato non ha un ruolo rilevante nella clearance dell'acido ibandronico, dato che non è metabolizzato ma eliminato tramite escrezione renale e con la captazione da parte dell'osso. Non sono perciò necessari aggiustamenti di dose nei pazienti affetti da insufficienza epatica. Inoltre, dato che il legame alle proteine plasmatiche dell'acido ibandronico è approssimativamente dell'87% a concentrazioni terapeutiche, è improbabile che l'ipoproteinemica dell'insufficienza epatica grave porti ad aumenti clinicamente significativi delle concentrazioni plasmatiche libere.

Anziani (vedere paragrafo 4.2)

Mediante un'analisi multivariata, l'età non si è dimostrata un fattore indipendente per alcuno dei parametri farmacocinetici valutati. Dato che la funzionalità renale diminuisce con l'età, questo è l'unico fattore che deve essere considerato (vedere sezione sull'insufficienza renale).

Popolazione pediatrica (vedere paragrafi 4.2 e 5.1)

Non vi sono dati sull'utilizzo di Bondronat in pazienti di età inferiore ai 18 anni.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi non-clinici sono stati osservati effetti solo con esposizioni sufficientemente in eccesso rispetto alla massima esposizione umana, indicando una scarsa rilevanza per la pratica clinica. Come con altri bifosfonati, il rene è stato identificato come il principale organo bersaglio della tossicità sistemica.

Mutagenicità/Cancerogenicità:

Non è stata osservata alcuna indicazione di potenziale cancerogeno. I test di genotossicità non hanno evidenziato effetti dell'acido ibandronico sull'attività genetica.

Tossicità riproduttiva:

Non sono state riscontrate evidenze di tossicità fetale diretta o effetti teratogeni per l'acido ibandronico in ratti e conigli trattati per via endovenosa. 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 attesi per questa classe di farmaci (bifosfonati). Essi comprendono un ridotto numero di siti d'impianto, interferenza con il parto naturale (distocia), un aumento delle modificazioni viscerali (sindrome nefro-pelvico-ureterale) e anomalie dentarie nella prole F1 dei ratti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro
Acido acetico (99%)
Sodio acetato
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Onde evitare eventuali incompatibilità, Bondronat concentrato per soluzione per infusione deve venire diluito esclusivamente in soluzione isotonica di cloruro di sodio o in soluzione di glucosio al 5%.

Bondronat non deve essere miscelato con soluzioni contenenti calcio.

6.3 Periodo di validità

5 anni
Dopo ricostituzione: 24 ore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede nessuna condizione speciale per la conservazione prima della ricostituzione.

Dopo ricostituzione: conservare a temperatura compresa tra 2°C e 8°C (in frigorifero).

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non viene usato immediatamente, il periodo e le condizioni di conservazione durante l'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e non si dovrebbero superare le 24 ore a temperatura compresa tra 2°C e 8°C, a meno che la ricostituzione sia avvenuta in condizioni di asepsi controllate e validate.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Bondronat viene fornito in confezioni contenenti 1, 5 e 10 flaconcini (flaconcino da 6 ml in vetro tipo I con un tappo di gomma bromobutilica). E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il prodotto non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità ai requisiti di legge locale. Il rilascio di medicinali nell'ambiente deve essere minimizzato.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Atnahs Pharma Netherlands B.V.
Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Danimarca

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/96/012/011
EU/1/96/012/012
EU/1/96/012/013

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 25 giugno 1996

Data dell'ultimo rinnovo: 25 giugno 2006

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/>.

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

A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Concentrato per soluzione per infusione

Atnahs Pharma Denmark ApS
Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Danimarca

Compresse rivestite con film

IL CSM Clinical Supplies Management GmbH
Marie-Curie-Strasse 8
Lörrach
Baden-Württemberg
79539, Germania

Atnahs Pharma Denmark ApS
Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Danimarca

Il foglio illustrativo stampato del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONE DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

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

Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza

I requisiti definiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web europeo dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;

- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Misure aggiuntive per la minimizzazione del rischio

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio assicura l'implementazione della scheda di promemoria per il paziente riguardo all'osteonecrosi della mandibola.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

Imballaggio esterno

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bondronat 2 mg concentrato per soluzione per infusione
acido ibandronico

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

Ogni flaconcino contiene 2 mg di acido ibandronico (come sodio monoidrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio acetato, sodio cloruro, acido acetico e acqua per preparazioni iniettabili. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione
1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Uso endovenoso, per infusione dopo diluizione

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

Nessuna speciale precauzione per la conservazione prima della ricostituzione. Dopo diluizione la soluzione per infusione è stabile per 24 ore a temperatura compresa tra 2°C e 8°C (in frigorifero)

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

Atnahs Pharma Netherlands B.V.
Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Danimarca

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

EU/1/96/012/004

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

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

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

Flaconcino

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

Bondronat 2 mg concentrato per soluzione per infusione
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 UNITÀ

2 ml

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

Imballaggio esterno

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bondronat 50 mg compresse rivestite con film
acido ibandronico

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

Ogni compressa rivestita con film contiene 50 mg di acido ibandronico (come sodio monoidrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Le compresse contengono anche lattosio monoidrato. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compresse rivestite con film

28 compresse rivestite con film
84 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Non succhiare, masticare o schiacciare le compresse
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORIDALLA 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

Conservare nella confezione originale per tenerlo al riparo dall'umidità

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

Atnahs Pharma Netherlands B.V.
Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Danimarca

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

EU/1/96/012/009: 28 compresse rivestite con film
EU/1/96/012/010: 84 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

bondronat 50 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

Foglio del blister

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bondronat 50 mg compresse rivestite con film
acido ibandronico

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

Atnahs Pharma Netherlands B.V.

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

Lun
Mar
Mer
Gio
Ven
Sab
Dom

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

Imballaggio esterno

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bondronat 6 mg concentrato per soluzione per infusione
acido ibandronico

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

Ogni flaconcino contiene 6 mg di acido ibandronico (come sodio monoidrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio acetato, sodio cloruro, acido acetico e acqua per preparazioni iniettabili. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione

1 flaconcino
5 flaconcini
10 flaconcini

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Uso endovenoso, per infusione dopo diluizione

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORIDALLA 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

Questo medicinale non richiede nessuna condizione speciale per la conservazione prima della ricostituzione.

Dopo diluizione la soluzione per infusione è stabile per 24 ore a temperatura compresa tra 2°C e 8°C (in frigorifero)

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

Atnahs Pharma Netherlands B.V.
Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Danimarca

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

EU/1/96/012/011: 1 flaconcino
EU/1/96/012/012: 5 flaconcini
EU/1/96/012/013: 10 flaconcini

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

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

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

Flaconcino

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

Bondronat 6 mg concentrato per soluzione per infusione
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 UNITÀ

6 ml

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: Informazioni per il paziente

Bondronat 2 mg concentrato per soluzione per infusione 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. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

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

1. Che cos'è Bondronat e a cosa serve

Bondronat contiene il principio attivo acido ibandronico. Questo appartiene a un gruppo di medicinali noti come bifosfonati.

