

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Bondronat 2 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă.

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon a 2 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă conține acid ibandronic 2 mg (sub formă de sare de sodiu monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă.  
Soluție limpede, incoloră.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Bondronat este indicat la pacienții adulți pentru

- Prevenția evenimentelor osoase (fracturi patologice, complicații osoase care necesită radioterapie sau intervenții chirurgicale) la pacienții cu cancer de sân și metastaze osoase
- Tratamentul hipercalcemiei induse de tumori cu sau fără metastaze osoase

### 4.2 Doze și mod de administrare

Pacienților tratați cu Bondronat trebuie să li se furnizeze prospectul și cardul pentru pacient.

Tratamentul cu Bondronat trebuie inițiat numai de medici specializați în tratamentul cancerului.

#### Doze

#### Prevenția evenimentelor osoase la pacienții cu cancer de sân și metastaze osoase

La pacienții cu cancer de sân și metastaze osoase, doza recomandată pentru prevenția evenimentelor osoase este de 6 mg, administrate intravenos la intervale de 3-4 săptămâni. Această doză trebuie administrată perfuzabil într-un interval de cel puțin 15 minute.

O durată mai scurtă (adică 15 min) de administrare a perfuziei trebuie utilizată numai la pacienții cu funcție renală normală sau insuficiență renală ușoară. Nu există date disponibile pentru o durată de administrare a perfuziei mai scurtă la pacienții cu clearance-ul creatininei sub 50 ml/min. Medicii trebuie să consulte secțiunea *Pacienți cu insuficiență renală* (vezi pct. 4.2) pentru recomandările privind dozele și modul de administrare la acest grup de pacienți.

#### Tratamentul hipercalcemiei induse de tumori

Înainte de tratamentul cu Bondronat, pacientul trebuie rehidratat adecvat cu 9 mg/ml (0,9%) soluție de clorură de sodiu. Trebuie avute în vedere severitatea hipercalcemiei, precum și tipul de tumoră. În general, pacienții cu metastaze osoase osteolitice necesită doze mai mici față de pacienții cu hipercalcemie de tip umoral. La majoritatea pacienților cu hipercalcemie severă (calcemia corectată cu albumină\*  $\geq 3$  mmol/l sau  $\geq 12$  mg/dl), doza unică adecvată este de 4 mg. La pacienții cu hipercalcemie moderată (calcemia corectată cu albumină\*  $< 3$  mmol/l sau  $< 12$  mg/dl), doza eficace

este de 2 mg. Cea mai mare doză utilizată în studiile clinice a fost de 6 mg, dar această doză nu a adus niciun beneficiu suplimentar în ceea ce privește eficacitatea.

\*Rețineți, calcemia corectată cu albumină este calculată după cum urmează:

$$\text{Calcemia corectată cu albumină (mmol/l)} = \text{calcemia (mmol/l)} - [0,02 \times \text{albumină (g/l)}] + 0,8$$

**Sau**

$$\text{Calcemia corectată cu albumină (mg/dl)} = \text{calcemia (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{albumină (g/dl)}]$$

Pentru a converti calcemia corectată cu albumină din mmol/l la mg/dl, se înmulțește cu 4.

În majoritatea cazurilor, o calcemie crescută poate fi redusă la valorile normale în decurs de 7 zile. Pentru dozele de 2 mg și 4 mg, timpul median de recădere (creșterea din nou a calcemiei corectate cu albumină peste 3 mmol/l) a fost de 18-19 zile. Pentru doza de 6 mg, timpul median de recădere a fost de 26 zile.

La un număr limitat de pacienți (50 pacienți) s-a administrat o a doua perfuzie pentru hipercalcemie. În cazul hipercalcemiei recurente sau a eficacității insuficiente, trebuie luată în considerare repetarea tratamentului.

Bondronat concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie administrat în perfuzie intravenoasă, într-un interval de 2 ore.

#### Grupe speciale de pacienți

##### Pacienți cu insuficiență hepatică

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

##### Pacienți cu insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară ( $Cl_{cr} \geq 50$  și  $< 80$  ml/min). La pacienții cu cancer de sân și metastaze osoase tratați pentru prevenția evenimentelor osoase, având insuficiență renală moderată ( $Cl_{cr} \geq 30$  și  $< 50$  ml/min) sau insuficiență renală severă ( $Cl_{cr} < 30$  ml/min) trebuie să fie respectate următoarele recomandări de dozare (vezi pct. 5.2):

Clearance-ul creatininei (ml/min)	Doză	Volumul perfuziei <sup>1</sup> și timpul de perfuzare <sup>2</sup>
$\geq 50$ $Cl_{cr} < 80$	6 mg (6 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă)	100 ml în decurs de 15 minute
$\geq 30$ $Cl_{cr} < 50$	4 mg (4 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă)	500 ml în decurs de 1 oră
$< 30$	2 mg (2 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă)	500 ml în decurs de 1 oră

<sup>1</sup> Soluție de clorură de sodiu 0,9% sau soluție de glucoză 5%

<sup>2</sup> Administrare la fiecare 3 până la 4 săptămâni

O durată de administrare a perfuziei de 15 minute nu a fost studiată la pacienții cu cancer cu  $Cl_{cr} < 50$  ml/min.

##### Pacienți vârstnici (> 65 ani)

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

##### Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Bondronat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu există date disponibile (vezi pct. 5.1 și pct. 5.2).

## Mod de administrare

Medicamentul este destinat administrării intravenoase.

Conținutul flaconului trebuie utilizat după cum urmează:

- Prevenția evenimentelor osoase – adăugat la 100 ml soluție izotonă de clorură de sodiu sau la 100 ml soluție de glucoză 5% și administrat perfuzabil în decurs de cel puțin 15 minute. Vezi, de asemenea, punctul de mai sus privind dozele la pacienții cu insuficiență renală.
- Tratamentul hipercalcemiei induse de tumori – adăugat la 500 ml soluție izotonă de clorură de sodiu sau la 500 ml soluție de glucoză 5% și administrat perfuzabil în decurs de 2 ore

Medicament destinat pentru o singură utilizare. Trebuie utilizate numai soluții limpezi, fără particule. Bondronat concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie administrat în perfuzie intravenoasă. Este necesară prudență pentru ca Bondronat concentrat pentru soluție perfuzabilă să nu se administreze pe cale intraarterială sau paravenoasă, deoarece aceasta poate determina apariția de leziuni tisulare.

### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1
- Hipocalcemie

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Pacienți cu tulburări ale metabolismului osos și mineral

Înainte de inițierea administrării Bondronat pentru tratamentul metastazelor osoase, hipocalcemia sau alte tulburări ale metabolismului osos și mineral trebuie tratate eficace.

La toți pacienții este important aportul adecvat de calciu și vitamina D. În cazul în care aportul din dietă este inadecvat, pacienților trebuie să li se administreze suplimente cu calciu și/sau vitamina D.

#### Reacție anafilactică/șoc anafilactic

La pacienții cărora li s-a administrat acid ibandronic intravenos, au fost raportate cazuri de reacție anafilactică/șoc anafilactic, incluzând evenimente letale.

Atunci când Bondronat este administrat pe cale intravenoasă, este necesar ca supravegherea medicală și măsurile de monitorizare adecvate să fie ușor accesibile. Dacă apar reacții anafilactice sau orice alte reacții severe de hipersensibilitate/reacții alergice, administrarea trebuie întreruptă imediat și inițiat tratamentul adecvat.

#### Osteonecroză de maxilar

Osteonecroza de maxilar (OM) a fost raportată foarte rar în perioada ulterioară punerii pe piață la pacienții cărora li s-a administrat Bondronat pentru indicațiile terapeutice oncologice (vezi pct. 4.8).

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

La pacienții cu factori de risc concomitenți, se recomandă efectuarea unei examinări stomatologice adecvate cu rol preventiv și o evaluare a raportului beneficiu-risc înainte de începerea tratamentului cu Bondronat.

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

- Potența medicamentului care inhibă resorbția osoasă (un risc mai mare în cazul substanțelor cu potență ridicată), calea de administrare (un risc mai mare în cazul administrării parenterale) și doza administrată cumulată de medicament care inhibă resorbția osoasă.
- Neoplasm, condiții de comorbiditate (de exemplu, anemie, coagulopatii, infecție), fumat.
- Terapii concomitente: corticosteroizi, chimioterapie, inhibitori ai angiogenezei, radioterapie la nivelul capului și gâtului.

- Igienă orală necorespunzătoare, boală periodontală, proteze dentare montate necorespunzător, antecedente de afecțiuni la nivelul dinților, proceduri stomatologice invazive, precum extracțiile dentare

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

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

#### Osteonecroza canalului auditiv extern

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

#### Fracturi femurale atipice

În timpul tratamentului cu bifosfonați au fost raportate fracturi atipice subtrohanterice și de diafiză femurală, în special la pacienții care urmează un tratament pe termen lung pentru osteoporoză. Aceste fracturi transversale sau oblice scurte pot apărea oriunde de-a lungul femurului, imediat de sub trohanterul mic până imediat deasupra platoului supracondilar. Aceste fracturi apar în urma unui traumatism minor sau în absența unui traumatism, iar unii pacienți prezintă durere la nivelul coapsei sau la nivel inghinal, asociată adesea cu aspecte imagistice de fracturi de stres, prezente cu săptămâni până la luni de zile înainte de apariția unei fracturi femurale complete. Fracturile sunt adesea bilaterale; de aceea, la pacienții tratați cu bifosfonați la care s-a confirmat apariția unei fracturi de diafiză femurală, trebuie examinat femurul contralateral. A fost raportată, de asemenea, vindecarea insuficientă a acestor fracturi.

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

În timpul tratamentului cu bifosfonați, pacienții trebuie sfătuiți să raporteze orice durere la nivelul coapsei, șoldului sau la nivel inghinal, iar orice pacient care prezintă astfel de simptome trebuie evaluat pentru o fractură femurală incompletă.

#### Pacienți cu insuficiență renală

În cazul tratamentului pe termen lung cu Bondronat, studiile clinice nu au evidențiat o deteriorare a funcției renale. Cu toate acestea, la pacienții tratați cu Bondronat, în funcție de evaluarea clinică individuală a fiecărui pacient, se recomandă ca funcția renală, calcemia, fosfatemia și magneziemia să fie monitorizate (vezi pct. 4.2).

#### Pacienți cu insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică severă, având în vedere că nu sunt disponibile date clinice, nu se pot face recomandări de dozaj (vezi pct. 4.2).

#### Pacienți cu insuficiență cardiacă

La pacienții cu risc de insuficiență cardiacă, trebuie evitată hiperhidratarea.

#### Pacienții cu hipersensibilitate cunoscută la alți bifosfonați

La pacienții cu hipersensibilitate cunoscută la alți bifosfonați, este indicată precauție.

#### Excipienți cu efect cunoscut

Bondronat practic „nu conține sodiu”.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

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

În cazul administrării concomitente a bifosfonaților cu aminoglicozide se recomandă prudență, deoarece ambele substanțe pot să scadă concentrația plasmatică a calciului pentru perioade prelungite. De asemenea, trebuie acordată atenție posibilei existențe concomitente a hipomagneziemiei.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea acidului ibandronic la femeile gravide. Studiile la șobolani au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. De aceea, Bondronat nu trebuie utilizat în timpul sarcinii.

#### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă acidul ibandronic se excretează în laptele uman. După administrarea intravenoasă, studiile la femelele de șobolan care alăptează au demonstrat prezența unor concentrații mici de acid ibandronic în lapte. Bondronat nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

#### Fertilitatea

Nu există date referitoare la efectele acidului ibandronic la oameni. În studiile asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani prin administrarea pe cale orală, acidul ibandronic scade fertilitatea. În studiile efectuate la șobolani prin administrarea pe calea intravenoasă, acidul ibandronic scade fertilitatea la doze zilnice mari (vezi pct. 5.3).

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Ținând cont de profilul farmacocinetic și farmacodinamic și de reacțiile adverse raportate, este de așteptat ca Bondronat să nu aibă nicio influență sau să aibă o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Sumarul profilului de siguranță

Cele mai grave reacții adverse raportate sunt reacția anafilactică/șocul anafilactic, fracturile femurale atipice, osteonecroza de maxilar și inflamația oculară (vezi paragraful „Descrierea anumitor reacții adverse” și pct. 4.4).

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

În cazul prevenției evenimentelor osoase la pacienți cu neoplasm mamar și metastaze osoase, tratamentul este asociat cel mai frecvent cu astenie, urmată de creșterea temperaturii corpului și cefalee.

### Tabelul reacțiilor adverse

În tabelul 1 sunt enumerate reacțiile adverse din studiile clinice pivot de fază III (Tratamentul hipercalcemiei induse de tumori: 311 de pacienți tratați cu Bondronat 2 mg sau 4 mg; Prevenția evenimentelor osoase la pacienți cu neoplasm mamar și metastaze osoase: 152 de pacienți tratați cu Bondronat 6 mg) și din experiența ulterioară punerii pe piață.

Reacțiile adverse sunt prezentate în conformitate cu categoriile de frecvență și clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe. Categoriile de frecvență sunt definite conform următoarei convenții: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (nu se poate estima din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

**Tabelul 1 Reacții adverse raportate în urma administrării intravenoase a Bondronat**

<b>Aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvente</b>	<b>Mai puțin frecvente</b>	<b>Rare</b>	<b>Foarte rare</b>	<b>Cu frecvență necunoscută</b>
<b>Infecții și infestări</b>	Infecții	Cistită, vaginită, candidoză orală			
<b>Tumori benigne, maligne și nespecificate</b>		Neoplasm cutanat benign			
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>		Anemie, discrazii sanguine			
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>				Reacții de hipersensibilitate†, bronhospasm†, angioedem†, reacție anafilactică/șoc anafilactic†**	Agravare a astmului bronșic
<b>Tulburări endocrine</b>	Tulburări paratiroidiene				
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	Hipocalcemie**	Hipofosfatemie			
<b>Tulburări psihice</b>		Tulburări de somn, anxietate, labilitate emoțională			
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	Cefalee, amețeli, disgeuzie (pervertirea gustului)	Tulburări cerebrovasculare, leziuni ale rădăcinilor nervoase, amnezie, migrenă, nevralgie, hipertonie, hiperestezie, parestezii circumorale, parosmie			

<b>Aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvente</b>	<b>Mai puțin frecvente</b>	<b>Rare</b>	<b>Foarte rare</b>	<b>Cu frecvență necunoscută</b>
<b>Tulburări oculare</b>	Cataractă		Inflamație oculară†**		
<b>Tulburări acustice și vestibulare</b>		Surditate			
<b>Tulburări cardiace</b>	Bloc de ramură	Ischemie miocardică, tulburări cardiovasculare, palpitații			
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	Faringită	Edem pulmonar, stridor			
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	Diaree, vărsături, dispepsie, dureri gastro-intestinale, afecțiuni dentare	Gastroenterită, gastrită, ulcerații la nivelul cavității bucale, disfagie, cheilită			
<b>Tulburări hepatobiliare</b>		Colelitiază			
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	Afecțiuni cutanate, echimoze	Erupție cutanată tranzitorie, alopecie		Sindrom Stevens-Johnson†, eritem polimorf†, dermatită buloasă†	
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	Osteoartrită, mialgii, artralгии, tulburări articulare, dureri osoase		Fracturi subtrohanteriene și fracturi atipice de diafiză femurală†	Osteonecroză de maxilar†** Osteonecroza canalului auditiv extern (reacții adverse specifice clasei bifosfonaților)†	
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>		Retenție urinară, chist renal			
<b>Tulburări ale aparatului genital și ale sânelui</b>		Durere pelvină			
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	Pirexie, afecțiuni asemănătoare gripei**, edeme periferice, astenie, sete	Hipotermie			



Aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
<b>Investigații diagnostice</b>	Valori crescute ale gamma-GT, valori crescute ale creatininei	Valori crescute ale fosfatazei alcaline sanguine, scădere ponderală			
<b>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</b>		Leziune, durere la nivelul locului de injectare			

\*\* Vezi informațiile suplimentare de mai jos

†Identificate în experiența ulterioară punerii pe piață.

#### Descrierea anumitor reacții adverse

##### Hipocalcemie

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

##### Afecțiune asemănătoare gripei

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

##### Osteonecroză de maxilar

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

##### Inflamație oculară

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

##### Reacție anafilactică/șoc anafilactic

La pacienții cărora li s-a administrat acid ibandronic intravenos, au fost raportate cazuri de reacție anafilactică/șoc anafilactic, incluzând evenimente letale.