Bondronat è indicato per gli adulti e le viene prescritto se ha un cancro alla mammella che si è diffuso alle ossa ("metastasi ossee").

- Aiuta a prevenire le fratture delle ossa
- Aiuta a prevenire altri problemi alle ossa che potrebbero richiedere un intervento chirurgico o radioterapia.

Bondronat può essere prescritto anche se ha elevati livelli di calcio nel sangue a causa del tumore.

Bondronat agisce riducendo la perdita di calcio dalle ossa. Questo aiuta a fermare l'indebolimento delle ossa.

2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Bondronat

Non le deve essere somministrato Bondronat:

- se è allergico all'acido ibandronico o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale elencati nel paragrafo 6
- se ha, o ha avuto in passato, bassi livelli di calcio nel sangue.

Non le deve essere somministrato questo medicinale se una di queste condizioni la riguarda. Se non ne è certo, si rivolga al medico o al farmacista prima che le venga somministrato Bondronat.

Avvertenze e precauzioni:

L'effetto collaterale chiamato osteonecrosi della mandibola/mascella (mandibola grave degenerazione del tessuto osseo della mandibola/mascella) è stato riscontrato molto raramente dopo l'immissione in commercio nei pazienti che assumono Bondronat per trattare condizioni legate al cancro.

L'osteonecrosi della mandibola/mascella può presentarsi anche in seguito al termine del trattamento.

E' importante cercare di prevenire lo sviluppo dell'osteonecrosi della mandibola/mascella dato che si tratta di una condizione dolorosa che può essere difficile da trattare. Per ridurre il rischio di sviluppare l'osteonecrosi della mandibola/mascella, ci sono diverse precauzioni da adottare.

Prima di ricevere il trattamento, riferisca al medico o all'infermiere (personale sanitario) se :

- presenta qualche problema alla bocca o ai denti come scarsa salute dentale, malattie gengivali o se ha in programma un'estrazione dentaria
- non riceve cure dentarie di routine o non ha effettuato una visita di controllo odontoiatrica da lungo tempo
- è un fumatore (questo può aumentare il rischio di problemi dentali)
- è stato trattato precedentemente con bifosfonati (usati per trattare o prevenire problemi ossei)
- assume medicinali chiamati corticosteroidi (come il prednisolone o desametasone)
- è affetto da cancro

Il suo dottore le richiederà di sottoporsi ad una visita odontoiatrica prima di iniziare il trattamento con Bondronat

Durante il trattamento, deve mantenere una buona igiene orale (inclusa una regolare pulizia dei denti) ed effettuare visite di controllo odontoiatriche di routine. Se porta l'adentiera deve assicurarsi che si adatti in maniera appropriata alla sua bocca. Se è sottoposto a trattamenti odontoiatrici o se dovesse essere sottoposto a intervento chirurgico odontoiatrico (ad esempio estrazioni dentarie), informi il suo medico riguardo al suo trattamento odontoiatrico e riferisca al dentista che è in trattamento con Bondronat.

Contatti immediatamente il medico e il dentista se presenta qualche problema alla bocca o ai denti come perdita di un dente, dolore o gonfiore, o lesioni non guarite o secrezioni, poichè questi potrebbero essere segni di osteonecrosi della mandibola/mascella.

Si rivolga al medico o al farmacista prima che le venga somministrato Bondronat

- se è allergico a qualsiasi altro bifosfonato
- se presenta livelli elevati o bassi di vitamina D, calcio nel sangue o di qualsiasi altro minerale.
- se soffre di problemi ai reni
- se soffre di problemi di cuore e il suo medico le ha raccomandato di limitare l'assunzione giornaliera di liquidi.

Casi di reazione allergica grave, a volte fatale, sono stati riportati in pazienti trattati con acido ibandronico per via endovena.

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

Bambini e adolescenti

Bondronat non deve essere utilizzato nei bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età.

Altri medicinali e Bondronat

Si rivolga al medico o al farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Questo perché Bondronat può influire sull'azione di altri medicinali. Inoltre, altri medicinali possono avere effetti sull'azione di Bondronat.

In particolare informi il medico o il farmacista se sta assumendo un tipo di antibiotico per iniezione chiamato "aminoglicoside" come la gentamicina poichè gli aminoglicosidi e Bondronat possono entrambi ridurre la quantità di calcio nel sangue.

Gravidanza e allattamento

Non le deve essere somministrato Bondronat se è in gravidanza, se sta pianificando una gravidanza o se sta allattando.

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questomedicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Può guidare veicoli e utilizzare macchinari poiché si può prevedere che Bondronat non abbia nessun effetto o abbia un effetto trascurabile possa influenzare la capacità di guidare veicoli e azionare macchinari.

Consulti il medico prima di guidare, usare macchinari o apparecchiature.

Bondronat contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per flaconcino, cioè è praticamente 'senza sodio'.

3. Come è somministrato Bondronat

Somministrazione di questo medicinale

- Bondronat è di norma somministrato da un medico o dal personale medico che ha avuto esperienza con il trattamento dei tumori.
- Bondronat è somministrato tramite infusione in vena.

Il medico può eseguire analisi del sangue periodiche durante il trattamento con Bondronat per verificare che le venga somministrata la giusta dose di questo medicinale.

Quanto medicinale le dovrà essere somministrato

Il medico determinerà quanto Bondronat dovrà esserle somministrato a seconda della malattia. Se ha un cancro alla mammella che si è diffuso alle ossa, la dose raccomandata è di 3 flaconcini (6 mg) ogni 3-4 settimane, come infusione in vena di almeno 15 minuti.

Se ha elevati livelli di calcio nel sangue a causa del tumore, la dose raccomandata è di una singola somministrazione di 1 flaconcino (2 mg) o 2 flaconcini (4 mg) a seconda della gravità della malattia. Il medicinale deve essere somministrato come infusione in vena di due ore. Si può considerare di ripetere la dose nel caso in cui la risposta non sia adeguata o se la malattia ricompare. Il medico può modificare la dose o la durata dell'infusione in vena se ha problemi renali.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

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:

Rari (interessano fino a 1 su 1000 persone):

- persistente dolore agli occhi e infiammazione
- un nuovo dolore, debolezza o fastidio alla coscia, all'anca o all'inguine. Si possono avere i primi segni di una possibile frattura al femore non tipica.

Molto rari (interessano fino a 1 su 10.000 persone):

- dolore o ferita nella bocca o della mandibola/mascella. Questi potrebbero essere i primi segni di gravi problemi alla mandibola/mascella (necrosi, ovvero ovvero grave degenerazione e morte del tessuto osseo della /mandibola/mascella)
- si rivolga al medico in caso di dolore all'orecchio, secrezioni dall'orecchio e/o infezione dell'orecchio. Questi episodi potrebbero essere segni di danno osseo all'orecchio
- prurito, gonfiore del viso, delle labbra, della lingua e della gola, con difficoltà respiratorie. Si potrebbe avere una reazione allergica grave potenzialmente pericolosa per la vita (vedere paragrafo 2)
- reazioni avverse cutanee gravi.

Non noti (la frequenza non può essere stabilita dai dati disponibili)

- attacco asmatico

Altri possibili effetti indesiderati

Comuni (interessano fino a 1 su 10 persone):

- sintomi simil-influenzali, tra cui febbre, tremori e brividi, senso di malessere, affaticamento, dolore alle ossa e muscoli e articolazioni doloranti. Questi sintomi di solito scompaiono entro un paio di ore o giorni. Parli con un infermiere o un medico se qualsiasi effetto diventa fastidioso o dura più di un paio di giorni
- aumento della temperatura corporea
- dolore allo stomaco e alla pancia, indigestione, malessere, vomito o diarrea
- bassi livelli di calcio o fosfato nel sangue
- alterazioni delle analisi del sangue come la Gamma GT o la creatinina
- un problema al ritmo cardiaco chiamato "blocco di branca"
- dolori alle ossa o ai muscoli
- mal di testa, capogiri, sensazione di debolezza
- sensazione di sete, mal di gola, cambiamenti del gusto
- gonfiore alle gambe e ai piedi
- dolori articolari, artrite, o altri problemi alle articolazioni
- problemi con la ghiandola paratiroide
- ecchimosi
- infezioni
- un problema agli occhi chiamato "cataratta"
- problemi alla pelle
- problemi ai denti.

Non comuni (interessano meno di 1 su 100 persone):

- agitazione o brividi
- temperatura corporea sempre troppo bassa ("ipotermia")
- una malattia che colpisce i vasi sanguigni nel cervello chiamata "disturbo cerebrovascolare" (ictus o emorragia cerebrale)
- problemi cardiovascolari (tra cui palpitazioni, infarto, ipertensione (pressione alta) e vene varicose)
- alterazioni delle cellule del sangue ("anemia")
- elevato livello di fosfatasi alcalina nel sangue
- accumulo di liquidi e gonfiore ("linfedema")
- liquido nei polmoni
- problemi di stomaco come "gastroenterite" o "gastrite"
- calcoli biliari
- non essere in grado di urinare (urina), cistite (infiammazione della vescica)
- emicrania

- dolore ai nervi, radice del nervo danneggiato
- sordità
- aumento della sensibilità al suono, gusto, tatto o alterazione dell'odorato
- difficoltà a deglutire
- ulcere della bocca, labbra gonfie ("cheilite"), mugugno orale
- prurito o formicolio della pelle intorno alla bocca
- dolore pelvico, perdite, prurito o dolore alla vagina
- crescita della pelle chiamata "neoplasia benigna della pelle"
- perdita della memoria
- disturbi del sonno, ansia, instabilità emotiva, o sbalzi d'umore
- eruzione cutanea
- perdita di capelli
- lesioni o dolore al sito di iniezione
- perdita di peso
- cisti renali (sacca piena di liquido nel rene).

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, o al farmacista o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V*](#).

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Bondronat

- Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta dopo "Scad." o "EXP". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese
- Dopo diluizione la soluzione per infusione è stabile per 24 ore a temperatura compresa tra 2°C e 8°C (in frigorifero)
- Non usi questo medicinale se nota che la soluzione non è limpida o contiene particelle.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Bondronat

- Il principio attivo è l'acido ibandronico. Un flaconcino con 2 ml di concentrato per soluzione per infusione contiene 2 mg di acido ibandronico (come sodio monoidrato).
- Gli altri componenti sono sodio cloruro, acido acetico, sodio acetato e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Bondronat e contenuto della confezione

Bondronat è una soluzione incolore e limpida. Bondronat è fornito in confezioni contenenti 1 flaconcino (flaconcino di vetro di tipo I da 2 ml con un tappo di gomma bromobutilica).

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Atnahs Pharma Netherlands B.V.
Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Danimarca

Produttore

Atnahs Pharma Denmark ApS
Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Danimarca

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}

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

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari

Dosaggio: prevenzione degli eventi scheletrici in pazienti affette da cancro alla mammella e metastasi ossee

La dose raccomandata per la prevenzione degli eventi scheletrici in pazienti affette da cancro alla mammella e metastasi ossee è di 6 mg per via endovenosa ogni 3-4 settimane. La dose deve essere infusa nell'arco di almeno 15 minuti.

Pazienti con insufficienza renale

Nelle pazienti con insufficienza renale lieve (CLcr \geq 50 e $<$ 80 ml/min) non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio. Nelle pazienti con insufficienza renale moderata (CLcr \geq 30 e $<$ 50 ml/min) o insufficienza renale grave (CLcr $<$ 30 ml/min) che sono in trattamento per la prevenzione degli eventi scheletrici conseguenti a carcinoma mammario e malattia ossea metastatica, devono essere seguite le seguenti raccomandazioni per il dosaggio:

| Clearance della creatinina (ml/min) | Dosaggio | Volume di infusione ¹ e Tempo ² |
|-------------------------------------|--|---|
| \geq 50 CLcr $<$ 80 | 6 mg (6 ml di concentrato per soluzione per infusione) | 100 ml nell'arco di 15 minuti |
| \geq 30 CLcr $<$ 50 | 4 mg (4 ml di concentrato per soluzione per infusione) | 500 ml nell'arco di un'ora |
| $<$ 30 | 2 mg (2 ml di concentrato per soluzione per infusione) | 500 ml nell'arco di un'ora |

¹ Soluzione allo 0,9% di cloruro di sodio o soluzione al 5% di glucosio

² Somministrazione ogni 3-4 settimane

Il tempo di infusione di 15 minuti non è stato studiato in pazienti affette da tumore con una clearance della creatinina inferiore a 50 ml/min.

Dosaggio: trattamento di ipercalcemia indotta da tumore

Bondronat è generalmente somministrato in ambiente ospedaliero. Il dosaggio verrà determinato dal medico considerando i seguenti fattori.

Prima del trattamento con Bondronat il paziente deve essere adeguatamente reidratato con cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%). Dovranno essere tenuti in considerazione la gravità dell'ipercalcemia e il tipo di tumore. Nella maggior parte dei pazienti con grave ipercalcemia (calcemia corretta per i valori di albumina* \geq 3 mmol/l o \geq 12 mg/dl), 4 mg costituiscono una dose adeguata, come singola somministrazione. Nei pazienti con ipercalcemia moderata (calcemia corretta per i valori di albumina $<$ 3 mmol/l o $<$ 12 mg/dl), 2 mg costituiscono un dosaggio efficace. La dose più elevata utilizzata negli studi clinici è stata di 6 mg, ma questo dosaggio non determina un ulteriore beneficio in termini di efficacia.