#### **Raportarea reacțiilor adverse suspectate**

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

#### **4.9 Supradozaj**

Până în prezent, nu există experiență în cazuri de intoxicație acută cu Bondronat concentrat pentru soluție perfuzabilă. Funcțiile renală și hepatică trebuie monitorizate, deoarece atât rinichii cât și ficatul au fost evidențiate ca organe țintă pentru toxicitate în studiile preclinice cu doze mari. Hipocalcemia relevantă clinic trebuie corectată prin administrarea intravenoasă a gluconatului de calciu.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente pentru tratamentul afecțiunilor osoase, bifosfonați, codul ATC: M05BA06.

Acidul ibandronic aparține grupului de compuși bifosfonați care acționează specific asupra osului. Acțiunea lor selectivă asupra țesutului osos se bazează pe afinitatea mare a bifosfonaților pentru masa minerală osoasă. Bifosfonații acționează prin inhibarea activității osteoclastelor, deși mecanismul exact nu este clar încă.

*In vivo*, acidul ibandronic previne distrucția osoasă indusă experimental prin întreruperea funcției gonadale, retinoizi, tumori sau extracte tumorale. Inhibiția resorbției osoase endogene a fost, de asemenea, documentată prin studii cinetice cu <sup>45</sup>Ca și prin eliberarea de tetraciclină radioactivă încorporată anterior în os.

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

Resorbția osoasă datorată afecțiunii maligne se caracterizează prin resorbție osoasă excesivă, care nu este echilibrată de sinteză osoasă corespunzătoare. Acidul ibandronic inhibă selectiv activitatea osteoclastelor, reducând resorbția osoasă și, astfel, reducând complicațiile de la nivel osos ale afecțiunii maligne.

#### Studii clinice în tratamentul hipercalcemiei induse de tumori

Studiile clinice asupra hipercalcemiei de cauză malignă au demonstrat că efectul inhibitor al acidului ibandronic asupra osteolizei induse tumoral și specific asupra hipercalcemiei induse de tumori se caracterizează prin scăderea calcemiei și excreție urinară de calciu.

La dozele recomandate pentru tratament, în studiile clinice pentru pacienții cu valoarea inițială a calcemiei corectate cu albumină  $\geq 3,0$  mmol/l după rehidratare adecvată, au fost obținute următoarele rate de răspuns cu intervalele de încredere corespunzătoare.

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

Pentru acești pacienți și aceste doze, timpul median până la atingerea valorilor normale ale calcemiei a fost de 4 până la 7 zile. Timpul median până la recădere (revenirea la calcemia corectată cu albumină de peste 3,0 mmol/l) a fost de 18 până la 26 zile.

#### Studii clinice în prevenția evenimentelor osoase la pacienții cu cancer de sân și metastaze osoase

La pacienții cu cancer de sân și metastaze osoase, studiile clinice au arătat că există un efect inhibitor dependent de doză asupra osteolizei osoase, exprimată prin markeri ai resorbției osoase, și un efect dependent de doză asupra evenimentelor osoase.

La pacientele cu cancer de sân și metastaze osoase, prevenția evenimentelor osoase cu Bondronat 6 mg administrat intravenos a fost evaluată într-un studiu randomizat placebo-controlat de fază III cu durată de 96 săptămâni. Pacientele cu cancer de sân și metastaze osoase confirmate radiologic au fost randomizate pentru a li se administra placebo (158 paciente) sau 6 mg Bondronat (154 paciente). Rezultatele acestui studiu sunt prezentate mai jos.

### Obiectivele principale de eficacitate

Obiectivul principal al studiului a fost rata perioadei de morbiditate osoasă (RPMO). Acesta a fost un obiectiv complex, care a avut ca subcomponente următoarele evenimente osoase asociate (EOA):

- radioterapie osoasă pentru tratamentul fracturilor/fracturilor iminente
- intervenție chirurgicală osoasă pentru tratamentul fracturilor
- fracturi vertebrale
- fracturi nevertebrale

Analiza RPMO a fost ajustată în funcție de timp și s-a considerat că unul sau mai multe evenimente apărute într-o perioadă unică de 12 săptămâni pot fi potențial legate. De aceea, evenimente multiple au fost luate în considerare o singură dată în scop de analiză. Datele din acest studiu demonstrează un avantaj semnificativ pentru Bondronat 6 mg intravenos față de placebo în reducerea EOA măsurate de RPMO ajustată în funcție de timp ( $p=0,004$ ). De asemenea, numărul EOA a fost semnificativ redus cu Bondronat 6 mg și a existat o reducere cu 40% a riscului EOA față de placebo (risc relativ 0,6,  $p=0,003$ ). Rezultatele cu privire la eficacitate sunt prezentate pe scurt în Tabelul 2.

**Tabelul 2 Rezultate cu privire la eficacitate (Paciente cu cancer de sân cu metastaze osoase)**

	Toate evenimentele osoase asociate (EOA)		
	Placebo n=158	Bondronat 6 mg n=154	valoarea p
RPMO (per pacient an)	1,48	1,19	$p=0,004$
Numărul de evenimente (per pacient)	3,64	2,65	$p=0,025$
Risc relativ de EOA	-	0,60	$p=0,003$

### Obiective secundare de eficacitate

S-a demonstrat o creștere semnificativă statistic a scorului durerii osoase pentru Bondronat 6 mg intravenos comparativ cu placebo. Reducerea durerii a fost marcat sub valoarea inițială, în mod constant, pe parcursul întregului studiu și a fost însoțită de reducerea semnificativă a utilizării analgezicelor. La pacienții tratați cu Bondronat, deteriorarea calității vieții a fost semnificativ mai mică, comparativ cu placebo. O prezentare sub formă de tabel a acestor rezultate de eficacitate secundare este realizată în Tabelul 3.

**Tabelul 3 Rezultate de eficacitate secundare (Paciente cu cancer de sân cu metastaze osoase)**

	Placebo n=158	Bondronat 6 mg n=154	valoarea p
Dureri osoase*	0,21	-0,28	$p<0,001$
Utilizare de analgezice*	0,90	0,51	$p=0,083$
Calitatea vieții*	-45,4	-10,3	$p=0,004$

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

La pacienții tratați cu Bondronat, s-a înregistrat o scădere marcată a markerilor urinari ai resorbției osoase (piridinolina și deoxipiridinolina), care a fost semnificativă statistic comparativ cu placebo.

Siguranța administrării Bondronat sub formă de perfuzie cu durata de 1 oră sau cu durata de 15 minute a fost comparată într-un studiu efectuat la 130 pacienți cu cancer de sân metastazat. Nu a fost

observată nicio diferență privind indicatorii funcției renale. Profilul general al evenimentelor adverse pentru acidul ibandronic după perfuzia cu durata de 15 minute a fost similar cu profilul de siguranță cunoscut pentru durate de administrare a perfuziei mai mari și nu au fost identificate noi aspecte privind siguranța administrării asociate cu o durată a perfuziei de 15 minute.

O durată de administrare a perfuziei de 15 minute nu a fost studiată la pacienții cu cancer cu  $Cl_{cr} < 50$  ml/min

*Copii și adolescenți (vezi pct. 4.2 și pct. 5.2)*

Siguranța și eficacitatea Bondronat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu există date disponibile.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

După o perfuzie de 2 ore cu 2, 4 și 6 mg acid ibandronic, parametrii farmacocinetici sunt proporționali cu doza.

### *Distribuție*

După expunerea sistemică inițială, acidul ibandronic se leagă rapid de os sau este excretat în urină. La om, volumul aparent de distribuție terminal este de cel puțin 90 l și proporția din doza care ajunge la os este estimată a fi 40-50% din doza circulantă. La concentrațiile terapeutice, legarea de proteinele plasmatică umane este de aproximativ 87% și, astfel, interacțiunile cu alte medicamente datorate îndepărtării de pe situsurile de legare sunt puțin probabile.

### *Biotransformare*

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

### *Eliminare*

Intervalul timpilor de înjumătățire aparenti determinați este larg și dependent de doză și de sensibilitatea analizei, dar timpul de înjumătățire aparent terminal este, în general, cuprins în intervalul 10 – 60 ore. Cu toate acestea, după administrarea intravenoasă sau orală, concentrațiile plasmatică inițiale scad repede, atingând 10% din valorile maxime în 3, respectiv 8 ore. La pacienții cu metastaze osoase, în cazul în care acidul ibandronic a fost administrat intravenos o dată la 4 săptămâni timp de 48 săptămâni, nu s-a observat acumulare sistemică.

Clearance-ul total al acidului ibandronic este mic, cu valorile medii în intervalul 84-160 ml/minut. Clearance-ul renal (aproximativ 60 ml/min la femeile sănătoase în perioada post-menopauză) reprezintă 50-60% din clearance-ul total și este în legătură cu clearance-ul creatininei. Diferența dintre clearance-ul aparent total și cel renal se consideră a reflecta preluarea de către os.

Mecanismul de secreție a eliminării renale nu pare să includă sisteme de transport cunoscute, acide sau bazice, implicate în excreția altor substanțe active. În plus, acidul ibandronic nu inhibă cele mai importante izoenzime hepatice ale citocromului P450 și nu este inductor enzimatic al citocromului P450 la șobolani.

### Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

#### *Sex*

La femei și bărbați, biodisponibilitatea și farmacocinetica acidului ibandronic sunt similare.

#### *Rasa*

Nu există dovezi de diferențe interetnice semnificative clinic între asiatici și caucazieni în ceea ce privește distribuția acidului ibandronic. Există doar foarte puține date disponibile cu privire la pacienții de origine africană.

#### *Pacienți cu insuficiență renală*

La pacienții cu diferite grade de insuficiență renală, expunerea pacienților la acid ibandronic este corelată cu clearance-ul creatininei ( $Cl_{cr}$ ). La subiecții cu insuficiență renală severă (valoarea medie estimată  $Cl_{cr} = 21,2$  ml/min),  $ASC_{0-24h}$  medie ajustată la doză a crescut cu 110% comparativ cu cea de la voluntarii sănătoși. În studiul clinic farmacologic WP18551, după o singură doză de 6 mg administrată intravenos (perfuzie cu durata de 15 minute),  $ASC_{0-24}$  medie a crescut cu 14%, respectiv cu 86%, la subiecții cu insuficiență renală ușoară (valoarea medie estimată  $Cl_{cr}=68,1$  ml/min) și moderată (valoarea medie estimată  $Cl_{cr}=41,2$  ml/min), comparativ cu voluntarii sănătoși (valoarea medie estimată  $Cl_{cr}=120$  ml/min).  $C_{max}$  medie nu a crescut la pacienții cu insuficiență renală ușoară și a crescut cu 12% la pacienții cu insuficiență renală moderată. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară ( $Cl_{cr} \geq 50$  și  $< 80$  ml/min). La pacienții cu cancer de sân și metastaze osoase tratați pentru prevenția evenimentelor osoase, având insuficiență renală moderată ( $Cl_{cr} \geq 30$  și  $< 50$  ml/min) sau insuficiență renală severă ( $Cl_{cr} < 30$  ml/min) este recomandată o ajustare a dozei (vezi pct. 4.2).

#### *Pacienți cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2)*

La pacienții cu insuficiență hepatică, nu există date farmacocinetice cu privire la acidul ibandronic. Ficatul nu are un rol semnificativ în clearance-ul acidului ibandronic, deoarece acesta nu este metabolizat, dar este eliminat prin excreție renală și prin preluare de către os. De aceea, la pacienții cu insuficiență hepatică, nu este necesară ajustarea dozelor. În plus, deoarece acidul ibandronic se leagă de proteine în proporție de aproximativ 87% la concentrațiile terapeutice, hipoproteinemia din bolile hepatice severe este puțin probabil să determine creșterea semnificativă clinic a concentrațiilor plasmatiche libere.

#### *Pacienți vârstnici (vezi pct. 4.2)*

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

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

La pacienții cu vârste sub 18 ani, nu există date privind utilizarea Bondronat.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

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

#### *Mutagenitate/carcinogenitate:*

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

#### *Toxicitate asupra funcției de reproducere:*

La șobolani și iepurii la care s-a administrat tratament intravenos, nu s-a observat niciun efect teratogen sau de toxicitate directă asupra fătului la acidul ibandronic.

În studiile asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani prin administrarea pe cale orală, efectele asupra fertilității au constat în creșterea pierderilor în perioada de preimplantare la doze de 1 mg/kg și zi și mai mari. În studiile asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani prin administrarea pe calea intravenoasă, acidul ibandronic scade numărul de spermatozoizi la doze de 0,3 și 1 mg/kg și zi și scade fertilitatea la masculi la doze de 1 mg/kg și zi și la femeii la doze de 1,2 mg/kg și zi. În studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere la șobolani, reacțiile adverse ale acidului ibandronic au fost cele așteptate de la această clasă de medicamente (bifosonați). Acestea includ scădere a numărului de locuri de implantare, interferența cu nașterea naturală (distocie), creșterea malformațiilor viscerale (sindromul ureterului renal pelvin) și anomalii dentare la generația F1 de șobolani.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Clorură de sodiu  
Acid acetic (99%)  
Acetat de sodiu  
Apă pentru preparate injectabile

### **6.2 Incompatibilități**

Pentru a evita incompatibilitățile potențiale, Bondronat concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie diluat doar cu soluție izotonă de clorură de sodiu sau cu soluție de glucoză 5%.

Bondronat nu trebuie amestecat cu soluții care conțin calciu.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

5 ani  
După reconstituire: 24 ore

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare înainte de reconstituire.  
După reconstituire: a se păstra la frigider (2°C - 8°C).

Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie utilizat imediat. Dacă nu se utilizează imediat, timpul de păstrare al produsului în uz și condițiile înainte de utilizare reprezintă responsabilitatea utilizatorului și, de regulă, nu trebuie să depășească 24 ore la 2°C până la 8°C, cu excepția cazului în care reconstituirea s-a realizat în condiții aseptice controlate și validate.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Bondronat este disponibil în cutii care conțin 1 flacon (flacon din sticlă tip I a 2 ml, cu dop din cauciuc bromobutilic).

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.  
Trebuie redusă la minimum eliminarea produselor farmaceutice neutilizate în mediu.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/96/012/004

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări : 25 iunie 1996

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 25 iunie 2006

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Bondronat 50 mg comprimate filmate.

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține acid ibandronic 50 mg (sub formă de sare de sodiu monohidrat).

Excipienți cu efect cunoscut:

Conține lactoză 88,1 mg (sub formă de lactoză monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate.

Comprimate filmate de culoare albă până la aproape albă, de forma alungită, gravate cu „L2” pe o față și cu „IT” pe cealaltă față.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Bondronat este indicat la pacienții adulți pentru prevenția evenimentelor osoase (fracturi patologice, complicații osoase care necesită radioterapie sau intervenții chirurgicale) la pacienții cu cancer de sân și metastaze osoase.

### 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Bondronat trebuie inițiat numai de medici specializați în tratamentul cancerului.

#### Doze

Doza recomandată este de un comprimat filmat a 50 mg pe zi.

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Pacienți cu insuficiență hepatică*

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

##### *Pacienți cu insuficiență renală*

La pacienții cu insuficiență renală ușoară ( $Cl_{cr} \geq 50$  și  $< 80$  ml/min), nu este necesară ajustarea dozelor.

Pentru pacienții cu insuficiență renală moderată ( $Cl_{cr} \geq 30$  și  $< 50$  ml/min) este recomandată o ajustare a dozării la un comprimat filmat de 50 mg, administrat o dată la două zile (vezi pct. 5.2).

Pentru pacienții cu insuficiență renală severă ( $Cl_{cr} < 30$  ml/min), doza recomandată este de un comprimat filmat de 50 mg o dată pe săptămână. Vezi instrucțiunile de dozaj de mai sus.

##### *Pacienți vârstnici ( > 65 ani)*

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

##### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea Bondronat la copiii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu există date disponibile (vezi pct. 5.1 și 5.2).



## Mod de administrare

Pentru administrare orală.

Comprimatele de Bondronat trebuie utilizate după un repaus alimentar nocturn (de cel puțin 6 ore) și înainte de prima masă a zilei. De asemenea, medicamentele și suplimentele (inclusiv calciu) trebuie evitate înainte de a administra comprimatele Bondronat. Repausul alimentar trebuie continuat timp de cel puțin încă 30 minute după administrarea comprimatului. Apa poate fi consumată oricând în timpul tratamentului cu Bondronat (vezi pct. 4.5). Nu trebuie utilizată apa cu o concentrație ridicată de calciu. În cazul în care există suspiciuni privind prezența unei concentrații ridicate de calciu în apa de la robinet (apă dură), se recomandă să se utilizeze apă îmbuteliată, cu un conținut scăzut de minerale.