* Si noti che le concentrazioni di calcio sieriche corrette per i valori di albumina sono calcolate come segue:

Calcemia [mmol/l] corretta = calcemia [mmol/l] - [0,02 \times valori di albumina (g/l)] + 0,8
per i valori di albumina

Oppure

Calcemia [mg/dl] corretta = calcemia [mg/dl] + 0,8 \times [4 - valori di albumina (g/dl)]
per i valori di albumina

Per convertire i valori di calcemia corretta per i valori di albumina da mmol/l a mg/dl, moltiplicare per 4.

Nella maggior parte dei casi un'aumentata calcemia può venire riportata a valori normali entro 7 giorni. Il tempo mediano della ricaduta (reincremento della calcemia corretta per i valori di albumina superiore a 3 mmol/l) è stato di 18-19 giorni per le dosi di 2 mg e 4 mg. Per la dose di 6 mg il tempo mediano della ricaduta è stato di 26 giorni.

Modo e via di somministrazione

Bondronat concentrato per soluzione per infusione deve essere somministrato come infusione endovenosa.

A tal proposito il contenuto del flaconcino deve essere utilizzato come segue:

- Prevenzione degli eventi scheletrici in pazienti con cancro alla mammella e metastasi ossee — aggiunto a 100 ml di soluzione isotonica di cloruro di sodio o 100 ml di una soluzione al 5% di destrosio e infuso nell'arco di almeno 15 minuti Vedere anche il paragrafo sul dosaggio sopra riportato per le pazienti con insufficienza renale
- Trattamento di ipercalcemia indotta da tumore - aggiunto a 500 ml di soluzione isotonica di cloruro di sodio o 500 ml di una soluzione al 5% di destrosio e infuso nell'arco di 2 ore.

Attenzione:

Onde evitare eventuali incompatibilità, Bondronat concentrato per soluzione per infusione deve essere diluito solo con una soluzione isotonica di cloruro di sodio o una soluzione al 5% di destrosio. Soluzioni contenenti calcio non devono essere miscelate con Bondronat concentrato per soluzione per infusione.

Le soluzioni diluite sono per dose singola. Le soluzioni devono essere usate solo se si presentano limpide e prive di particelle.

Si raccomanda di usare immediatamente il prodotto una volta diluito (vedere punto 5 di questo foglio illustrativo "Come conservare Bondronat").

Bondronat concentrato per soluzione per infusione deve essere somministrato mediante infusione endovenosa. Occorre assicurarsi di non somministrare Bondronat concentrato per soluzione per infusione per via endoarteriosa o paravenosa, poiché tale eventualità potrebbe determinare danni tissutali.

Frequenza della somministrazione

Per il trattamento dell'ipercalcemia indotta da tumore, Bondronat concentrato per soluzione per infusione va somministrato generalmente come infusione singola.

Per la prevenzione degli eventi scheletrici in pazienti affette da cancro alla mammella e metastasi ossee, l'infusione di Bondronat è ripetuta ogni 3-4 settimane.

Durata del trattamento

Un numero limitato di pazienti (50 pazienti) ha ricevuto una seconda infusione per ipercalcemia. Sono possibili trattamenti ripetuti in caso di ipercalcemia ricorrente o per insufficiente efficacia.

Per le pazienti affette da cancro alla mammella e metastasi ossee, l'infusione di Bondronat deve essere somministrata ogni 3-4 settimane. Nel corso degli studi clinici, la terapia è stata proseguita fino a 96 settimane.

Sovradosaggio

Fino ad ora non si è venuti a conoscenza di casi di intossicazione acuta con Bondronat concentrato per soluzione per infusione. Poichè, durante gli studi preclinici, in caso di dosaggio elevato, sia i reni che il fegato sono risultati essere organi bersaglio della tossicità, devono essere controllate la funzionalità renale e quella epatica.

Ipocalcemie rilevanti dal punto di vista clinico (livelli serici molto bassi di calcio) devono essere corrette tramite la somministrazione endovenosa di gluconato di calcio.

Foglio illustrativo: Informazioni per il paziente

Bondronat 50 mg compresse rivestite con film 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 o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i loro 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, informi il medico o il farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

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

1. Che cos'è Bondronat e a cosa serve

Bondronat contiene il principio attivo acido ibandronico. Questo appartiene a un gruppo di medicinali noti come bifosfonati.

Bondronat è usato per gli adulti e le viene prescritto se ha un cancro alla mammella che si è diffuso alle ossa ("metastasi ossee").

- Aiuta a prevenire le fratture delle ossa.
- Aiuta a prevenire altri problemi delle ossa che potrebbero richiedere un intervento chirurgico o radioterapia.

Bondronat agisce riducendo la perdita di calcio dalle ossa. Questo aiuta a fermare l'indebolimento delle ossa.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Bondronat

Non prenda Bondronat:

- se è allergico all'acido ibandronico o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale elencati nel paragrafo 6.
- se ha problemi alla gola/canale 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 (60 minuti) di seguito.
- se ha, o ha mai avuto in passato, bassi livelli di calcio nel sangue.

Non deve assumere questo medicinale se una di queste condizioni la riguarda. Se non ne è certo, si rivolga al medico o farmacista prima di assumere Bondronat.

Avvertenze e precauzioni:

L'effetto collaterale chiamato osteonecrosi della mandibola/ mascella (grave degenerazione del tessuto osseo della mandibola/mascella) è stato riscontrato molto raramente dopo l'immissione in

commercio nei pazienti che assumono Bondronat per trattare condizioni legate al cancro. L'osteonecrosi della mandibola/mascella può presentarsi anche in seguito al termine del trattamento.

E' importante cercare di prevenire lo sviluppo dell'osteonecrosi della mandibola/mascella dato che si tratta di una condizione dolorosa che può essere difficile da trattare. Per ridurre il rischio di sviluppare l'osteonecrosi della mandibola/mascella, ci sono diverse precauzioni da adottare.

Prima di ricevere il trattamento, riferisca al medico o all'infermiere (personale sanitario) se:

- presenta qualche problema alla bocca o ai denti come scarsa salute dentale, malattie gengivali o se ha in programma un'estrazione dentaria
- non riceve cure dentarie di routine o non ha effettuato una visita di controllo odontoiatrica da lungo tempo
- è un fumatore (questo può aumentare il rischio di problemi dentali)
- è stato trattato precedentemente con bifosfonati (usati per trattare o prevenire problemi ossei)
- assume medicinali chiamati corticosteroidi (come il prednisolone o desametasone)
- è affetto da cancro

Il suo dottore le richiederà di sottoporsi ad una visita odontoiatrica prima di iniziare il trattamento con Bondronat

Durante il trattamento, deve mantenere una buona igiene orale (inclusa una regolare pulizia dei denti) ed effettuare visite di controllo odontoiatriche di routine. Se porta la dentiera deve assicurarsi che si addatti in maniera appropriata alla sua bocca. Se è sottoposto a trattamenti odontoiatrici o se dovesse essere sottoposto a intervento chirurgico odontoiatrico (ad esempio estrazioni dentarie), informi il suo medico riguardo al suo trattamento odontoiatrico e riferisca al dentista che è in trattamento con Bondronat.

Contatti immediatamente il medico e il dentista se presenta qualche problema alla bocca o denti come perdita di un dente, dolore o gonfiore, o lesioni non guarite o secrezioni, poiché questi potrebbero essere segni di osteonecrosi della mandibola/mascella.

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Bondronat.

- se è allergico a qualsiasi altro bifosfonato.
- se ha problemi di deglutizione o digestivi.
- se presenta livelli elevati o bassi di vitamina D nel sangue o di qualsiasi altro minerale nel sangue
- se soffre di problemi ai reni.

È possibile che si verifichino irritazione, infiammazione, ulcerazione dell'esofago spesso associate a sintomi di intenso dolore toracico, dolore intenso a seguito dell'ingerimento di alimenti e/o bevande, nausea grave o vomito, soprattutto se entro un'ora dall'assunzione di Bondronat non si beve un bicchiere pieno d'acqua e/o si assume una posizione sdraiata durante la prima ora dopo l'assunzione di Bondronat. Se sviluppa questi sintomi, interrompa il trattamento con Bondronat e informi immediatamente il medico (vedere paragrafi 3 e 4).

Bambini e adolescenti

Bondronat non deve essere utilizzato nei bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età.

Altri medicinali e Bondronat

Si rivolga al medico o al farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Questo perché Bondronat può influire sull'azione di altri medicinali. Inoltre, altri medicinali possono avere effetti sull'azione di Bondronat.

In particolare informi il medico o il farmacista se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali:

- integratori contenenti calcio, magnesio, ferro o alluminio.
- acido acetilsalicilico e farmaci antinfiammatori non steroidei noti come “FANS”, quali ibuprofene o naprossene, poichè sia i FANS che Bondronat possono provocare disturbi irritativi allo stomaco e all’intestino.
- un tipo di antibiotico per iniezione chiamato “aminoglicoside” come la gentamicina, poichè sia gli aminoglicosidi che Bondronat possono ridurre la quantità di calcio nel sangue.

L’assunzione di medicinali che riducono l’acidità gastrica come cimetidina e ranitidina possono leggermente aumentare gli effetti di Bondronat.

Bondronat con cibi e bevande

Non assuma Bondronat con il cibo o qualsiasi altra bevanda ad eccezione dell’acqua in quanto Bondronat è meno efficace se viene assunto con cibo o bevande (vedere paragrafo 3).

Prenda Bondronat almeno 6 ore dopo aver mangiato, bevuto o assunto l’ultima dose senza mangiare, bere, o assumere altri medicinali o integratori (prodotti contenenti calcio (latte), alluminio, magnesio e ferro), ad eccezione di acqua. Dopo aver ingerito la compressa attenda almeno 30 minuti. Successivamente potrà assumere cibo e bevande e prendere altri farmaci o integratori (vedere paragrafo 3).

Gravidanza e allattamento

Non deve prendere Bondronat se è in gravidanza, se pianifica una gravidanza o se sta allattando. Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Può guidare veicoli e utilizzare macchinari poiché si può prevedere che Bondronat non abbia nessun effetto o abbia un effetto trascurabile possa influenzare la capacità di guidare veicoli e azionare macchinari.

Consulti il medico prima di guidare, usare macchinari o apparecchiature.

Bondronat contiene lattosio

Se il medico le ha riferito che non tollera o che non digerisce alcuni zuccheri (ad esempio, se soffre di una intolleranza al galattosio, di un deficit di Lapp lattasi o ha problemi nell’assorbimento di glucosio-galattosio), contatti il medico prima di prendere questo medicinale.

3. Come prendere Bondronat

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

Prenda la compressa almeno 6 ore dopo aver mangiato, bevuto o assunto altri medicinali o integratori, ad eccezione di acqua. Non deve essere usata acqua con elevata concentrazione di calcio. Si consiglia di utilizzare acqua in bottiglia con un basso contenuto di minerali se si teme che l’acqua del rubinetto presenti livelli potenzialmente elevati di calcio (acqua dura)

Il medico può eseguire analisi del sangue periodiche durante il trattamento con Bondronat per verificare che venga somministrata la giusta dose di questo medicinale.

Assunzione del medicinale

E’ importante che assuma Bondronat all’ora corretta e in modo corretto. Poichè può causare irritazione, infiammazione o ulcere nel condotto in cui passa il cibo (esofago).

Per far sì che ciò non accada, segua le istruzioni qui sotto riportate:

- Assuma la compressa non appena si sveglia, prima dell'assunzione di cibi, bevande, di qualsiasi altro medicinale o integratore.
- Assuma la compressa con un bicchiere pieno di acqua (circa 200 ml). Non assuma la compressa con altre bevande diverse dall'acqua.
- Ingerisca la compressa intera, non la mastichi, non la succhi e non la schiacci. Non faccia sciogliere la compressa in bocca.
- Dopo avere assunto la compressa, aspetti almeno 30 minuti prima di assumere i primi cibi e bevande della giornata, le bevande o gli altri medicinali o integratori.
- Rimanga in posizione eretta (seduto o in piedi) mentre assume la compressa e per l'ora successiva (60 minuti), altrimenti parte del medicinale potrebbe refluire nel condotto in cui passa il cibo (esofago).

Quanto medicinale assumere

La dose abituale di Bondronat è una compressa al giorno. Se soffre di lievi problemi ai reni il medico può ridurre la dose a una compressa assunta a giorni alterni. Se soffre di gravi problemi ai reni il medico può ridurre la dose a una compressa alla settimana.

Se prende più Bondronat di quanto deve

Se assume più compresse di quanto deve, si rivolga immediatamente al medico o si rechi in ospedale immediatamente. Prima di andare beva un bicchiere pieno di latte. Non si provochi il vomito e non si sdrai.

Se dimentica di prendere Bondronat

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose. Se assume una compressa al giorno, salti completamente la dose dimenticata e proceda il giorno dopo come al solito. Se assume la compressa a giorni alterni o una volta alla settimana, chiedi consiglio al medico o al farmacista.

Se interrompe il trattamento con Bondronat

Continui a prendere Bondronat per tutto il tempo che le dirà il medico poichè questo medicinale è efficace solo se viene assunto per tutto il periodo.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibile 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 (interessano fino a 1 su 10 persone):

- nausea, bruciore di stomaco e disagio nella deglutizione (infiammazione della gola/canale in cui passa il cibo)

Non comuni (interessano meno di 1 su 100 persone):

- grave mal di stomaco. Questo potrebbe essere un segno di un'ulcera del primo tratto dell'intestino (duodeno) che sta sanguinando, o che il vostro stomaco è infiammato (gastrite)

Rari (interessano fino a 1 su 1000 persone):

- persistente dolore agli occhi e infiammazione

- un nuovo dolore, debolezza o fastidio alla coscia, all'anca o all'inguine. Si possono avere i primi segni di una possibile frattura al femore non tipica.