- Comprimatele trebuie înghițite întregi cu un pahar plin cu apă (180 până la 240 ml), timp în care pacientul trebuie să stea în poziție verticală, așezat sau în picioare.
- În următoarele 60 minute după ce s-a administrat Bondronat, pacientul nu trebuie să se așeze în clinostatism.
- Pacientul nu trebuie să lase comprimatul să se dizolve în cavitatea bucală, să îl mestece sau să îl sfărâme, datorită potențialelor ulceratii orofaringiene.
- Apa este singura băutură cu care poate fi administrat Bondronat.

### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la acidul ibandronic sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1
- Hipocalcemie
- Anomalii ale esofagului care întârzie golirea esofagiană, cum sunt strictura sau acalazia
- Imposibilitatea de a sta în șezut sau în ortostatism timp de cel puțin 60 minute

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Pacienți cu tulburări ale metabolismului osos și mineral

Înainte de începerea terapiei cu Bondronat, hipocalcemia sau alte tulburări ale metabolismului osos și mineral trebuie tratate eficient. La toți pacienții este important aportul adecvat de calciu și vitamina D. În cazul în care aportul din dietă este inadecvat, pacienților trebuie să li se administreze suplimente cu calciu și/sau vitamina D.

#### Iritația gastro-intestinală

Bifosfonații administrați oral pot determina iritația locală a mucoasei tractului gastro-intestinal superior. Datorită acestor efecte iritante posibile și a potențialului de agravare a bolii existente, administrarea Bondronat trebuie făcută cu precauție la paciențele cu probleme active la nivel gastro-intestinal superior (de exemplu cunoscutul esofag Barrett, disfagia, alte boli esofagiene, gastrita, duodenita sau ulcere).

La paciențele tratate cu bifosfonați pe cale orală au fost raportate reacții adverse cum sunt esofagită, ulcere esofagiene și eroziuni esofagiene, în unele cazuri severe și necesitând spitalizare, rareori fiind însoțite de sângerare sau urmate de strictură esofagiană sau perforație. Riscul reacțiilor adverse esofagiene severe pare a fi mai mare la paciențele care nu respectă instrucțiunile de dozare și/sau care continuă să ia bifosfonați pe cale orală după apariția simptomelor sugestive pentru iritația esofagiană. Paciențele trebuie să acorde o atenție deosebită și să fie în măsură să respecte instrucțiunile de dozare (vezi pct. 4.2)

Medicii trebuie să fie atenți la orice semne sau simptome care semnalează o posibilă reacție esofagiană și paciențele trebuie să fie instruite să întrerupă administrarea de Bondronat și să solicite consult medical în cazul în care dezvoltă disfagie, odinofagie, durere retrosternală sau pirozis nou apărut sau agravarea pirozisului preexistent.

În timp ce în studiile clinice controlate nu a fost observat un risc crescut la administrarea pe cale orală de bifosfonați, au existat raportări după punerea pe piață de ulcere gastrice și duodenale, unele severe și cu complicații.

#### Acidul acetilsalicilic și AINS

Deoarece acidul acetilsalicilic, medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) și bifosfonații sunt asociați cu apariția iritației gastro-intestinale, trebuie luate măsuri de precauție în timpul administrării concomitente a acestora.

#### Osteonecroză de maxilar

Osteonecroza de maxilar (OM) a fost raportată foarte rar în perioada ulterioară punerii pe piață la pacienții cărora li s-a administrat Bondronat pentru indicațiile terapeutice oncologice (vezi pct. 4.8).

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

La pacienții cu factori de risc concomitenți, se recomandă efectuarea unei examinări stomatologice adecvate cu rol preventiv și o evaluare a raportului beneficiu-risc înainte de începerea tratamentului cu Bondronat.

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

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

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

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

#### Osteonecroza canalului auditiv extern

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

#### Fracturi femurale atipice

În timpul tratamentului cu bifosfonați au fost raportate fracturi atipice subtrohanterice și de diafiză femurală, în special la pacienții care urmează un tratament pe termen lung pentru osteoporoză. Aceste fracturi transversale sau oblice scurte pot apărea oriunde de-a lungul femurului, imediat de sub trohanterul mic până imediat deasupra platoului supracondilar. Aceste fracturi apar în urma unui traumatism minor sau în absența unui traumatism, iar unii pacienți prezintă durere la nivelul coapsei

sau la nivel inghinal, asociată adesea cu aspecte imagistice de fracturi de stres, prezente cu săptămâni până la luni de zile înainte de apariția unei fracturi femurale complete. Fracturile sunt adesea bilaterale; de aceea, la pacienții tratați cu bifosfonați la care s-a confirmat apariția unei fracturi de diafiză femurală, trebuie examinat femurul contralateral. A fost raportată, de asemenea, vindecarea insuficientă a acestor fracturi.

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

În timpul tratamentului cu bifosfonați, pacienții trebuie sfătuiți să raporteze orice durere la nivelul coapsei, șoldului sau la nivel inghinal, iar orice pacient care prezintă astfel de simptome trebuie evaluat pentru o fractură femurală incompletă.

#### Funcția renală

În cazul tratamentului pe termen lung cu Bondronat, studiile clinice nu au evidențiat o deteriorare a funcției renale. Cu toate acestea, la pacienții tratați cu Bondronat, în funcție de evaluarea clinică individuală a fiecărui pacient, se recomandă ca funcția renală, calcemia, fosfatermia și magnezemia să fie monitorizate.

#### Afecțiuni ereditare rare

Bondronat comprimate conțin lactoză și pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

#### Pacienții cu hipersensibilitate cunoscută la alți bifosfonați

La pacienții cu hipersensibilitate cunoscută la alți bifosfonați, este indicată precauție.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

#### Interacțiuni medicament-alimente

Este posibil ca produsele care conțin calciu sau alți cationi multivalenți (cum sunt: aluminiu, magneziu, fier), inclusiv laptele și alimentele, să interfereze cu absorbția comprimatelor de Bondronat. De aceea, în cazul unor astfel de produse, inclusiv alimentele, ingestia trebuie întârziată cu cel puțin 30 minute după administrarea orală.

În cazul în care comprimatele de Bondronat au fost administrate la 2 ore după un prânz standard, biodisponibilitatea a fost scăzută cu aproximativ 75%. De aceea, se recomandă ca administrarea comprimatelor să se facă după un repaus alimentar nocturn (de cel puțin 6 ore) și repausul alimentar să continue cel puțin 30 minute după administrarea dozei (vezi pct. 4.2).

#### Interacțiuni cu alte medicamente

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

#### Antagoniști ai receptorilor H<sub>2</sub> sau alte medicamente care cresc pH-ul gastric

La voluntarii sănătoși de sex masculin și la voluntari sănătoși de sex feminin în perioada post-menopauză, ranitidina administrată intravenos, a determinat creșterea biodisponibilității acidului ibandronic cu aproape 20% (ceea ce se încadrează în variabilitatea normală a biodisponibilității acidului ibandronic), probabil ca rezultat al acidității gastrice scăzute. Cu toate acestea, în cazul administrării Bondronat concomitent cu antagoniști H<sub>2</sub> sau cu alte medicamente care cresc pH-ul gastric, nu este necesară ajustarea dozei.

### Acidul acetilsalicilic și AINS

Deoarece acidul acetilsalicilic, medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) și bifosfonații sunt asociați cu apariția iritației gastro-intestinale, trebuie luate măsuri de precauție în timpul administrării concomitente a acestora (vezi pct. 4.4).

### Aminoglicozide

În cazul administrării concomitente a bifosfonaților cu aminoglicozide se recomandă prudență, deoarece ambele substanțe pot să scadă concentrația plasmatică a calciului pentru perioade prelungite. De asemenea, trebuie acordată atenție posibilei existențe concomitente a hipomagneziemiei.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea acidului ibandronic la femeile gravide. Studiile la șobolani au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. De aceea, Bondronat nu trebuie utilizat în timpul sarcinii.

### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă acidul ibandronic se excretează în laptele uman. După administrarea intravenoasă, studiile la femelele de șobolan care alăptează au demonstrat prezența unor concentrații mici de acid ibandronic în lapte. Bondronat nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

### Fertilitatea

Nu există date referitoare la efectele acidului ibandronic la oameni. În studiile asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani prin administrarea pe cale orală, acidul ibandronic scade fertilitatea. În studiile efectuate la șobolani prin administrarea pe calea intravenoasă, acidul ibandronic scade fertilitatea la doze zilnice mari (vezi pct. 5.3).

## **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Ținând cont de profilul farmacocinetic și farmacodinamic și de reacțiile adverse raportate, este de așteptat ca Bondronat să nu aibă nicio influență sau să aibă o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

## **4.8 Reacții adverse**

### Sumarul profilului de siguranță

Cele mai grave reacții adverse raportate sunt reacția anafilactică/șocul anafilactic, fracturile femurale atipice, osteonecroza de maxilar, iritația gastro-intestinală și inflamația oculară (vezi paragraful „Descrierea anumitor reacții adverse” și pct. 4.4). Tratamentul a fost asociat cel mai frecvent cu o scădere a concentrației plasmatică de calciu sub limita normală (hipocalcemie), urmată de dispepsie.

### Tabelul reacțiilor adverse

În tabelul 1 sunt enumerate reacțiile adverse din 2 studii clinice pivot de fază III (Prevenția evenimentelor osoase la pacienți cu neoplasm mamar și metastaze osoase: 286 de pacienți tratați cu Bondronat 6 mg administrat oral) și din experiența ulterioară punerii pe piață.

Reacțiile adverse sunt listate în conformitate cu categoriile de frecvență și clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe. Categoriile de frecvență sunt definite conform următoarei convenții: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10\ 000$ ), cu frecvență necunoscută (nu se poate estima din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

**Tabelul 1 Reacții adverse raportate după administrarea orală de Bondronat**

<b>Aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvente</b>	<b>Mai puțin frecvente</b>	<b>Rare</b>	<b>Foarte rare</b>	<b>Cu frecvență necunoscută</b>
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>		Anemie			
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>				Reacții de hipersensibilitate†, bronhospasm†, angioedem†, reacție anafilactică/șoc anafilactic†**	Agravare a astmului bronșic
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	Hipocalcemie**				
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>		Parestezie, disgeuzie (pervertirea gustului)			
<b>Tulburări oculare</b>			Inflamație oculară†**		
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	Esofagită, dureri abdominale, dispepsie, greață	Hemoragie, ulcer duodenal, gastrită, disfagie, xerostomie			
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>		Prurit		Sindrom Stevens-Johnson†, eritem polimorf†, dermatită buloasă†	
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>			Fracturi subtrohanteriene și fracturi atipice de diafiză femurală †	Osteonecroză de maxilar†** Osteonecroza canalului auditiv extern (reacții adverse specifice clasei bifosfonaților) †	
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>		Azotemie (uremie)			
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	Astenie	Dureri toracice, afecțiuni asemănătoare gripei, stare generală de rău, durere			

Aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Investigații diagnostice		Creșterea valorilor sanguine ale hormonului paratiroidian			

\*\*Vezi informațiile suplimentare de mai jos

†Identificate în experiența ulterioară punerii pe piață.

### Descrierea anumitor reacții adverse

#### Hipocalcemie

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

#### Osteonecroză de maxilar

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

#### Inflamație oculară

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

#### Reacție anafilactică/șoc anafilactic

La pacienții cărora li s-a administrat acid ibandronic intravenos au fost raportate cazuri de reacție anafilactică/șoc anafilactic, incluzând evenimente letale.

### **Raportarea reacțiilor adverse suspectate**

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

Nu sunt disponibile informații specifice privind tratamentul supradozajului cu Bondronat. Cu toate acestea, supradozajul oral poate determina evenimente la nivelul tractului gastro-intestinal superior, cum sunt: stare de disconfort gastric, epigastralgie, esofagită, gastrită sau ulcer. Pentru a lega Bondronat, trebuie administrate lapte sau antiacide. Din cauza riscului de apariție a iritațiilor esofagiene, nu trebuie indusă vărsătura și pacientul trebuie să rămână în poziție verticală.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente pentru tratamentul afecțiunilor osoase, bifosfonați, codul ATC: M05B A 06.

Acidul ibandronic aparține grupului de compuși bifosfonați care acționează specific asupra osului. Acțiunea lor selectivă asupra țesutului osos se bazează pe afinitatea mare a bifosfonaților pentru masa

minerală osoasă. Bifosfonații acționează prin inhibarea activității osteoclastelor, deși mecanismul exact nu este clar încă.

*In vivo*, acidul ibandronic previne distrucția osoasă indusă experimental prin întreruperea funcției gonadale, retinoizi, tumori sau extracte tumorale. Inhibiția resorbției osoase endogene a fost, de asemenea, documentată prin studii cinetice cu <sup>45</sup>Ca și prin eliberarea de tetraciclină radioactivă încorporată anterior în os.

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

Resorbția osoasă datorată afecțiunii maligne se caracterizează prin resorbție osoasă excesivă, care nu este echilibrată de sinteză osoasă corespunzătoare. Acidul ibandronic inhibă selectiv activitatea osteoclastelor, reducând resorbția osoasă și, astfel, reducând complicațiile de la nivel osos ale afecțiunii maligne.

La pacienții cu cancer de sân și metastaze osoase, studiile clinice au arătat că există un efect inhibitor dependent de doză asupra osteolizei osoase, exprimată prin markeri ai resorbției osoase, și un efect dependent de doză asupra evenimentelor osoase.

La pacientele cu cancer de sân și metastaze osoase, prevenția evenimentelor osoase cu Bondronat 50 mg comprimate a fost evaluată într-un studiu randomizat placebo-controlat de fază III cu durata de 96 săptămâni. Pacientele cu cancer de sân și metastaze osoase confirmate radiologic au fost randomizate pentru a li se administra placebo (277 paciente) sau 50 mg Bondronat (287 paciente). Rezultatele acestui studiu sunt prezentate mai jos.

#### *Obiectivele principale de eficacitate*

Obiectivul principal al studiului a fost rata perioadei de morbiditate osoasă (RPMO). Acesta a fost un obiectiv complex, care a avut ca subcomponente următoarele evenimente osoase asociate (EOA):

- radioterapie osoasă pentru tratamentul fracturilor/fracturilor iminente
- intervenție chirurgicală osoasă pentru tratamentul fracturilor
- fracturi vertebrale
- fracturi nevertebrale.

Analiza RPMO a fost ajustată în funcție de timp și s-a considerat că unul sau mai multe evenimente apărute într-o perioadă unică de 12 săptămâni pot fi potențial legate. De aceea, evenimentele multiple au fost luate în considerare o singură dată, în oricare perioadă de 12 săptămâni, în scop de analiză. Datele cumulate din aceste studii demonstrează un avantaj semnificativ pentru Bondronat 50 mg p.o. față de placebo în reducerea EOA măsurate de RPMO ( $p=0,041$ ). De asemenea, a existat o reducere cu 38% a riscului de dezvoltare a EOA pentru pacienții tratați cu Bondronat față de placebo (risc relativ 0,62,  $p=0,003$ ). Rezultatele cu privire la eficacitate sunt prezentate în tabelul 2.

**Tabelul 2 Rezultate cu privire la eficacitate (Pacientele cu cancer de sân cu metastaze osoase)**

	Toate evenimentele osoase asociate (EOA)		
	Placebo n=277	Bondronat 50 mg n=287	valoarea p
RPMO (per pacient an)	1,15	0,99	p=0,041
Risc relativ de EOA	-	0,62	p=0,003

### Obiective secundare de eficacitate

S-a demonstrat o creștere semnificativă statistic a scorului durerii osoase pentru Bondronat 50 mg comparativ cu placebo. Reducerea durerii a fost marcat sub valoarea inițială, în mod constant, pe parcursul întregului studiu și a fost însoțită de reducerea semnificativă a utilizării analgezicelor comparativ cu placebo. Deteriorarea calității vieții și statusul performanței OMS au fost semnificativ mai mici la pacienții tratați cu Bondronat, comparativ cu placebo. Concentrațiile urinare ale marker-ului de resorbție osoasă CTx (telopectida C-terminală eliberată din colagenul de tip I) au fost semnificativ reduse în grupul tratat cu Bondronat, comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo. Această reducere a concentrației urinare a CTx s-a corelat în mod semnificativ cu obiectivul principal de eficacitate RPMO (Kendall-tau-b ( $p < 0,001$ )). O prezentare sub formă de tabel a acestor rezultate de eficacitate secundare este realizată în Tabelul 3.