Molto rari (interessano fino a 1 su 10.000 persone):

- dolore o ferita nella bocca o della mandibola/mascella. Questi potrebbero essere i primi segni di gravi problemi alla mandibola/mascella (necrosi, ovvero grave degenerazione e morte del tessuto osseo della mascella/mandibola)
- si rivolga al medico in caso di dolore all'orecchio, secrezioni dall'orecchio e/o infezione dell'orecchio. Questi episodi potrebbero essere segni di danno osseo all'orecchio;
- prurito, gonfiore del viso, delle labbra, della lingua e della gola, con difficoltà respiratorie. Si potrebbe avere una reazione allergica grave potenzialmente pericolosa per la vita.
- reazioni avverse cutanee gravi.

Non noti (la frequenza non può essere stabilita dai dati disponibili)

- attacco asmatico

Altri possibili effetti indesiderati

Comuni (interessano fino a 1 su 10 persone):

- dolore alla pancia, cattiva digestione
- bassi livelli di calcio nel sangue
- debolezza.

Non comuni (interessano meno di 1 su 100 persone):

- dolore toracico
- prurito o formicolio della pelle (parestesia)
- sintomi simil-influenzali, sensazione di malessere generale o di dolore
- secchezza delle fauci, strano sapore in bocca o difficoltà a deglutire
- anemia
- alti livelli di urea o alti livelli di ormone paratiroideo nel sangue.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, o al farmacista o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V*](#).

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Bondronat

- Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul blister e sulla scatola dopo "EXP" o "Scad". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.
- Conservare nella confezione originale per tenerlo al riparo dall'umidità.
- Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda 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 Bondronat

- Il principio attivo è l'acido ibandronico. Ogni compressa rivestita con film contiene 50 mg di acido ibandronico (come sodio monoidrato).

Gli altri componenti sono:

- nucleo della compressa: lattosio monoidrato, povidone, cellulosa microcristallina, crospovidone,

- acido stearico purificato, silice colloidale anidra.
- rivestimento della compressa: ipromellosa, titanio diossido (E 171), talco, macrogol 6000.

Descrizione dell'aspetto di Bondronat e contenuto della confezione

Le compresse rivestite con film sono di forma oblunga e di colore da bianco a biancastro, con inciso L2/IT. Sono disponibili in confezioni da 28 e 84 compresse. 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

Atnahs Pharma Netherlands B.V.
Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Danimarca

Produttore

IL CSM Clinical Supplies Management GmbH
Marie-Curie-Strasse 8
Lörrach
Baden-Württemberg
79539, Germania

Atnahs Pharma Denmark ApS
Copenhagen Towers,
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Danimarca

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}

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

Foglio illustrativo: Informazioni per il paziente

Bondronat 6 mg concentrato per soluzione per infusione 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. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

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

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

Bondronat contiene il principio attivo acido ibandronico. Questo appartiene a un gruppo di medicinali noti come bifosfonati.

Bondronat è usato per gli adulti e le viene prescritto se ha un cancro alla mammella che si è diffuso alle ossa ("metastasi ossee").

- Aiuta a prevenire le fratture delle ossa
- Aiuta a prevenire altri problemi delle ossa che potrebbero richiedere un intervento chirurgico o radioterapia.

Bondronat può essere prescritto anche se ha elevati livelli di calcio nel sangue a causa del tumore.

Bondronat agisce riducendo la perdita di calcio dalle ossa. Questo aiuta a fermare l'indebolimento delle ossa.

2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Bondronat

Non le deve essere somministrato Bondronat:

- se è allergico all'acido ibandronico o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale elencati nel paragrafo 6
- se ha, o ha avuto in passato, bassi livelli di calcio nel sangue.

Non le deve essere somministrato questo medicinale se una di queste condizioni la riguarda. Se non ne è certo, si rivolga al medico o al farmacista prima che le venga somministrato Bondronat.

Avvertenze e precauzioni:

L'effetto collaterale chiamato osteonecrosi della mandibola/mascella (grave degenerazione del tessuto osseo della mandibola/mascella) è stato riscontrato molto raramente dopo l'immissione in commercio nei pazienti che assumono Bondronat per trattare condizioni legate al cancro. L'osteonecrosi della mandibola/mascella può presentarsi anche in seguito al termine del trattamento.

E' importante cercare di prevenire lo sviluppo dell'osteonecrosi della mandibola/mascella dato che si tratta di una condizione dolorosa che può essere difficile da trattare. Per ridurre il rischio di sviluppare l'osteonecrosi della mandibola/mascella, ci sono diverse precauzioni da adottare.

Prima di ricevere il trattamento, riferisca al medico o all' infermiere (personale sanitario) se :

- presenta qualche problema alla bocca o ai denti come scarsa salute dentale, malattie gengivali o se ha in programma un' estrazione dentaria
- non riceve cure dentarie di routine o non ha effettuato una visita di controllo odontoiatrica da lungo tempo
- è un fumatore (questo può aumentare il rischio di problemi dentali)
- è stato trattato precedentemente con bifosfonati (usati per trattare o prevenire problemi ossei)
- assume medicinali chiamati corticosteroidi (come il prednisolone o desametasone)
- è affetto da cancro

Il suo dottore le richiederà di sottoporsi ad una visita odontoiatrica prima di iniziare il trattamento con Bondronat

Durante il trattamento, deve mantenere una buona igiene orale (inclusa una regolare pulizia dei denti) ed effettuare visite di controllo odontoiatriche di routine. Se porta la dentiera deve assicurarsi che si adatti in maniera appropriata alla sua bocca. Se è sottoposto a trattamenti odontoiatrici o se dovesse essere sottoposto a intervento chirurgico odontoiatrico (ad esempio estrazioni dentarie), informi il suo medico riguardo al suo trattamento odontoiatrico riferisca al dentista che è in trattamento con Bondronat.

Contatti immediatamente il medico e il dentista se presenta qualche problema alla bocca o ai denti come perdita di un dente, dolore o gonfiore, o lesioni non guarite o secrezioni, poiché questi potrebbero essere segni di osteonecrosi della mandibola/mascella.

Si rivolga al medico o al farmacista prima che le venga somministrato Bondronat.

- se è allergico a qualsiasi altro bifosfonato
- se presenta livelli elevati o bassi di vitamina D nel sangue, calcio o di qualsiasi altro minerale
- se soffre di problemi ai reni
- se soffre di problemi di cuore e il suo medico le ha raccomandato di limitare l'assunzione giornaliera di liquidi.

Casi di reazione allergica grave, a volta fatale, sono stati riportati in pazienti trattati con acido ibandronico ad uso endovenoso.

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

Bambini e adolescenti

Bondronat non deve essere utilizzato nei bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età.