**Tabelul 3 Rezultate de eficacitate secundare (Pacienți cu cancer de sân cu metastaze osoase)**

	Placebo n=277	Bondronat 50 mg n=287	valoarea p
Dureri osoase*	0,20	-0,10	p=0,001
Utilizare de analgezice*	0,85	0,60	p=0,019
Calitatea vieții*	-26,8	-8,3	p=0,032
Scorul OMS de performanță *	0,54	0,33	p=0,008
CTx **urinar	10,95	-77,32	p=0,001

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

\*\*Modificarea mediană de la valoarea inițială până la ultima evaluare

### Copii și adolescenți (vezi pct. 4.2 și pct. 5.2)

Siguranța și eficacitatea Bondronat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu există date disponibile.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

După administrarea orală, absorbția acidului ibandronic la nivelul tractului gastro-intestinal superior este rapidă. După administrarea în condiții de repaus alimentar, concentrațiile plasmatice maxime observate au fost atinse în 0,5 până la 2 ore (timpul median 1 oră), iar biodisponibilitatea absolută a fost de aproximativ 0,6%. Mărirea absorbției este afectată în cazul administrării concomitente cu alimente și băuturi (altele decât apa). Biodisponibilitatea este redusă cu aproximativ 90% la administrarea acidului ibandronic cu un mic dejun standard comparativ cu biodisponibilitatea la administrarea în condiții de repaus alimentar. În cazul administrării cu 30 minute înainte de masă, reducerea biodisponibilității este de aproximativ 30%. În cazul administrării acidului ibandronic cu 60 de minute înainte de masă, nu s-a înregistrat o reducere marcată a biodisponibilității.

În cazul administrării Bondronat comprimate la 2 ore după o masă standard, biodisponibilitatea a fost redusă cu aproximativ 75%. De aceea, se recomandă ca comprimatele să fie administrate după un repaus alimentar nocturn (minim 6 ore) și repausul alimentar trebuie continuat timp de cel puțin încă 30 minute după administrarea dozei (vezi pct. 4.2).

### Distribuție

După expunerea sistemică inițială, acidul ibandronic se leagă rapid de os sau este excretat în urină. La om, volumul aparent de distribuție terminal este de cel puțin 90 l și proporția din doza care ajunge la os este estimată a fi 40-50% din doza circulantă. La concentrațiile terapeutice, legarea de proteinele plasmatice umane este de aproximativ 87% și, astfel, interacțiunile cu alte medicamente datorate îndepărtării de pe situsurile de legare sunt puțin probabile.



### *Biotransformare*

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

### *Eliminare*

Cantitatea de acid ibandronic absorbită este eliminată din circulație prin absorbție osoasă (estimată la 40-50%), iar cantitatea rămasă este eliminată nemodificată prin rinichi. Frația neabsorbită de acid ibandronic este eliminată nemodificată în fecale.

Intervalul timpilor de înjumătățire aparenti determinați este larg și dependent de doză și de sensibilitatea analizei, dar timpul de înjumătățire aparent terminal este, în general, cuprins în intervalul 10 – 60 ore. Cu toate acestea, după administrarea intravenoasă sau orală, concentrațiile plasmatice inițiale scad repede, atingând 10% din valorile maxime în 3, respectiv 8 ore.

Clearance-ul total al acidului ibandronic este mic, cu valorile medii în intervalul 84-160 ml/minut. Clearance-ul renal (aproximativ 60 ml/min la femeile sănătoase în perioada post-menopauză) reprezintă 50-60% din clearance-ul total și este în legătură cu clearance-ul creatininei. Diferența dintre clearance-ul aparent total și cel renal se consideră a reflecta preluarea de către os.

Mecanismul de secreție a eliminării renale nu pare să includă sisteme de transport cunoscute, acide sau bazice, implicate în excreția altor substanțe active. În plus, acidul ibandronic nu inhibă cele mai importante izoenzime hepatice ale citocromului P450 și nu este inductor enzimatic al citocromului P450 la șobolani.

### *Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți*

#### *Sex*

La femei și bărbați, biodisponibilitatea și farmacocinetica acidului ibandronic sunt similare.

#### *Rasa*

Nu există dovezi de diferențe interetnice semnificative clinic între asiatici și caucazieni în ceea ce privește distribuția acidului ibandronic. Există doar foarte puține date disponibile cu privire la pacienții de origine africană.

#### *Pacienții cu insuficiență renală*

La pacienții cu grade diferite de insuficiență renală, expunerea pacienților la acid ibandronic este corelată cu clearance-ul creatininei ( $Cl_{cr}$ ). Subiecții cu insuficiență renală severă ( $Cl_{cr} \leq 30$  ml/min) la care s-a administrat oral acid ibandronic 10 mg, zilnic timp de 21 zile, au avut concentrații plasmatice de 2-3 ori mai mari decât subiecții cu funcție renală normală ( $Cl_{cr} \geq 80$  ml/min). La subiecții cu insuficiență renală severă, clearance-ul total al acidului ibandronic a scăzut la 44 ml/min comparativ cu 129 ml/min la subiecții cu funcția renală normală. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară ( $Cl_{cr} \geq 50$  și  $< 80$  ml/min). La pacienții cu insuficiență renală moderată ( $Cl_{cr} \geq 30$  și  $< 50$  ml/min) sau insuficiență renală severă ( $Cl_{cr} < 30$  ml/min) este recomandată o ajustare a dozei (vezi pct. 4.2).

#### *Pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2)*

La pacienții cu insuficiență hepatică, nu există date farmacocinetice cu privire la acidul ibandronic. Ficatul nu are un rol semnificativ în clearance-ul acidului ibandronic, deoarece acesta nu este metabolizat, dar este eliminat prin excreție renală și prin preluare de către os. De aceea, la pacienții cu insuficiență hepatică, nu este necesară ajustarea dozelor. În plus, deoarece acidul ibandronic se leagă de proteine în proporție de aproximativ 87% la concentrațiile terapeutice, hipoproteinemia din bolile hepatice severe este puțin probabil să determine creșterea semnificativă clinic a concentrațiilor plasmatice libere.

*Pacienți vârstnici (vezi pct. 4.2)*

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

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

La pacienții cu vârste sub 18 ani, nu există date privind utilizarea Bondronat.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

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

*Mutagenitate/carcinogenitate:*

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

*Toxicitate asupra funcției de reproducere:*

La șobolani și iepurii la care s-a administrat tratament intravenos, nu s-a observat niciun efect teratogen sau de toxicitate directă asupra fătului al acidul ibandronic. În studiile asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani prin administrarea pe cale orală, efectele asupra fertilității au constat în creșterea pierderilor în perioada de preimplantare la doze de 1 mg/kg și zi și mai mari. În studiile asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani prin administrarea pe calea intravenoasă, acidul ibandronic scade numărul de spermatozoizi la doze de 0,3 și 1 mg/kg și zi și scade fertilitatea la masculi la doze de 1 mg/kg și zi și la femeii la doze de 1,2 mg/kg și zi. În studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere la șobolani, reacțiile adverse ale acidului ibandronic au fost cele așteptate de la această clasă de medicamente (bifosfonați). Acestea includ scădere a numărului de locuri de implantare, interferența cu nașterea naturală (distocie), creșterea malformațiilor viscerale (sindromul ureterului renal pelvin) și anomalii dentare la generația F1 de șobolani.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Nucleul comprimatului:

Lactoză monohidrat

Povidonă

Celuloză microcristalină

Crospovidonă

Acid stearic

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Filmul comprimatului:

Hipromeloză

Dioxid de titan (E 171)

Talc

Macrogol 6000

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

5 ani.

#### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de umiditate.

#### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Bondronat 50 mg comprimate filmate este disponibil în blistere (aluminiu) care conțin 7 comprimate, ambalate în cutii cu 28 sau 84 comprimate.

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

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

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

Trebuie redusă la minimum eliminarea produselor farmaceutice neutilizate în mediu.

### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/96/012/009

EU/1/96/012/010

### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 25 iunie 1996

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 25 iunie 2006

### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Bondronat 6 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă.

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon a 6 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă conține acid ibandronic 6 mg (sub formă de sare de sodiu monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă.  
Soluție limpede, incoloră.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Bondronat este indicat la pacienții adulți pentru

- Prevenția evenimentelor osoase (fracturi patologice, complicații osoase care necesită radioterapie sau intervenții chirurgicale) la pacienții cu cancer de sân și metastaze osoase
- Tratamentul hipercalcemiei induse de tumori cu sau fără metastaze osoase

### 4.2 Doze și mod de administrare

Pacienților tratați cu Bondronat trebuie să li se furnizeze prospectul și cardul pentru pacient.

Tratamentul cu Bondronat trebuie inițiat numai de medici specializați în tratamentul cancerului.

#### Doze

#### Prevenția evenimentelor osoase la pacienții cu cancer de sân și metastaze osoase

La pacienții cu cancer de sân și metastaze osoase, doza recomandată pentru prevenția evenimentelor osoase este de 6 mg, administrate intravenos la intervale de 3-4 săptămâni. Această doză trebuie administrată perfuzabil într-un interval de cel puțin 15 minute.

O durată mai scurtă (adică 15 min) de administrare a perfuziei trebuie utilizată numai la pacienții cu funcție renală normală sau insuficiență renală ușoară. Nu există date disponibile pentru o durată de administrare a perfuziei mai scurtă la pacienții cu clearance-ul creatininei sub 50 ml/min. Medicii trebuie să consulte secțiunea *Pacienți cu insuficiență renală* (vezi pct. 4.2) pentru recomandările privind dozele și modul de administrare la acest grup de pacienți.

#### Tratamentul hipercalcemiei induse de tumori

Înainte de tratamentul cu Bondronat, pacientul trebuie rehidratat adecvat cu 9 mg/ml (0,9%) soluție de clorură de sodiu. Trebuie avute în vedere severitatea hipercalcemiei, precum și tipul de tumoră. În general, pacienții cu metastaze osoase osteolitice necesită doze mai mici față de pacienții cu hipercalcemie de tip umoral. La majoritatea pacienților cu hipercalcemie severă (calcemia corectată cu albumină\*  $\geq 3$  mmol/l sau  $\geq 12$  mg/dl), doza unică adecvată este de 4 mg. La pacienții cu hipercalcemie moderată (calcemia corectată cu albumină\*  $< 3$  mmol/l sau  $< 12$  mg/dl), doza eficace

este de 2 mg. Cea mai mare doză utilizată în studiile clinice a fost de 6 mg, dar această doză nu a adus niciun beneficiu suplimentar în ceea ce privește eficacitatea.

\*Rețineți, calcemia corectată cu albumină este calculată după cum urmează:

$$\text{Calcemia corectată cu albumină (mmol/l)} = \text{calcemia (mmol/l)} - [0,02 \times \text{albumină (g/l)}] + 0,8$$

**Sau**

$$\text{Calcemia corectată cu albumină (mg/dl)} = \text{calcemia (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{albumină (g/dl)}]$$

Pentru a converti calcemia corectată cu albumină din mmol/l la mg/dl, se înmulțește cu 4.

În majoritatea cazurilor, o calcemie crescută poate fi redusă la valorile normale în decurs de 7 zile. Pentru dozele de 2 mg și 4 mg, timpul median de recădere (creșterea din nou a calcemiei corectate cu albumină peste 3 mmol/l) a fost de 18-19 zile. Pentru doza de 6 mg, timpul median de recădere a fost de 26 zile.

La un număr limitat de pacienți (50 pacienți) s-a administrat o a doua perfuzie pentru hipercalcemie. În cazul hipercalcemiei recurente sau a eficacității insuficiente, trebuie luată în considerare repetarea tratamentului.

Bondronat concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie administrat în perfuzie intravenoasă, într-un interval de 2 ore.

#### Grupe speciale de pacienți

##### Pacienți cu insuficiență hepatică

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

##### Pacienți cu insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară ( $Cl_{cr} \geq 50$  și  $< 80$  ml/min). La pacienții cu cancer de sân și metastaze osoase tratați pentru prevenția evenimentelor osoase, având insuficiență renală moderată ( $Cl_{cr} \geq 30$  și  $< 50$  ml/min) sau insuficiență renală severă ( $Cl_{cr} < 30$  ml/min) trebuie să fie respectate următoarele recomandări de dozare (vezi pct. 5.2):

Clearance-ul creatininei (ml/min)	Doză	Volumul perfuziei <sup>1</sup> și timpul de perfuzare <sup>2</sup>
$\geq 50$ $Cl_{cr} < 80$	6 mg (6 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă)	100 ml în decurs de 15 minute
$\geq 30$ $Cl_{cr} < 50$	4 mg (4 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă)	500 ml în decurs de 1 oră
$< 30$	2 mg (2 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă)	500 ml în decurs de 1 oră

<sup>1</sup> Soluție de clorură de sodiu 0,9% sau soluție de glucoză 5%

<sup>2</sup> Administrare la fiecare 3 până la 4 săptămâni

O durată de administrare a perfuziei de 15 minute nu a fost studiată la pacienții cu cancer cu  $Cl_{cr} < 50$  ml/min.

##### Pacienți vârstnici (> 65 ani)

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

##### Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Bondronat la copiii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu există date disponibile (vezi pct. 5.1 și pct. 5.2).

### Mod de administrare

Medicamentul este destinat administrării intravenoase.

Conținutul flaconului trebuie utilizat după cum urmează:

- Prevenția evenimentelor osoase – adăugat la 100 ml soluție izotonă de clorură de sodiu sau la 100 ml soluție glucoză 5% și administrat perfuzabil în decurs de cel puțin 15 minute. Vezi, de asemenea, punctul de mai sus privind dozele la pacienții cu insuficiență renală.
- Tratamentul hipercalcemiei induse de tumori – adăugat la 500 ml soluție izotonă de clorură de sodiu sau la 500 ml soluție glucoză 5% și administrat perfuzabil în decurs de 2 ore

Medicament destinat pentru o singură utilizare. Trebuie utilizate numai soluții limpezi, fără particule. Bondronat concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie administrat în perfuzie intravenoasă. Este necesară prudență pentru ca Bondronat concentrat pentru soluție perfuzabilă să nu se administreze pe cale intraarterială sau paravenoasă, deoarece aceasta poate determina apariția de leziuni tisulare.

### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1
- Hipocalcemie

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Pacienți cu tulburări ale metabolismului osos și mineral

Înainte de inițierea administrării Bondronat pentru tratamentul metastazelor osoase, hipocalcemia sau alte tulburări ale metabolismului osos și mineral trebuie tratate eficace.

La toți pacienții este important aportul adecvat de calciu și vitamina D. În cazul în care aportul din dietă este inadecvat, pacienților trebuie să li se administreze suplimente cu calciu și/sau vitamina D.

#### *Reacție anafilactică/șoc anafilactic*

La pacienții cărora li s-a administrat acid ibandronic intravenos au fost raportate cazuri de reacție anafilactică/șoc anafilactic, incluzând evenimente letale.

Atunci când Bondronat este administrat pe cale intravenoasă, este necesar ca supravegherea medicală și măsurile de monitorizare adecvate să fie ușor accesibile. Dacă apar reacții anafilactice sau orice alte reacții severe de hipersensibilitate/reacții alergice, administrarea trebuie întreruptă imediat și inițiat tratamentul adecvat.

#### Osteonecroză de maxilar

Osteonecroza de maxilar (OM) a fost raportată foarte rar în perioada ulterioară punerii pe piață la pacienții cărora li s-a administrat Bondronat pentru indicațiile terapeutice oncologice (vezi pct. 4.8).

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

La pacienții cu factori de risc concomitenți, se recomandă efectuarea unei examinări stomatologice adecvate cu rol preventiv și o evaluare a raportului beneficiu-risc înainte de începerea tratamentului cu Bondronat.

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

- Potența medicamentului care inhibă resorbția osoasă (un risc mai mare în cazul substanțelor cu potență ridicată), calea de administrare (un risc mai mare în cazul administrării parenterale) și doza administrată cumulată de medicament care inhibă resorbția osoasă.
- Neoplasm, condiții de comorbiditate (de exemplu, anemie, coagulopatii, infecție), fumat.
- Terapii concomitente: corticosteroizi, chimioterapie, inhibitori ai angiogenezei, radioterapie la nivelul capului și gâtului.

- Igienă orală necorespunzătoare, boală periodontală, proteze dentare montate necorespunzător, antecedente de afecțiuni la nivelul dinților, proceduri stomatologice invazive, precum extracțiile dentare

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

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

#### Osteonecroza canalului auditiv extern

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

#### Fracturi femurale atipice

În timpul tratamentului cu bifosfonați au fost raportate fracturi atipice subtrohanterice și de diafiză femurală, în special la pacienții care urmează un tratament pe termen lung pentru osteoporoză. Aceste fracturi transversale sau oblice scurte pot apărea oriunde de-a lungul femurului, imediat de sub trohanterul mic până imediat deasupra platoului supracondilar. Aceste fracturi apar în urma unui traumatism minor sau în absența unui traumatism, iar unii pacienți prezintă durere la nivelul coapsei sau la nivel inghinal, asociată adesea cu aspecte imagistice de fracturi de stres, prezente cu săptămâni până la luni de zile înainte de apariția unei fracturi femurale complete. Fracturile sunt adesea bilaterale; de aceea, la pacienții tratați cu bifosfonați la care s-a confirmat apariția unei fracturi de diafiză femurală, trebuie examinat femurul contralateral. A fost raportată, de asemenea, vindecarea insuficientă a acestor fracturi.