Altri medicinali e Bondronat

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Questo perchè Bondronat può influire sull'azione di altri medicinali. Inoltre, altri medicinali possono avere effetti sull'azione di Bondronat.

In particolare informi il medico o il farmacista se sta assumendo un tipo di antibiotico per iniezione chiamato " aminoglicoside" come la gentamicina poichè gli aminoglicosidi e Bondronat possono entrambi ridurre la quantità di calcio nel sangue.

Gravidanza e allattamento

Non le deve essere somministrato Bondronat se è in gravidanza, se sta pianificando una gravidanza o se sta allattando.

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

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Può guidare veicoli e utilizzare macchinari poiché si può prevedere che Bondronat non abbia nessun effetto o un effetto trascurabile sulla capacità di guidare veicoli e azionare macchinari. Consulti il medico prima di guidare, usare macchinari o apparecchiature.

Bondronat contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per flaconcino, cioè è praticamente ‘senza sodio’.

3. Come è somministrato Bondronat

Somministrazione di questo medicinale

- Bondronat è di norma somministrato da un medico o dal personale medico che ha esperienza col trattamento del tumore.
- Bondronat è somministrato tramite infusione in vena.

Il medico può eseguire analisi del sangue periodiche durante il trattamento con Bondronat per verificare che le venga somministrata la giusta dose di questo medicinale.

Quanto medicinale le dovrà essere somministrato

Il medico determinerà quanto Bondronat dovrà esserle somministrato a seconda della malattia.

Se ha un cancro alla mammella che si è diffuso alle ossa, la dose raccomandata è di 1 flaconcino (6 mg) ogni 3-4 settimane, come infusione in vena di almeno 15 minuti.

Se ha elevati livelli di calcio nel sangue a causa del tumore, la dose raccomandata è di una singola somministrazione di 2 mg o 4 mg a seconda della gravità della malattia.

Il medicinale deve essere somministrato come infusione in vena di due ore. Si può considerare di ripetere la dose nel caso in cui la risposta non sia adeguata o se la malattia ricompare.

Il medico può modificare la dose o la durata dell'infusione in vena se ha problemi renali.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

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:

Rari (interessano fino a 1 su 1000 persone):

- persistente dolore agli occhi e infiammazione
- 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 non tipica.

Molto rari (interessano fino a 1 su 10.000 persone):

- dolore o ferita nella bocca o della mandibola/mascella. Questi potrebbero essere i primi segni di gravi problemi alla mandibola/mascella (necrosi, ovvero grave degenerazione e morte del tessuto osseo della mandibola/mascella)
- si rivolga al medico in caso di dolore all'orecchio, secrezioni dall'orecchio e/o infezione dell'orecchio. Questi episodi potrebbero essere segni di danno osseo all'orecchio
- prurito, gonfiore del viso, delle labbra, della lingua e della gola, con difficoltà respiratorie. Si potrebbe avere una grave reazione allergica potenzialmente pericolosa per la vita (vedere paragrafo 2)
- reazioni avverse cutanee gravi.

Non noti (la frequenza non può essere stabilita dai dati disponibili):

- attacco asmatico

Altri possibili effetti indesiderati

Comuni (interessano fino a 1 su 10 persone):

- sintomi simil-influenzali, tra cui febbre, tremori e brividi, senso di malessere, affaticamento, dolore alle ossa e muscoli e articolazioni doloranti. Questi sintomi di solito scompaiono entro un paio di ore o giorni. Si rivolga a un infermiere o a un medico se qualsiasi effetto diventa fastidioso o dura più di un paio di giorni
- aumento della temperatura corporea
- dolore allo stomaco e alla pancia, indigestione, malessere, vomito o diarrea
- bassi livelli di calcio o fosfato nel sangue
- alterazioni delle analisi del sangue come la Gamma GT o la creatinina
- un problema al ritmo cardiaco chiamato “blocco di branca”
- dolori alle ossa ai muscoli
- mal di testa, capogiri, sensazione di debolezza
- sensazione di sete, mal di gola, cambiamenti del gusto
- gonfiore alle gambe e ai piedi
- dolori articolari, artrite, o altri problemi alle articolazioni
- problemi con la ghiandola paratiroide
- ecchimosi
- infezioni
- un problema agli occhi chiamato “cataratta”
- problemi alla pelle
- problemi ai denti.

Non comuni (interessano meno di 1 su 100 persone)

- tremori o brividi
- temperatura corporea sempre troppo bassa (“ipotermia”)
- una malattia che colpisce i vasi sanguigni nel cervello chiamata “disturbo cerebrovascolare” (ictus o emorragia cerebrale)
- problemi cardiovascolari (tra cui palpitazioni, infarto, ipertensione (pressione alta) e vene varicose)
- alterazioni delle cellule del sangue (“anemia”)
- elevato livello di fosfatasi alcalina nel sangue
- accumulo di liquidi e gonfiore (“linfedema”)
- liquido nei polmoni
- problemi di stomaco come “gastroenterite” o “gastrite”
- calcoli biliari
- non essere in grado di urinare (urina), cistite (infiammazione della vescica)
- emicrania
- dolore ai nervi, radice del nervo danneggiato
- sordità
- aumento della sensibilità al suono, gusto, tatto o alterazione dell’odorato
- difficoltà a deglutire
- ulcere della bocca, labbra gonfie (“cheilite”), mugugno orale
- prurito o formicolio della pelle intorno alla bocca
- dolore pelvico, perdite, prurito o dolore alla vagina
- crescita della pelle chiamata “neoplasia benigna della pelle”
- perdita della memoria
- disturbi del sonno, ansia, instabilità emotiva, o sbalzi d’umore
- eruzione cutanea

- perdita di capelli
- lesioni o dolore al sito di iniezione
- perdita di peso
- cisti renali (sacca piena di liquido nel rene).

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, o al farmacista o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#)*. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Bondronat

- Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta dopo "Scad" o "EXP". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese
- Dopo diluizione la soluzione per infusione è stabile per 24 ore a temperatura compresa tra 2°C e 8°C (in frigorifero)
- Non usi questo medicinale se nota che la soluzione non è limpida o contiene particelle.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Bondronat

- Il principio attivo è l'acido ibandronico. Un flaconcino con 6 ml di concentrato per soluzione per infusione contiene 6 mg di acido ibandronico (come sodio monoidrato).
- Gli altri componenti sono sodio cloruro, acido acetico, sodio acetato e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Bondronat e contenuto della confezione

Bondronat è una soluzione incolore e limpida. Bondronat è fornito in confezioni contenenti 1, 5 e 10 flaconcini (flaconcino di vetro di tipo I da 6 ml con tappo di gomma bromobutilica). 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

Atnahs Pharma Netherlands B.V.
 Strawinskylaan 3127
 1077 ZX Amsterdam
 Copenhagen Towers,
 Ørestads Boulevard 108, 5.tv
 DK-2300 København S
 Danimarca
 Paesi Bassi

Produttore

Atnahs Pharma Denmark ApS
 Copenhagen Towers,
 Ørestads Boulevard 108, 5.tv
 DK-2300 København S
 Danimarca

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}

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

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari

Dosaggio: prevenzione degli eventi scheletrici in pazienti affette da cancro alla mammella e metastasi ossee

La dose raccomandata per la prevenzione degli eventi scheletrici in pazienti affette da cancro alla mammella e metastasi ossee è di 6 mg per via endovenosa ogni 3-4 settimane. La dose deve essere infusa nell'arco di almeno 15 minuti.