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

În timpul tratamentului cu bifosfonați, pacienții trebuie sfătuiți să raporteze orice durere la nivelul coapsei, șoldului sau la nivel inghinal, iar orice pacient care prezintă astfel de simptome trebuie evaluat pentru o fractură femurală incompletă.

#### Pacienți cu insuficiență renală

În cazul tratamentului pe termen lung cu Bondronat, studiile clinice nu au evidențiat o deteriorare a funcției renale. Cu toate acestea, la pacienții tratați cu Bondronat, în funcție de evaluarea clinică individuală a fiecărui pacient, se recomandă ca funcția renală, calcemia, fosfatemia și magnezemia să fie monitorizate (vezi pct. 4.2).

#### Pacienți cu insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică severă, având în vedere că nu sunt disponibile date clinice, nu se pot face recomandări de dozaj (vezi pct. 4.2).

#### Pacienți cu insuficiență cardiacă

La pacienții cu risc de insuficiență cardiacă, trebuie evitată hiperhidratarea.

#### Pacienții cu hipersensibilitate cunoscută la alți bifosfonați

La pacienții cu hipersensibilitate cunoscută la alți bifosfonați, este indicată precauție.

#### Excipienți cu efect cunoscut

Bondronat practic „nu conține sodiu”.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

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

În cazul administrării concomitente a bifosfonaților cu aminoglicozide, se recomandă prudență, deoarece ambele substanțe pot să scadă concentrația plasmatică a calciului pentru perioade prelungite. De asemenea, trebuie acordată atenție posibilei existențe concomitente a hipomagneziemiei.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea acidului ibandronic la femeile gravide. Studiile la șobolani au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. De aceea, Bondronat nu trebuie utilizat în timpul sarcinii.

#### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă acidul ibandronic se excretează în laptele uman. După administrarea intravenoasă, studiile la femelele de șobolan care alăptează au demonstrat prezența unor concentrații mici de acid ibandronic în lapte. Bondronat nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

#### Fertilitatea

Nu există date referitoare la efectele acidului ibandronic la oameni. În studiile asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani prin administrarea pe cale orală, acidul ibandronic scade fertilitatea. În studiile efectuate la șobolani prin administrarea pe calea intravenoasă, acidul ibandronic scade fertilitatea la doze zilnice mari (vezi pct. 5.3).

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Ținând cont de profilul farmacocinetic și farmacodinamic și de reacțiile adverse raportate, este de așteptat ca Bondronat să nu aibă nicio influență sau să aibă o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Sumarul profilului de siguranță

Cele mai grave reacții adverse raportate sunt reacția anafilactică/șocul anafilactic, fracturile femurale atipice, osteoncroza de maxilar și inflamația oculară (vezi paragraful „Descrierea anumitor reacții adverse” și pct. 4.4).

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

În cazul prevenției evenimentelor osoase la pacienți cu neoplasm mamar și metastaze osoase, tratamentul este asociat cel mai frecvent cu astenie, urmată de creșterea temperaturii corpului și cefalee.



### Tabelul reacțiilor adverse

În tabelul 1 sunt enumerate reacțiile adverse din studiile clinice pivot de fază III (Tratamentul hipercalcemiei induse de tumori: 311 pacienți tratați cu Bondronat 2 mg sau 4 mg; Prevenția evenimentelor osoase la pacienți cu neoplasm mamar și metastaze osoase: 152 de pacienți tratați cu Bondronat 6 mg) și din experiența ulterioară punerii pe piață.

Reacțiile adverse sunt prezentate în conformitate cu categoriile de frecvență și clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe. Categoriile de frecvență sunt definite conform următoarei convenții: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10\ 000$ ), cu frecvență necunoscută (nu se poate estima din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

**Tabelul 1 Reacții adverse raportate în urma administrării intravenoase a Bondronat**

<b>Aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvente</b>	<b>Mai puțin frecvente</b>	<b>Rare</b>	<b>Foarte rare</b>	<b>Cu frecvență necunoscută</b>
<b>Infecții și infestări</b>	Infecții	Cistită, vaginită, candidoză orală			
<b>Tumori benigne, maligne și nespecificate</b>		Neoplasm cutanat benign			
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>		Anemie, discrazii sanguine			
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>				Reacții de hipersensibilitate†, bronhospasm†, angioedem†, reacție anafilactică/șoc anafilactic†**	Agravare a astmului bronșic
<b>Tulburări endocrine</b>	Tulburări paratiroidiene				
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	Hipocalcemie**	Hipofosfatemie			
<b>Tulburări psihice</b>		Tulburări de somn, anxietate, labilitate emoțională			

<b>Aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvente</b>	<b>Mai puțin frecvente</b>	<b>Rare</b>	<b>Foarte rare</b>	<b>Cu frecvență necunoscută</b>
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	Cefalee, amețeli, disgeuzie (pervertirea gustului)	Tulburări cerebrovasculare, leziuni ale rădăcinilor nervoase, amnezie, migrenă, nevralgie, hipertonie, hiperestezie, parestezii circumorale, parosmie			
<b>Tulburări oculare</b>	Cataractă		Inflamație oculară†**		
<b>Tulburări acustice și vestibulare</b>		Surditate			
<b>Tulburări cardiace</b>	Bloc de ramură	Ischemie miocardică, tulburări cardiovasculare, palpitații			
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	Faringită	Edem pulmonar, stridor			
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	Diaree, vărsături, dispepsie, dureri gastro-intestinale, afecțiuni dentare	Gastroenterită, gastrită, ulcerații la nivelul cavității bucale, disfagie, cheilită			
<b>Tulburări hepatobiliare</b>		Colelitiază			
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	Afecțiuni cutanate, echimoze	Erupecție cutanată tranzitorie, alopecie		Sindrom Stevens-Johnson†, eritem polimorf†, dermatită buloasă†	
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	Osteoartrită, mialgii, artralgii, tulburări articulare, dureri osoase		Fracturi subtrohanteriene și fracturi atipice de diafiză femurală†	Osteonecroză de maxilar†** Osteonecroza canalului auditiv extern (reacții adverse specifice clasei bifosfonaților) †	

Aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări renale și ale căilor urinare		Retenție urinară, chist renal			
Tulburări ale aparatului genital și ale sânelui		Durere pelvină			
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Pirexie, afecțiune asemănătoare gripei**, edeme periferice, astenie, sete	Hipotermie			
Investigații diagnostice	Valori crescute ale gamma-GT, valori crescute ale creatininei	Valori crescute ale fosfatazei alcaline sanguine, scădere ponderală			
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate		Leziune, durere la nivelul locului de injectare			

\*\*Vezi informațiile suplimentare de mai jos

†Identificate în experiența ulterioară punerii pe piață.

#### Descrierea anumitor reacții adverse

##### Hipocalcemie

Scăderea excreției renale de calciu poate fi însoțită de scăderea fosfatemiei, pentru care nu sunt necesare măsuri terapeutice. Concentrația plasmatică de calciu poate scădea până la valorile caracteristice hipocalcemiei.

##### Afecțiune asemănătoare gripei

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

##### Osteonecroză de maxilar

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

##### Inflamație oculară

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

### Reacție anafilactică/șoc anafilactic

La pacienții cărora li s-a administrat acid ibandronic intravenos, au fost raportate cazuri de reacție anafilactică/șoc anafilactic, incluzând evenimente letale.

### **Raportarea reacțiilor adverse suspectate**

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

Până în prezent, nu există experiență în cazuri de intoxicație acută cu Bondronat concentrat pentru soluție perfuzabilă. Funcțiile renală și hepatică trebuie monitorizate, deoarece atât rinichii cât și ficatul au fost evidențiate ca organe țintă pentru toxicitate în studiile preclinice cu doze mari. Hipocalcemia relevantă clinic trebuie corectată prin administrarea intravenoasă a gluconatului de calciu.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente pentru tratamentul afecțiunilor osoase, bifosonați, codul ATC: M05BA06.

Acidul ibandronic aparține grupului de compuși bifosonați care acționează specific asupra osului. Acțiunea lor selectivă asupra țesutului osos se bazează pe afinitatea mare a bifosonaților pentru masa minerală osoasă. Bifosonații acționează prin inhibarea activității osteoclastelor, deși mecanismul exact nu este clar încă.

*In vivo*, acidul ibandronic previne distrucția osoasă indusă experimental prin întreruperea funcției gonadale, retinoizi, tumori sau extracte tumorale. Inhibiția resorbției osoase endogene a fost, de asemenea, documentată prin studii cinetice cu <sup>45</sup>Ca și prin eliberarea de tetracilină radioactivă încorporată anterior în os.

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

Resorbția osoasă datorată afecțiunii maligne se caracterizează prin resorbție osoasă excesivă, care nu este echilibrată de sinteză osoasă corespunzătoare. Acidul ibandronic inhibă selectiv activitatea osteoclastelor, reducând resorbția osoasă și, astfel, reducând complicațiile de la nivel osos ale afecțiunii maligne.

### Studii clinice în tratamentul hipercalcemiei induse de tumori

Studiile clinice asupra hipercalcemiei de cauză malignă au demonstrat că efectul inhibitor al acidului ibandronic asupra osteolizei induse tumoral și specific asupra hipercalcemiei induse de tumori se caracterizează prin scăderea calcemiei și excreție urinară de calciu.

La dozele recomandate pentru tratament, în studiile clinice pentru pacienții cu valoarea inițială a calcemiei corectate cu albumină  $\geq 3,0$  mmol/l după rehidratare adecvată, au fost obținute următoarele rate de răspuns cu intervalele de încredere corespunzătoare.

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

Pentru acești pacienți și aceste doze, timpul median până la atingerea valorilor normale ale calcemiei a fost de 4 până la 7 zile. Timpul mediu până la recădere (revenirea la calcemia corectată cu albumină de peste 3,0 mmol/l) a fost de 18 până la 26 zile.

#### Studii clinice în prevenția evenimentelor osoase la pacienții cu cancer de sân și metastaze osoase

La pacienții cu cancer de sân și metastaze osoase, studiile clinice au arătat că există un efect inhibitor dependent de doză asupra osteolizei osoase, exprimată prin markeri ai resorbției osoase, și un efect dependent de doză asupra evenimentelor osoase.

La pacientele cu cancer de sân și metastaze osoase, prevenția evenimentelor osoase cu Bondronat 6 mg administrat intravenos a fost evaluată într-un studiu randomizat placebo-controlat de fază III cu durată de 96 săptămâni. Pacientele cu cancer de sân și metastaze osoase confirmate radiologic au fost randomizate pentru a li se administra placebo (158 paciente) sau 6 mg Bondronat (154 paciente). Rezultatele acestui studiu sunt prezentate mai jos.

#### *Obiectivele principale de eficacitate*

Obiectivul principal al studiului a fost rata perioadei de morbiditate osoasă (RPMO). Acesta a fost un obiectiv complex, care a avut ca subcomponente următoarele evenimente osoase asociate (EOA):

- radioterapie osoasă pentru tratamentul fracturilor/fracturilor iminente
- intervenție chirurgicală osoasă pentru tratamentul fracturilor
- fracturi vertebrale
- fracturi nevertebrale

Analiza RPMO a fost ajustată în funcție de timp și s-a considerat că unul sau mai multe evenimente apărute într-o perioadă unică de 12 săptămâni pot fi potențial legate. De aceea, evenimente multiple au fost luate în considerare o singură dată în scop de analiză. Datele din acest studiu demonstrează un avantaj semnificativ pentru Bondronat 6 mg intravenos față de placebo în reducerea EOA măsurate de RPMO ajustată în funcție de timp ( $p=0,004$ ). De asemenea, numărul EOA a fost semnificativ redus cu Bondronat 6 mg și a existat o reducere cu 40% a riscului EOA față de placebo (risc relativ 0,6,  $p=0,003$ ). Rezultatele cu privire la eficacitate sunt prezentate pe scurt în Tabelul 2.

**Tabelul 2 Rezultate cu privire la eficacitate (Pacientele cu cancer de sân cu metastaze osoase)**

	Toate evenimentele osoase asociate (EOA)		
	Placebo n=158	Bondronat 6 mg n=154	valoarea p
RPMO (per pacient an)	1,48	1,19	p=0,004
Numărul de evenimente (per pacient)	3,64	2,65	p=0,025
Risc relativ de EOA	-	0,60	p=0,003

### Obiective secundare de eficacitate

S-a demonstrat o creștere semnificativă statistic a scorului durerii osoase pentru Bondronat 6 mg intravenos comparativ cu placebo. Reducerea durerii a fost marcat sub valoarea inițială, în mod constant, pe parcursul întregului studiu și a fost însoțită de reducerea semnificativă a utilizării analgezicelor. La pacienții tratați cu Bondronat, deteriorarea calității vieții a fost semnificativ mai mică, comparativ cu placebo. O prezentare sub formă de tabel a acestor rezultate de eficacitate secundare este realizată în Tabelul 3.

**Tabelul 3 Rezultate de eficacitate secundare (Paciente cu cancer de sân cu metastaze osoase)**

	Placebo n=158	Bondronat 6 mg n=154	valoarea p
Dureri osoase*	0,21	-0,28	p<0,001
Utilizare de analgezice*	0,90	0,51	p=0,083
Calitatea vieții*	-45,4	-10,3	p=0,004

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

La pacienții tratați cu Bondronat, s-a înregistrat o scădere marcată a markerilor urinari ai resorbției osoase (piridinolina și deoxipiridinolina), care a fost semnificativă statistic comparativ cu placebo.

Siguranța administrării Bondronat sub formă de perfuzie cu durata de 1 oră sau cu durata de 15 minute a fost comparată într-un studiu efectuat la 130 pacienți cu cancer de sân metastazat. Nu a fost observată nicio diferență privind indicatorii funcției renale. Profilul general al evenimentelor adverse pentru acidul ibandronic după perfuzia cu durata de 15 minute a fost similar cu profilul de siguranță cunoscut pentru durate de administrare a perfuziei mai mari și nu au fost identificate noi aspecte privind siguranța administrării asociate cu o durată a perfuziei de 15 minute.

O durată de administrare a perfuziei de 15 minute nu a fost studiată la pacienții cu cancer cu  $Cl_{cr} < 50$  ml/min

### Copii și adolescenți (vezi pct. 4.2 și pct. 5.2)

Siguranța și eficacitatea Bondronat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu există date disponibile.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

După o perfuzie de 2 ore cu 2, 4 și 6 mg acid ibandronic, parametrii farmacocinetici sunt proporționali cu doza.

### Distribuție

După expunerea sistemică inițială, acidul ibandronic se leagă rapid de os sau este excretat în urină. La om, volumul aparent de distribuție terminal este de cel puțin 90 l și proporția din doza care ajunge la os este estimată a fi 40-50% din doza circulantă. La concentrațiile terapeutice, legarea de proteinele plasmatică umane este de aproximativ 87% și, astfel, interacțiunile cu alte medicamente datorate îndepărtării de pe situsurile de legare sunt puțin probabile.

### Biotransformare

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

### Eliminare

Intervalul timpilor de înjumătățire aparenti determinați este larg și dependent de doză și de sensibilitatea analizei, dar timpul de înjumătățire aparent terminal este, în general, cuprins în intervalul 10 – 60 ore. Cu toate acestea, după administrarea intravenoasă sau orală, concentrațiile plasmatică

inițiale scad repede, atingând 10% din valorile maxime în 3, respectiv 8 ore. La pacienții cu metastaze osoase, în cazul în care acidul ibandronic a fost administrat intravenos o dată la 4 săptămâni timp de 48 săptămâni, nu s-a observat acumulare sistemică.

Clearance-ul total al acidului ibandronic este mic, cu valorile medii în intervalul 84-160 ml/minut. Clearance-ul renal (aproximativ 60 ml/min la femeile sănătoase în perioada post-menopauză) reprezintă 50-60% din clearance-ul total și este în legătură cu clearance-ul creatininei. Diferența dintre clearance-ul aparent total și cel renal se consideră a reflecta preluarea de către os.

Mecanismul de secreție a eliminării renale nu pare să includă sisteme de transport cunoscute, acide sau bazice, implicate în excreția altor substanțe active. În plus, acidul ibandronic nu inhibă cele mai importante izoenzime hepatice ale citocromului P450 și nu este inductor enzimatic al citocromului P450 la șobolani.

### Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

#### *Sex*

La femei și bărbați, biodisponibilitatea și farmacocinetica acidului ibandronic sunt similare.

#### *Rasa*

Nu există dovezi de diferențe interetnice semnificative clinic între asiatici și caucazieni în ceea ce privește distribuția acidului ibandronic. Există doar foarte puține date disponibile cu privire la pacienții de origine africană.

#### *Pacienții cu insuficiență renală*

La pacienții cu diferite grade de insuficiență renală, expunerea pacienților la acid ibandronic este corelată cu clearance-ul creatininei ( $Cl_{cr}$ ). La subiecții cu insuficiență renală severă (valoarea medie estimată  $Cl_{cr} = 21,2$  ml/min), care au primit o doză unică de 2 mg (durata de administrare a perfuziei de 15 minute),  $ASC_{0-24h}$  medie a dozei ajustate a crescut cu 110% comparativ cu cea de la voluntarii sănătoși. În studiul clinic farmacologic WP18551, după o singură doză de 6 mg administrată intravenos (perfuzie cu durata de 15 minute),  $ASC_{0-24}$  medie a crescut cu 14%, respectiv cu 86%, la subiecții cu insuficiență renală ușoară (valoarea medie estimată  $Cl_{cr}=68,1$  ml/min) și moderată (valoarea medie estimată  $Cl_{cr}=41,2$  ml/min), comparativ cu voluntarii sănătoși (valoarea medie estimată  $Cl_{cr}=120$  ml/min).  $C_{max}$  medie nu a crescut la pacienții cu insuficiență renală ușoară și a crescut cu 12% la pacienții cu insuficiență renală moderată. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară ( $Cl_{cr} \geq 50$  și  $< 80$  ml/min). La pacienții cu cancer de sân și metastaze osoase tratați pentru prevenția evenimentelor osoase, având insuficiență renală moderată ( $Cl_{cr} \geq 30$  și  $< 50$  ml/min) sau insuficiență renală severă ( $Cl_{cr} < 30$  ml/min) este recomandată o ajustare a dozei (vezi pct. 4.2).

#### *Pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2)*

La pacienții cu insuficiență hepatică, nu există date farmacocinetice cu privire la acidul ibandronic. Ficatul nu are un rol semnificativ în clearance-ul acidului ibandronic, deoarece acesta nu este metabolizat, dar este eliminat prin excreție renală și prin preluare de către os. De aceea, la pacienții cu insuficiență hepatică, nu este necesară ajustarea dozelor. În plus, deoarece acidul ibandronic se leagă de proteine în proporție de aproximativ 87% la concentrațiile terapeutice, hipoproteinemia din bolile hepatice severe este puțin probabil să determine creșterea semnificativă clinic a concentrațiilor plasmatiche libere.

#### *Pacienți vârstnici (vezi pct. 4.2)*

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

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

La pacienții cu vârste sub 18 ani, nu există date privind utilizarea Bondronat.

### 5.3 Date preclinice de siguranță

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

#### *Mutagenitate/carcinogenitate:*

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

#### *Toxicitate asupra funcției de reproducere:*

La șobolanii și iepurii la care s-a administrat tratament intravenos, nu s-a observat nici un efect teratogen sau de toxicitate directă asupra fătului al acidul ibandronic. În studiile asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani prin administrarea pe cale orală, efectele asupra fertilității au constat în creșterea pierderilor în perioada de preimplantare la doze de 1 mg/kg și zi și mai mari. În studiile asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani prin administrarea pe calea intravenoasă, acidul ibandronic scade numărul de spermatozoizi la doze de 0,3 și 1 mg/kg și zi și scade fertilitatea la masculi la doze de 1 mg/kg și zi și la femei la doze de 1,2 mg/kg și zi. În studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere la șobolani, reacțiile adverse ale acidului ibandronic au fost cele așteptate de la această clasă de medicamente (bifosfonați). Acestea includ scădere a numărului de locuri de implantare, interferența cu nașterea naturală (distocie), creșterea malformațiilor viscerale (sindromul ureterului renal pelvin) și anomalii dentare la generația F1 de șobolani.

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu  
Acid acetic (99%)  
Acetat de sodiu  
Apă pentru preparate injectabile

### 6.2 Incompatibilități

Pentru a evita incompatibilitățile potențiale, Bondronat concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie diluat doar cu soluție izotonă de clorură de sodiu sau cu soluție de glucoză 5%.

Bondronat nu trebuie amestecat cu soluții care conțin calciu.

### 6.3 Perioada de valabilitate

5 ani  
După reconstituire: 24 ore

### 6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare înainte de reconstituire.  
După reconstituire: a se păstra la frigider (2°C – 8°C).

Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie utilizat imediat. Dacă nu se utilizează imediat, timpul de păstrare al produsului în uz și condițiile înainte de utilizare reprezintă responsabilitatea utilizatorului și, de regulă, nu trebuie să depășească 24 ore la 2°C până la 8°C, cu excepția cazului în care reconstituirea s-a realizat în condiții aseptice controlate și validate.



## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Bondronat este disponibil în cutii care conțin 1, 5 și 10 flacoane (flacoane din sticlă tip I a 6 ml, cu dop din cauciuc bromobutilic). Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

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

Trebuie redusă la minimum eliminarea produselor farmaceutice neutilizate în mediu.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/96/012/011

EU/1/96/012/012

EU/1/96/012/013

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 25 iunie 1996

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 25 iunie 2006

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## **A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului (fabricanților) responsabili pentru eliberarea seriei

### ***Concentrat pentru soluție perfuzabilă***

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

### ***Comprimat filmat***

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  
Danemarca

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa producătorului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

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

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

### **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

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

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca

urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

**Măsuri suplimentare de reducere a riscului**

DAPP trebuie să asigure implementarea cardului pentru pacient privind osteonecroza de maxilar.

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

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

Cutie

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Bondronat 2 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă  
acid ibandronic

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

Fiecare flacon conține acid ibandronic 2 mg (sub formă de sare de sodiu monohidrat).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Acetat de sodiu, clorură de sodiu, acid acetic și apă pentru preparate injectabile. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Concentrat pentru soluție perfuzabilă  
1 flacon

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

A se citi prospectul înainte de utilizare  
Administrare intravenoasă, în perfuzie, după diluare

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

Acest medicament nu necesită condiții speciale pentru păstrare înainte de reconstituire. După diluare, soluția perfuzabilă este stabilă 24 ore la 2°C - 8°C (la frigider)

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

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/96/012/004

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

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

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:



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

**Flacon**

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

Bondronat 2 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă  
acid ibandronic  
Administrare i.v.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

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

2 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**

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

Cutie

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Bondronat 50 mg comprimate filmate  
acid ibandronic

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

Fiecare comprimat filmat conține acid ibandronic 50 mg (sub formă de sare de sodiu monohidrat).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Comprimatele conțin, de asemenea, lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimate filmate  
28 comprimate filmate  
84 comprimate filmate

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

Nu lăsați comprimatele să se dizolve în gură, nu le mestecați sau nu le sfărâmați  
A se citi prospectul înainte de utilizare  
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de umiditate

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

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/96/012/009: 28 comprimate filmate  
EU/1/96/012/010: 84 comprimate filmate

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

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

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

bondronat 50 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**Blister**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Bondronat 50 mg comprimate filmate  
acid ibandronic

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Atnahs Pharma Netherlands B.V.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

LU  
MA  
MI  
JO  
VI  
SB  
DU

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

Cutie

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Bondronat 6 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă  
acid ibandronic

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

Fiecare flacon conține acid ibandronic 6 mg (sub formă de sare de sodiu monohidrat).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Acetat de sodiu, clorură de sodiu, acid acetic, apă pentru preparate injectabile. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Concentrat pentru soluție perfuzabilă  
1 flacon  
5 flacoane  
10 flacoane

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

A se citi prospectul înainte de utilizare  
Administrare intravenoasă, în perfuzie, după diluare

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

Acest medicament nu necesită condiții speciale pentru păstrare înainte de reconstituire. După diluare, soluția perfuzabilă este stabilă 24 ore la 2°C - 8°C (la frigider)

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/96/012/011: 1 flacon  
EU/1/96/012/012: 5 flacoane  
EU/1/96/012/013: 10 flacoane

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

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

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

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

**Flacon**

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

Bondronat 6 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă  
acid ibandronic  
Administrare i.v.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

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

6 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**



## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru pacient

### Bondronat 2 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă acid ibandronic

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### **Ce găsiți în acest prospect:**

1. Ce este Bondronat și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Bondronat
3. Cum se administrează Bondronat
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Bondronat
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Bondronat și pentru ce se utilizează**

Bondronat conține substanța activă acid ibandronic. Aceasta aparține unui grup de medicamente numit bifosfonați.

Bondronat este utilizat la pacienții adulți și vă este prescris dacă aveți cancer de sân care s-a răspândit în oase (numite metastaze osoase).

- Ajută la prevenirea rupturii oaselor (fracturi)
- Ajută la prevenirea altor probleme ale oaselor care pot necesita intervenții chirurgicale sau radioterapie.

De asemenea, Bondronat poate fi prescris dacă aveți concentrații crescute ale calciului în sânge din cauza unei tumori.

Bondronat acționează prin scăderea cantității de calciu care este pierdută din oasele dumneavoastră. Medicamentul împiedică oasele dumneavoastră să își piardă rezistența.

#### **2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Bondronat**

##### **Nu vi se va administra Bondronat:**

- dacă sunteți alergic la acid ibandronic sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6)
- dacă aveți sau ați avut în trecut valori scăzute ale concentrației calciului în sânge.

Nu trebuie să vi se administreze acest medicament dacă oricare dintre cele de mai sus sunt valabile în cazul dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a vi se administra Bondronat.

##### **Atenționări și precauții**

O reacție adversă denumită osteonecroză de maxilar (OM) (leziuni osoase la nivelul maxilarului) a fost raportată foarte rar în perioada ulterioară punerii pe piață la pacienții cărora li se administrează

Bondronat pentru afecțiuni asociate cancerului. OM poate apărea, de asemenea, după oprirea tratamentului.

Este important să încercați să preveniți apariția OM deoarece este o afecțiune dureroasă care poate fi dificil de tratat. Pentru a reduce riscul dezvoltării osteonecrozei de maxilar, există câteva precauții pe care vi le puteți lua.

Înainte de administrarea tratamentului, spuneți medicului dumneavoastră/asistentului medical (cadrului medical) dacă:

- aveți probleme la nivelul gurii sau dinților, precum sănătate orală precară, boli gingivale, sau ați planificat o extracție dentară
- nu beneficiați de îngrijire stomatologică de rutină sau nu ați făcut de mult timp un control stomatologic
- fumați (deoarece acest lucru poate crește riscul problemelor dentare)
- ați fost tratat (tratată) anterior cu bifosfonat (utilizat pentru a trata sau a preveni afecțiunile osoase)
- luați medicamente numite corticosteroizi (de exemplu prednisolon sau dexametazonă)
- aveți cancer.

Medicul dumneavoastră poate solicita să efectuați un control stomatologic înainte de a începe tratamentul cu Bondronat.

În timpul tratamentului, trebuie să mențineți o bună igienă orală (inclusiv periajul regulat al dinților) și să efectuați controale stomatologice de rutină. În cazul în care purtați proteză, aceasta trebuie să se potrivească corespunzător. Dacă sunteți sub tratament stomatologic sau vi se va efectua o intervenție chirurgicală stomatologică (de exemplu extracție dentară), informați-vă medicul cu privire la tratamentul stomatologic și spuneți medicului stomatolog că sunteți tratată cu Bondronat.

Contactați imediat medicul sau medicul stomatolog în cazul în care aveți probleme la nivelul gurii sau dinților, precum mobilitate dentară, durere sau umflare, ulcerații care nu se vindecă sau secreții, întrucât acestea ar putea fi semne ale osteonecrozei de maxilar.

Discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală înainte de a vi se administra Bondronat:

- dacă sunteți alergic la oricare alt bifosfonat
- dacă aveți concentrații scăzute sau crescute ale vitaminei D, calciului sau a oricăror alte minerale
- dacă aveți probleme cu rinichii
- dacă aveți afecțiuni ale inimii, iar medicul v-a recomandat să scădeți consumul zilnic de lichide.

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

Dacă manifestați unul dintre următoarele simptome cum sunt: scurtarea respirației/dificultăți la respirație, senzație de nod în gât, umflarea limbii, amețeli, senzație de pierdere a cunoștinței, înroșirea sau umflarea feței, erupții trecătoare pe piele, greață și vărsături, trebuie să informați imediat medicul sau asistenta medicală (vezi pct. 4).

### **Copii și adolescenți**

Bondronat nu trebuie administrat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

### **Bondronat împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Aceasta deoarece Bondronat poate afecta acțiunea altor medicamente. De asemenea, alte medicamente pot afecta acțiunea Bondronat.

**În special, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului** dacă vi se administrează un tip de antibiotic injectabil numit aminoglicozidă, cum este gentamicina. Aceasta deoarece atât aminoglicozidele cât și Bondronat pot să scadă concentrațiile de calciu din sânge.

### **Sarcina și alăptarea**

Nu trebuie să vi se administreze Bondronat dacă sunteți gravidă, intenționați să rămâneți gravidă sau dacă alăptați. Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor:**

Puteți conduce vehicule și să folosiți utilaje deoarece este de așteptat ca Bondronat să nu aibă nicio influență sau să aibă o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră dacă doriți să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje sau unelte.

**Bondronat conține sodiu sub 1 mmol (23 mg) per flacon, adică practic „nu conține sodiu”.**

## **3. Cum se administrează Bondronat**

### **Administrarea medicamentului**

- Bondronat este administrat în mod normal de către un medic sau un alt profesionist din domeniul sănătății specializat în tratamentul cancerului
- Medicamentul se administrează în perfuzie într-o venă.

Medicul dumneavoastră vă poate face periodic analize de sânge în timpul tratamentului cu Bondronat pentru a verifica dacă vi se administrează doza corectă de medicament.

### **Cât Bondronat vi se va administra**

Medicul dumneavoastră va decide cât Bondronat vi se va administra în funcție de boala dumneavoastră.

Dacă aveți cancer de sân care s-a răspândit în oase, doza recomandată este de 3 flacoane (6 mg) la fiecare 3-4 săptămâni, administrată în perfuzie într-o venă în decurs de cel puțin 15 minute.

Dacă aveți concentrații crescute ale calciului în sânge din cauza unei tumori, atunci doza recomandată este de 1 flacon (2 mg) sau 2 flacoane (4 mg) administrate într-o singură doză, în funcție de severitatea bolii dumneavoastră. Medicamentul trebuie administrat în perfuzie într-o venă în decurs de două ore. Poate fi luată în considerare repetarea dozei în cazul unui răspuns insuficient sau dacă boala dumneavoastră re apare.

Medicul dumneavoastră vă poate modifica doza și durata perfuziei intravenoase dacă aveți afecțiuni ale rinichilor.

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

## **4. Reacții adverse posibile**

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

**Discutați imediat cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse grave – puteți avea nevoie de tratament medical de urgență:**

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

- inflamație și durere persistentă la nivelul ochilor

- durere nouă, senzație de slăbiciune sau disconfort la nivelul coapsei, șoldului sau zonei inghinale. Puteți avea semnele timpurii ale unei fracturi neașteptate de femur.

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

- durere sau leziuni la nivelul gurii sau maxilarului. Puteți avea semnele timpurii ale unor probleme severe ale maxilarului (necroza (moartea țesutului osos) osului maxilarului)
- Discutați cu medicul dumneavoastră dacă aveți durere la nivelul urechii, secreție din ureche și/sau infecție a urechii. Acestea ar putea fi semne ale deteriorării oaselor de la nivelul urechii
- mâncărimi, umflare a feței, buzelor, limbii și gâtului, cu dificultăți de respirație. Puteți avea o reacție alergică gravă, care vă poate pune viața în pericol (vezi pct. 2)
- reacții adverse severe la nivelul pielii.

#### **Frecvență necunoscută** (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

- criză de astm bronșic.

#### **Alte reacții adverse posibile**

##### **Frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 pacienți)

- simptome asemănătoare gripei, inclusiv febră, tremurături și frisoane, senzație de disconfort, oboseală, dureri la nivelul oaselor, mușchilor și articulațiilor. De regulă, aceste simptome dispar în câteva ore sau zile. Discutați cu asistenta medicală sau cu medicul dumneavoastră dacă vreun efect devine supărător sau durează mai mult de câteva zile
- creștere a temperaturii corpului
- durere de stomac sau durere abdominală, indigestie, senzație de rău, vărsături sau diaree (scaune moi)
- concentrații scăzute de calciu sau fosfat în sânge
- modificări ale rezultatelor testelor de sânge cum ar fi gamma-GT sau creatinina
- o tulburare a bătailor inimii numită bloc de ramură
- dureri osoase sau musculare
- durere de cap, senzație de amețeală sau slăbiciune
- senzație de sete, durere în gât, modificări ale gustului
- umflarea picioarelor și a labelor picioarelor
- dureri ale articulațiilor, artrită, sau alte probleme ale articulațiilor
- afecțiuni ale glandei paratiroide
- vânătăi
- infecții
- o afecțiune a ochilor numită cataractă
- afecțiuni ale pielii
- afecțiuni dentare.