Pazienti con insufficienza renale

Nelle pazienti con insufficienza renale lieve (CLcr \geq 50 e $<$ 80 ml/min) non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio. Nelle pazienti con insufficienza renale moderata (CLcr \geq 30 e $<$ 50 ml/min) o insufficienza renale grave (CLcr $<$ 30 ml/min) che sono in trattamento per la prevenzione degli eventi scheletrici conseguenti a carcinoma mammario e malattia ossea metastatica, devono essere seguite le seguenti raccomandazioni per il dosaggio:

| Clearance della creatinina (ml/min) | Dosaggio | Volume di infusione ¹ e Tempo ² |
|-------------------------------------|--|---|
| \geq 50 CLcr $<$ 80 | 6 mg (6 ml di concentrato per soluzione per infusione) | 100 ml nell'arco di 15 minuti |
| \geq 30 CLcr $<$ 50 | 4 mg (4 ml di concentrato per soluzione per infusione) | 500 ml nell'arco di un'ora |
| $<$ 30 | 2 mg (2 ml di concentrato per soluzione per infusione) | 500 ml nell'arco di un'ora |

¹ Soluzione allo 0,9% di cloruro di sodio o soluzione al 5% di glucosio

² Somministrazione ogni 3-4 settimane

Il tempo di infusione di 15 minuti non è stato studiato in pazienti affette da tumore con una clearance della creatinina inferiore a 50 ml/min.

Dosaggio: trattamento dell' ipercalcemia indotta da tumore

Bondronat è generalmente somministrato in ambiente ospedaliero. Il dosaggio verrà determinato dal medico considerando i seguenti fattori.

Prima del trattamento con Bondronat il paziente deve essere adeguatamente reidratato con cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%). Dovranno essere tenuti in considerazione la gravità dell'ipercalcemia e il tipo di tumore. Nella maggior parte dei pazienti con grave ipercalcemia (calcemia corretta per i valori di albumina* \geq 3 mmol/l o \geq 12 mg/dl), 4 mg costituiscono una dose adeguata, come singola somministrazione. Nei pazienti con ipercalcemia moderata (calcemia corretta per i valori di albumina $<$ 3 mmol/l o $<$ 12 mg/dl), 2 mg costituiscono un dosaggio efficace. La dose più elevata utilizzata negli studi clinici è stata di 6 mg, ma questo dosaggio non determina un ulteriore beneficio in termini di efficacia.

* Si noti che le concentrazioni di calcio sieriche corrette per i valori di albumina sono calcolate come segue:

Calcemia [mmol/l] corretta = calcemia [mmol/l] - [0,02 \times valori di albumina (g/l)] + 0,8
per i valori di albumina

Oppure

Calcemia [mg/dl] corretta = calcemia [mg/dl] + 0,8 \times [4 - valori di albumina (g/dl)]
per i valori di albumina

Per convertire i valori di calcemia corretta per i valori di albumina da mmol/l a mg/dl, moltiplicare per 4.

Nella maggior parte dei casi un'aumentata calcemia può venire riportata a valori normali entro 7 giorni. Il tempo mediano della ricaduta (reincremento della calcemia corretta per i valori di albumina superiore a 3 mmol/l) è stato di 18-19 giorni per le dosi di 2 mg e 4 mg. Per la dose di 6 mg il tempo mediano della ricaduta è stato di 26 giorni.

Modo e via di somministrazione

Bondronat concentrato per soluzione per infusione deve essere somministrato come infusione endovenosa.

A tal proposito il contenuto del flaconcino deve essere utilizzato come segue:

- Prevenzione degli eventi scheletrici in pazienti con cancro alla mammella e metastasi ossee - aggiunto a 100 ml di soluzione isotonica di cloruro di sodio o 100 ml di una soluzione al 5% di destrosio e infuso nell'arco di almeno 15 minuti. Vedere anche il paragrafo sul dosaggio sopra riportato per le pazienti con insufficienza renale
- Trattamento dell' ipercalcemia indotta da tumore - aggiunto a 500 ml di soluzione isotonica di cloruro di sodio o 500 ml di una soluzione al 5% di destrosio e infuso nell'arco di 2 ore.

Attenzione:

Onde evitare eventuali incompatibilità, Bondronat concentrato per soluzione per infusione deve essere diluito solo con una soluzione isotonica di cloruro di sodio o una soluzione al 5% di destrosio. Soluzioni contenenti calcio non devono essere miscelate con Bondronat concentrato per soluzione per infusione.

Le soluzioni diluite sono per dose singola. Le soluzioni devono essere usate solo se si presentano limpide e prive di particelle.

Si raccomanda di usare immediatamente il prodotto una volta diluito (vedere punto 5 di questo foglio illustrativo "Come conservare Bondronat").

Bondronat concentrato per soluzione per infusione deve essere somministrato mediante infusione endovenosa. Occorre assicurarsi di non somministrare Bondronat concentrato per soluzione per infusione per via endoarteriosa o paravenosa, poiché tale eventualità potrebbe determinare danni tissutali.

Frequenza della somministrazione

Per il trattamento dell' ipercalcemia indotta da tumore, Bondronat concentrato per soluzione per infusione va somministrato generalmente come infusione singola.

Per la prevenzione degli eventi scheletrici in pazienti affette da cancro alla mammella e metastasi ossee, l'infusione di Bondronat è ripetuta ogni 3-4 settimane.

Durata del trattamento

Un numero limitato di pazienti (50 pazienti) ha ricevuto una seconda infusione per ipercalcemia. Sono possibili trattamenti ripetuti in caso di ipercalcemia ricorrente o per insufficiente efficacia.

Per le pazienti affette da cancro alla mammella e metastasi ossee, l'infusione di Bondronat deve essere somministrata ogni 3-4 settimane. Nel corso degli studi clinici, la terapia è stata proseguita fino a 96 settimane.

Sovradosaggio

Fino ad ora non si è venuti a conoscenza di casi di intossicazione acuta con Bondronat concentrato per soluzione per infusione. Poichè, durante gli studi preclinici, in caso di dosaggio elevato, sia i reni che il fegato sono risultati essere organi bersaglio della tossicità, devono essere controllate la funzionalità renale e quella epatica.

Ipocalcemie rilevanti dal punto di vista clinico (livelli serici molto bassi di calcio) devono essere corrette tramite la somministrazione endovenosa di gluconato di calcio.