##### **Mai puțin frecvente** (pot afecta mai puțin de 1 din 100 pacienți):

- tremurături sau frisoane
- scădere prea mare a temperaturii corpului (hipotermie)
- o afecțiune a vaselor de sânge din creier numită tulburare cerebrovasculară (atac vascular cerebral sau sângerare la nivelul creierului)
- tulburări circulatorii și ale inimii (incluzând palpitații, infarct miocardic, hipertensiune arterială (presiune ridicată a sângelui) și varice)
- modificări ale celulelor sângelui (anemie)
- o concentrație crescută a fosfatazei alcaline în sânge
- acumulare de lichid și umflare (limfedem)
- lichid în plămâni
- afecțiuni ale stomacului, cum ar fi gastroenterită sau gastrită
- calculi biliari (pietre la nivelul veziculei biliare)
- imposibilitatea de a urina, cistită (inflamarea vezicii urinare)
- migrenă

- durere la nivelul nervilor, leziuni ale rădăcinii nervilor
- surditate
- creșterea sensibilității la sunet, gust sau atingere sau modificări ale mirosului
- dificultăți la înghițire
- ulcerații la nivelul gurii, inflamația buzelor (cheilită), candidoză la nivelul cavității bucale
- mâncărimi sau senzație de furnicături în jurul gurii
- durere pelvină, secreție, mâncărimi sau durere vaginală
- o formațiune la nivelul pielii numită tumoră benignă a pielii
- pierderi de memorie
- tulburări de somn, teamă fără motiv, instabilitate emoțională sau dispoziție schimbătoare
- erupție trecătoare pe piele
- căderea părului
- leziune sau durere la nivelul locului de injectare
- pierdere în greutate
- chist la nivelul rinichilor (pungă cu lichid la nivelul rinichilor).

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Bondronat**

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe etichetă după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective
- După diluare, soluția perfuzabilă este stabilă 24 ore la 2°C-8°C (la frigider)
- Nu utilizați acest medicament dacă observați că soluția nu este limpede sau conține particule.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Bondronat**

- Substanța activă este acidul ibandronic. Un flacon cu 2 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă conține acid ibandronic 2 mg (sub formă de sare de sodiu monohidrat)
- Celelalte componente sunt clorură de sodiu, acid acetic, acetat de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

### **Cum arată Bondronat și conținutul ambalajului**

Bondronat este o soluție incoloră, limpede. Bondronat este disponibil în cutii care conțin 1 flacon (flacon din sticlă tip I, 2 ml, cu dop din cauciuc bromobutilic).

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul**

#### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

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

#### **Fabricantul**

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

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

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru  
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

-----  
**Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:**

**Doze: Prevenirea evenimentelor osoase la pacienții cu neoplasm mamar și metastaze osoase**

La pacienții cu neoplasm mamar și metastaze osoase, doza recomandată pentru prevenirea evenimentelor osoase este de 6 mg, administrată intravenos la interval de 3-4 săptămâni. Această doză trebuie administrată perfuzabil în decurs de cel puțin 15 minute.

*Pacienți cu insuficiență renală*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară ( $Cl_{cr} \geq 50$  și  $< 80$  ml/min). La pacienții cu neoplasm mamar și metastaze osoase tratați pentru prevenirea evenimentelor osoase, având insuficiență renală moderată ( $Cl_{cr} \geq 30$  și  $< 50$  ml/min) sau insuficiență renală severă ( $Cl_{cr} < 30$  ml/min) trebuie să fie respectate următoarele recomandări de dozare:

Clearance-ul creatininei (ml/min)	Doză	Volumul perfuziei <sup>1</sup> și timpul de perfuzare <sup>2</sup>
$\geq 50$ $Cl_{cr} < 80$	6 mg (6 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă)	100 ml în decurs de 15 minute
$\geq 30$ $Cl_{cr} < 50$	4 mg (4 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă)	500 ml în decurs de 1 oră
$< 30$	2 mg (2 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă)	500 ml în decurs de 1 oră

<sup>1</sup> Soluție de clorură de sodiu 0,9% sau soluție de glucoză 5%

<sup>2</sup> Administrare la fiecare 3 până la 4 săptămâni

O durată de administrare a perfuziei de 15 minute nu a fost studiată la pacienții cu cancer cu  $Cl_{cr} < 50$  ml/min.

**Doze: Tratamentul hipercalcemiei induse de tumori**

Bondronat se administrează, în general, în spital. Doza este stabilă de medic, având în vedere următorii factori.

Înainte de inițierea tratamentului cu Bondronat, pacientul trebuie rehidratat adecvat cu 9 mg/ml (0,9%) clorură de sodiu. Trebuie avute în vedere severitatea hipercalcemiei, precum și tipul de tumoră. La majoritatea pacienților cu hipercalcemie severă (calcemia corectată cu albumină\*  $\geq 3$  mmol/l sau  $\geq 12$  mg/dl), doza unică adecvată este de 4 mg. La pacienții cu hipercalcemie moderată (calcemia corectată cu albumină\*  $< 3$  mmol/l sau  $< 12$  mg/dl), doza eficientă este de 2 mg. Cea mai mare doză utilizată în studiile clinice a fost de 6 mg, dar această doză nu a adus niciun beneficiu suplimentar în ceea ce privește eficacitatea.

\*Rețineți, calcemia corectată cu albumină este calculată după cum urmează:

$$\text{Calcemia corectată cu albumină (mmol/l)} = \text{calcemia (mmol/l)} - [0,02 \times \text{albumină (g/l)}] + 0,8$$

**Sau**

$$\text{Calcemia corectată cu albumină (mg/dl)} = \text{calcemia (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{albumină (g/dl)}]$$

Pentru a transforma calcemia corectată cu albumină din mmol/l la mg/dl, se înmulțește cu 4.

În majoritatea cazurilor, o calcemie crescută poate fi redusă la valorile normale în decurs de 7 zile. Pentru dozele de 2 mg și 4 mg, timpul median de recădere (creșterea din nou a calcemiei corectate cu albumină peste 3 mmol/l) a fost de 18-19 zile. Pentru doza de 6 mg, timpul median de recădere a fost de 26 zile.



## **Modul și calea de administrare**

Bondronat concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie administrat în perfuzie intravenoasă.

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

- Prevenția evenimentelor osoase la pacientele cu cancer de sân și metastaze osoase- adăugat la 100 ml soluție izotonă de clorură de sodiu sau la 100 ml soluție glucoză 5% și administrat perfuzabil în cel puțin 15 minute. A se vedea, de asemenea, secțiunea anterioară care prezintă dozele, pentru pacienții cu insuficiență renală
- Tratamentul hipercalemiei induse de tumori – adăugat la 500 ml soluție izotonă de clorură de sodiu sau la 500 ml soluție glucoză 5% și administrat perfuzabil în decurs de 2 ore.

Notă:

Pentru a evita incompatibilitățile potențiale, Bondronat concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie diluat doar cu soluție izotonă de clorură de sodiu sau cu soluție de glucoză 5%. Soluțiile care conțin calciu nu trebuie amestecate cu Bondronat concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Soluția diluată este destinată unei singure utilizări. Trebuie utilizată numai soluția limpede, fără particule.

Se recomandă ca după diluare, medicamentul să fie utilizat imediat (vezi punctul 5 al acestui prospect „Cum se păstrează Bondronat”).

Bondronat concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie administrat în perfuzie intravenoasă. Este necesară prudență pentru ca Bondronat concentrat pentru soluție perfuzabilă să nu se administreze pe cale intraarterială sau paravenoasă, deoarece aceasta poate determina apariția de leziuni tisulare.

## **Frecvența administrării**

Pentru tratamentul hipercalemiei induse de tumori, Bondronat concentrat pentru soluție perfuzabilă se administrează, în general, într-o singură perfuzie.

La pacienții cu neoplasm mamar și metastaze osoase, pentru prevenirea evenimentelor osoase, perfuzia cu Bondronat se repetă la intervale de 3-4 săptămâni.

## **Durata tratamentului**

La un număr limitat de pacienți (50 pacienți) s-a administrat o a doua perfuzie pentru tratamentul hipercalemiei. În cazul hipercalemiei recurente sau a eficacității insuficiente, trebuie luată în considerare repetarea tratamentului.

La pacienții cu neoplasm mamar și metastaze osoase, perfuzia cu Bondronat trebuie administrată la intervale de 3-4 săptămâni. În studiile clinice, tratamentul a fost continuat până la 96 săptămâni.

## **Supradozaj**

Până în prezent, nu există experiență privind intoxicația acută cu Bondronat concentrat pentru soluție perfuzabilă. Funcțiile renală și hepatică trebuie monitorizate, deoarece atât rinichii cât și ficatul au fost evidențiate ca organe țintă pentru toxicitate în studiile preclinice cu doze mari.

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

## Prospect: Informații pentru utilizator

### Bondronat 50 mg comprimate filmate acid ibandronic

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Bondronat și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Bondronat
3. Cum să luați Bondronat
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Bondronat
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este Bondronat și pentru ce se utilizează

Bondronat conține substanța activă acid ibandronic. Aceasta aparține unui grup de medicamente numit bifosfonați.

Bondronat este utilizat la pacienții adulți și vă este prescris dacă aveți cancer de sân care s-a răspândit în oase (numite metastaze osoase).

- Ajută la prevenirea rupturii oaselor (fracturi)
- Ajută la prevenirea altor probleme ale oaselor care pot necesita intervenții chirurgicale sau radioterapie.

Bondronat acționează prin scăderea cantității de calciu care este pierdută din oasele dumneavoastră. Medicamentul împiedică oasele dumneavoastră să își piardă rezistența.

#### 2. Ce trebuie să știți înainte să luați Bondronat

##### Nu luați Bondronat:

- dacă sunteți alergic la acid ibandronic sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6)
- dacă aveți probleme la nivelul esofagului, cum ar fi îngustarea acestuia sau dificultate la înghițire
- dacă nu puteți să stați în șezut sau în picioare pentru cel puțin o oră (60 minute)
- dacă aveți sau ați avut vreodată valori scăzute ale concentrației calciului în sânge.

Nu trebuie să vi se administreze acest medicament dacă oricare dintre cele de mai sus sunt valabile în cazul dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a lua Bondronat.

##### Atenționări și precauții

O reacție adversă denumită osteonecroză de maxilar (OM) (leziuni osoase la nivelul maxilarului) a fost raportată foarte rar în perioada ulterioară punerii pe piață la pacienții cărora li se administrează

Bondronat pentru afecțiuni asociate cancerului. OM poate apărea, de asemenea, după oprirea tratamentului.

Este important să încercați să preveniți apariția OM deoarece este o afecțiune dureroasă care poate fi dificil de tratat. Pentru a reduce riscul dezvoltării osteonecrozei de maxilar, există câteva precauții pe care vi le puteți lua.

Înainte de administrarea tratamentului, spuneți medicului dumneavoastră/asistentului medical (cadrului medical) dacă:

- aveți probleme la nivelul gurii sau dinților, precum sănătate orală precară, boli gingivale, sau ați planificat o extracție dentară
- nu beneficiați de îngrijire stomatologică de rutină sau nu ați făcut de mult timp un control stomatologic
- fumați (deoarece acest lucru poate crește riscul problemelor dentare)
- ați fost tratat (tratată) anterior cu bifosfonat (utilizat pentru a trata sau a preveni afecțiunile osoase)
- luați medicamente numite corticosteroizi (de exemplu prednisolon sau dexametazonă)
- aveți cancer.

Medicul dumneavoastră poate solicita să efectuați un control stomatologic înainte de a începe tratamentul cu Bondronat.

În timpul tratamentului, trebuie să mențineți o bună igienă orală (inclusiv periajul regulat al dinților) și să efectuați controale stomatologice de rutină. În cazul în care purtați proteză, aceasta trebuie să se potrivească corespunzător. Dacă sunteți sub tratament stomatologic sau vi se va efectua o intervenție chirurgicală stomatologică (de exemplu extracție dentară), informați-vă medicul cu privire la tratamentul stomatologic și spuneți medicului stomatolog că sunteți tratat (tratată) cu Bondronat.

Contactați imediat medicul sau medicul stomatolog în cazul în care aveți probleme la nivelul gurii sau dinților, precum mobilitate dentară, durere sau umflare, ulcerații care nu se vindecă sau secreții, întrucât acestea ar putea fi semne ale osteonecrozei de maxilar.

Discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul înainte de a lua Bondronat:

- dacă sunteți alergic la oricare alt bifosfonat
- dacă aveți orice probleme la înghițire sau digestive
- dacă aveți concentrații scăzute sau crescute ale vitaminei D sau a oricăror alte minerale
- dacă aveți probleme cu rinichii.

Este posibil să apară iritație, inflamație sau ulcerare la nivelul esofagului, însoțite des de simptome precum durere severă în piept, durere severă după ce înghițiți alimente și/sau băuturi, senzație intensă de greutate sau vărsături, în special dacă nu beți un pahar plin cu apă și/sau dacă vă așezați în poziția culcat la mai puțin de o oră după ce luați Bondronat. Dacă prezentați aceste simptome, opriți administrarea de Bondronat și informați-vă imediat medicul despre această situație (vezi pct. 3 și 4).

### **Copii și adolescenți**

Bondronat nu trebuie administrat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

### **Bondronat împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Aceasta deoarece Bondronat poate afecta acțiunea altor medicamente. De asemenea, alte medicamente pot afecta acțiunea Bondronat.

**În special, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului** dacă luați unul din următoarele medicamente:

- suplimente care conțin calciu, magneziu, fier sau aluminiu

- acid acetilsalicilic și antiinflamatoare nesteroidiene numite „AINS”, precum ibuprofen sau naproxen. Aceasta deoarece ambele produse, „AINS” și Bondronat, pot determina iritația stomacului și a intestinului
- un tip de antibiotic injectabil numit aminoglicozidă, cum este gentamicina. Aceasta deoarece atât aminoglicozidele cât și Bondronat pot să scadă concentrațiile de calciu din sânge.

Administrarea de medicamente care reduc aciditatea stomacului, cum ar fi cimetidina și ranitidina, pot crește ușor efectele Bondronat.

### **Bondronat împreună cu alimente și băuturi**

Nu luați Bondronat cu alimente sau alte băuturi, cu excepția apei deoarece Bondronat este mai puțin eficace dacă este luat cu alimente sau băuturi (vezi pct. 3).

Luați Bondronat la cel puțin 6 ore după ce ați mâncat, băut sau ați luat alte medicamente sau suplimente (de exemplu produse care conțin calciu (lapte), aluminiu, magneziu și fier), cu excepția apei. După ce ați luat comprimatul, așteptați cel puțin 30 de minute înainte de consumul primului aliment, sau a primei băuturi sau înainte de utilizarea oricăror medicamente sau suplimente (vezi punctul 3).

### **Sarcina și alăptarea**

Nu luați Bondronat dacă sunteți gravidă, intenționați să rămâneți gravidă sau dacă alăptați. Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Puteți conduce vehicule și să folosiți utilaje deoarece este de așteptat ca Bondronat să nu aibă nicio influență sau să aibă o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră dacă doriți să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje sau unelte.

### **Bondronat conține lactoză.**

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, (de exemplu dacă aveți intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau aveți probleme cu absorbția de glucoză-galactoză), discutați cu medicul dumneavoastră înainte să luați acest medicament.

## **3. Cum să luați Bondronat**

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Luați Bondronat la cel puțin 6 ore după ce ați mâncat, băut sau ați luat alte medicamente sau suplimente, cu excepția apei. Nu trebuie să utilizați apa cu o concentrație crescută de calciu. În cazul în care există suspiciuni privind prezența unei concentrații crescute de calciu în apa de la robinet (apă dură), se recomandă să se utilizeze apă îmbuteliată, cu un conținut scăzut de minerale.

Medicul dumneavoastră vă poate face periodic analize de sânge în timpul tratamentului cu Bondronat pentru a verifica dacă vi se administrează doza corectă de medicament.

### **Administrarea acestui medicament**

Este important să luați Bondronat la momentul potrivit și într-un mod corect, deoarece acesta poate cauza iritație, inflamație sau ulcer în esofag.

Puteți împiedica acest lucru dacă respectați următoarele:

- Luați comprimatul dumneavoastră imediat ce vă treziți dimineața înainte de a lua prima masă, băutură sau alte medicamente sau suplimente din ziua respectivă..

- Luați comprimatul dumneavoastră numai cu un pahar plin cu apă (aproximativ 200 ml). Nu luați comprimatul cu altă băutură decât apă
- Luați comprimatul întreg. Nu mestecați, nu sugeți sau nu sfărâmați comprimatul. Nu lăsați comprimatul să se dizolve în gură
- După ce ați luat comprimatul, așteptați cel puțin 30 minute. Apoi puteți lua prima masă, băutură, medicament sau supliment alimentar din ziua respectivă
- Trebuie să stați în poziție verticală (în șezut sau în picioare) în timp ce luați comprimatul dumneavoastră și să rămâneți în această poziție următoarea oră (60 minute) după ce ați luat comprimatul. Dacă nu stați în poziție verticală (în picioare sau în șezut), o cantitate de medicament vă poate ajunge înapoi în esofag.

### **Cât de mult trebuie să luați**

Doza uzuală de Bondronat este de un comprimat pe zi. Dacă aveți afecțiuni renale moderate, medicul dumneavoastră poate reduce doza la un comprimat administrat la două zile. Dacă aveți afecțiuni renale severe, medicul dumneavoastră poate reduce doza la un comprimat pe săptămână.

### **Dacă luați mai mult Bondronat decât trebuie**

Dacă luați prea multe comprimate, vorbiți cu un medic sau mergeți la spital imediat. Beți un pahar plin de lapte înainte de a pleca. Nu vă induceți vărsături. Nu stați întins.

### **Dacă uitați să luați Bondronat**

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Dacă luați un comprimat în fiecare zi, săriți doza uitată. Apoi luați-o în mod obișnuit în ziua următoare. Dacă luați un comprimat la două zile sau o dată pe săptămână, cereți sfatul medicului dumneavoastră sau farmacistului.

### **Dacă încetați să luați Bondronat**

Continuați administrarea de Bondronat atât timp cât v-a prescris medicul dumneavoastră. Aceasta deoarece medicamentul va acționa doar dacă este luat tot timpul.

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

## **4. Reacții adverse posibile**

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

**Discutați imediat cu un medic sau cu asistenta medicală dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse grave – puteți avea nevoie de tratament medical de urgență:**

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

- greață, arsuri gastrice și disconfort la înghițire (inflamația esofagului)

**Mai puțin frecvente** (pot afecta mai puțin de 1 din 100 de pacienți):

- durere severă de stomac. Aceasta poate fi un semn de ulcer la nivelul primei porțiuni a intestinului (duoden), care sângerează sau că stomacul dumneavoastră este inflammat (gastrită)

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

- inflamație și durere persistentă la nivelul ochilor
- durere nouă, senzație de slăbiciune sau disconfort la nivelul coapsei, șoldului sau zonei inghinale. Puteți avea semnele timpurii ale unei fracturi neașteptate de femur.

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

- durere sau leziuni la nivelul gurii sau maxilarului. Puteți avea semnele timpurii ale unor probleme severe ale maxilarului (necroza (moartea țesutului osos) osului maxilarului)
- Discutați cu medicul dumneavoastră dacă aveți durere la nivelul urechii, secreție din ureche și/sau infecție a urechii. Acestea ar putea fi semne ale deteriorării oaselor de la nivelul urechii
- mâncărimi, umflare a feței, buzelor, limbii și gâtului, cu dificultăți de respirație. Puteți avea o reacție alergică gravă, care vă poate pune viața în pericol
- reacții adverse severe la nivelul pielii.

**Frecvență necunoscută** (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

- criză de astm bronșic.

**Alte reacții adverse posibile**

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

- durere abdominală, indigestie
- concentrații scăzute ale calciului în sânge
- slăbiciune.

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

- durere în piept
- mâncărimi sau furnicături ale pielii (parestezie)
- simptome asemănătoare gripei, stare generală de rău sau de durere
- gură uscată, percepția anormală a gustului sau dificultăți la înghițire
- anemie
- concentrații mari ale ureei și ale hormonului paratiroidian în sânge.

**Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## 5. Cum se păstrează Bondronat

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe blister și pe cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective
- A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de umiditate
- Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

**Ce conține Bondronat**

- Substanța activă este acidul ibandronic. Fiecare comprimat filmat conține 50 mg acid ibandronic (sub formă de sare de sodiu monohidrat).

Celelalte componente sunt:

- nucleul comprimatului: lactoză monohidrat, povidonă, celuloză microcristalină, crospovidonă, acid stearic purificat, dioxid de siliciu coloidal anhidru
- filmul comprimatului: hipromeloză, dioxid de titan (E 171), talc, macrogol 6000.

**Cum arată Bondronat și conținutul ambalajului**

Comprimate filmate de formă alungită, de culoare albă până la aproape albă, gravate cu L2/IT. Sunt disponibile în cutii cu 28 sau 84 comprimate. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

**Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul****Deținătorul autorizației de punere pe piață**

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

**Fabricantul**

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  
Danemarca

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

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## Prospect: Informații pentru utilizator

### Bondronat 6 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă acid ibandronic

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### **Ce găsiți în acest prospect:**

1. Ce este Bondronat și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Bondronat
3. Cum se administrează Bondronat
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Bondronat
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Bondronat și pentru ce se utilizează**

Bondronat conține substanța activă acid ibandronic. Aceasta aparține unui grup de medicamente numit bifosfonați.

Bondronat este utilizat la pacienții adulți și vă este prescris dacă aveți cancer de sân care s-a răspândit în oase (numite metastaze osoase).

- Ajută la prevenirea rupturii oaselor (fracturi)
- Ajută la prevenirea altor probleme ale oaselor care pot necesita intervenții chirurgicale sau radioterapie.

De asemenea, Bondronat poate fi prescris dacă aveți concentrații crescute ale calciului în sânge din cauza unei tumori.

Bondronat acționează prin scăderea cantității de calciu care este pierdută din oasele dumneavoastră. Medicamentul împiedică oasele dumneavoastră să își piardă rezistența.

#### **2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Bondronat**

##### **Nu vi se va administra Bondronat:**

- dacă sunteți alergic la acid ibandronic sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6)
- dacă aveți sau ați avut în trecut valori scăzute ale concentrației calciului în sânge.

Nu trebuie să vi se administreze acest medicament dacă oricare dintre cele de mai sus sunt valabile în cazul dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a vi se administra Bondronat.

##### **Atenționări și precauții**

O reacție adversă denumită osteonecroză de maxilar (OM) (leziuni osoase la nivelul maxilarului) a fost raportată foarte rar în perioada ulterioară punerii pe piață la pacienții cărora li se administrează Bondronat pentru afecțiuni asociate cancerului. OM poate apărea, de asemenea, după oprirea tratamentului.



Este important să încercați să preveniți apariția OM deoarece este o afecțiune dureroasă care poate fi dificil de tratat. Pentru a reduce riscul dezvoltării osteonecrozei de maxilar, există câteva precauții pe care vi le puteți lua.

Înainte de administrarea tratamentului, spuneți medicului dumneavoastră/asistentului medical (cadrele medicale) dacă:

- aveți probleme la nivelul gurii sau dinților, precum sănătate orală precară, boli gingivale, sau ați planificat o extracție dentară
- nu beneficiați de îngrijire stomatologică de rutină sau nu ați făcut de mult timp un control stomatologic
- fumați (deoarece acest lucru poate crește riscul problemelor dentare)
- ați fost tratat (tratată) anterior cu bifosfonat (utilizat pentru a trata sau a preveni afecțiunile osoase)
- luați medicamente numite corticosteroizi (de exemplu prednisolon sau dexametazonă)
- aveți cancer.

Medicul dumneavoastră poate solicita să efectuați un control stomatologic înainte de a începe tratamentul cu Bondronat.

În timpul tratamentului, trebuie să mențineți o bună igienă orală (inclusiv periajul regulat al dinților) și să efectuați controale stomatologice de rutină. În cazul în care purtați proteză, aceasta trebuie să se potrivească corespunzător. Dacă sunteți sub tratament stomatologic sau vi se va efectua o intervenție chirurgicală stomatologică (de exemplu extracție dentară), informați-vă medicul cu privire la tratamentul stomatologic și spuneți medicului stomatolog că sunteți tratat (tratată) cu Bondronat.

Contactați imediat medicul sau medicul stomatolog în cazul în care aveți probleme la nivelul gurii sau dinților, precum mobilitate dentară, durere sau umflare, ulcerații care nu se vindecă sau secreții, întrucât acestea ar putea fi semne ale osteonecrozei de maxilar.

Discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau cu asistenta medicală înainte de a vi se administra Bondronat:

- dacă sunteți alergic la oricare alt bifosfonat
- dacă aveți concentrații scăzute sau crescute ale vitaminei D, calciului sau a oricăror alte minerale
- dacă aveți probleme cu rinichii
- dacă aveți afecțiuni ale inimii, iar medicul v-a recomandat să scădeți consumul zilnic de lichide.

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

Dacă manifestați unul dintre următoarele simptome cum sunt: scurtarea respirației/dificultăți la respirație, senzație de nod în gât, umflarea limbii, amețeli, senzație de pierdere a cunoștinței, înroșirea sau umflarea feței, erupții trecătoare pe piele, greață și vărsături, trebuie să informați imediat medicul sau asistenta medicală (vezi pct. 4).

### **Copii și adolescenți**

Bondronat nu trebuie administrat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

### **Bondronat împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Aceasta deoarece Bondronat poate afecta acțiunea altor medicamente. De asemenea, alte medicamente pot afecta acțiunea Bondronat.

**În special, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului** dacă vi se administrează un tip de antibiotic injectabil numit aminoglicozidă cum este gentamicina. Aceasta deoarece atât aminoglicozidele cât și Bondronat pot să scadă concentrațiile de calciu din sânge.

### **Sarcina și alăptarea**

Nu trebuie să vi se administreze Bondronat dacă sunteți gravidă, intenționați să rămâneți gravidă sau dacă alăptați. Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Puteți conduce vehicule și să folosiți utilaje deoarece este de așteptat ca Bondronat să nu aibă nicio influență sau să aibă o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră dacă doriți să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje sau unelte.

**Bondronat conține sodiu sub 1 mmol (23 mg) per flacon, adică practic „nu conține sodiu”.**

## **3. Cum se administrează Bondronat**

### **Administrarea medicamentului**

- Bondronat este administrat în mod normal de către un medic sau un alt profesionist din domeniul sănătății specializat în tratamentul cancerului
- Medicamentul se administrează în perfuzie într-o venă.

Medicul dumneavoastră vă poate face periodic analize de sânge în timpul tratamentului cu Bondronat pentru a verifica dacă vi se administrează doza corectă de medicament.

### **Cât Bondronat vi se va administra**

Medicul dumneavoastră va decide cât Bondronat vi se va administra în funcție de boala dumneavoastră.

Dacă aveți cancer de sân care s-a răspândit în oase, doza recomandată este de 1 flacon (6 mg) la fiecare 3-4 săptămâni, administrat în perfuzie într-o venă în decurs de cel puțin 15 minute.

Dacă aveți concentrații crescute ale calciului în sânge din cauza unei tumori, atunci doza recomandată este de 2 mg sau 4 mg, administrate într-o singură doză, în funcție de severitatea bolii dumneavoastră. Medicamentul trebuie administrat în perfuzie într-o venă în decurs de două ore. Poate fi luată în considerare repetarea dozei în cazul unui răspuns insuficient sau dacă boala dumneavoastră reappare.

Medicul dumneavoastră vă poate modifica doza și durata perfuziei intravenoase dacă aveți afecțiuni ale rinichilor.

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

## **4. Reacții adverse posibile**

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

**Discutați imediat cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse grave – puteți avea nevoie de tratament medical de urgență:**

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

- inflamație și durere persistentă la nivelul ochilor
- durere nouă, senzație de slăbiciune sau disconfort la nivelul coapsei, șoldului sau zonei inghinale. Puteți avea semnele timpurii ale unei fracturi neașteptate de femur.

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

- durere sau leziuni la nivelul gurii sau maxilarului. Puteți avea semnele timpurii ale unor probleme severe ale maxilarului (necroza (moartea țesutului osos) osului maxilarului)
- Discutați cu medicul dumneavoastră dacă aveți durere la nivelul urechii, secreție din ureche și/sau infecție a urechii. Acestea ar putea fi semne ale deteriorării oaselor de la nivelul urechii
- mâncărimi, umflare a feței, buzelor, limbii și gâtului, cu dificultăți de respirație. Puteți avea o reacție alergică gravă, care vă poate pune viața în pericol (vezi pct. 2)
- reacții adverse severe la nivelul pielii.

**Frecvență necunoscută** (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

- criză de astm bronșic.

### **Alte reacții adverse posibile**

**Frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 pacienți)

- simptome asemănătoare gripei, inclusiv febră, tremurături și frisoane, senzație de disconfort, oboseală, dureri osoase, musculare și articulare. De regulă, aceste simptome dispar în câteva ore sau zile. Discutați cu asistenta medicală sau cu medicul dumneavoastră dacă vreun efect devine supărător sau durează mai mult de câteva zile
- creștere a temperaturii corpului
- durere de stomac sau durere abdominală, indigestie, senzație de rău, vărsături sau diaree (scaune moi)
- concentrații scăzute de calciu sau fosfat în sânge
- modificări ale rezultatelor testelor de sânge cum ar fi gamma-GT sau creatinina
- o tulburare a bătailor inimii numită bloc de ramură
- dureri osoase sau musculare
- durere de cap, senzație de amețeală sau slăbiciune
- senzație de sete, durere în gât, modificări ale gustului
- umflarea picioarelor și a labelor picioarelor
- dureri ale articulațiilor, artrită sau alte probleme ale articulațiilor
- afecțiuni ale glandei paratiroide
- vânățai
- infecții
- o afecțiune a ochilor numită cataractă
- afecțiuni ale pielii
- afecțiuni dentare.

**Mai puțin frecvente** (pot afecta mai puțin de 1 din 100 de pacienți)

- tremurături sau frisoane
- scădere prea mare a temperaturii corpului (hipotermie)
- o afecțiune a vaselor de sânge din creier numită tulburare cerebrovasculară (atac vascular cerebral sau sângerare la nivelul creierului)
- tulburări circulatorii și ale inimii (incluzând palpitații, infarct miocardic, hipertensiune arterială (presiune ridicată a sângelui) și varice)
- modificări ale celulelor sângelui (anemie)
- o concentrație crescută a fosfatazei alcaline în sânge
- acumulare de lichid și umflare (limfedem)

- lichid în plămâni
- afecțiuni ale stomacului cum ar fi gastroenterită sau gastrită
- calculi biliari (pietre la nivelul veziculei biliare)
- imposibilitatea de a urina, cistită (inflamarea vezicii urinare)
- migrenă
- durere la nivelul nervilor, leziuni ale rădăcinii nervilor
- surditate
- creșterea sensibilității la sunet, gust sau atingere sau modificări ale mirosului
- dificultăți la înghițire
- ulcerații la nivelul gurii, inflamația buzelor (cheilită), candidoză la nivelul cavității bucale
- mâncărimi sau senzație de furnicături în jurul gurii
- durere pelvină, secreție, mâncărimi sau durere vaginală
- o formațiune la nivelul pielii numită tumoră benignă a pielii
- pierderi de memorie
- tulburări de somn, teamă fără motiv, instabilitate emoțională sau dispoziție schimbătoare
- erupție trecătoare pe piele
- căderea părului
- leziune sau durere la nivelul locului de injectare
- pierdere în greutate
- chist la nivelul rinichilor (pungă cu lichid la nivelul rinichiului).

#### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul [sistemului național de raportare](#), așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

#### **5. Cum se păstrează Bondronat**

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe etichetă după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective
- După diluare, soluția perfuzabilă este stabilă 24 ore la 2 C-8 C (la frigider)
- Nu utilizați acest medicament dacă observați că soluția nu este limpede sau conține particule.

#### **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

##### **Ce conține Bondronat**

- Substanța activă este acidul ibandronic. Un flacon cu 6 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă conține acid ibandronic 6 mg (sub formă de sare de sodiu monohidrat)
- Celelalte componente sunt clorură de sodiu, acid acetic, acetat de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

##### **Cum arată Bondronat și conținutul ambalajului**

Bondronat este o soluție incoloră, limpede. Bondronat este disponibil în cutii care conțin 1, 5 și 10 flacoane (flacon din sticlă tip I, 6 ml, cu dop din cauciuc bromobutilic). Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

##### **Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul**

##### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

Atnahs Pharma Netherlands B.V.

Copenhagen Towers,  
Ørestads Boulevard 108, 5.tv  
DK-2300 København S  
Danemarca

**Fabricantul**

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

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

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru  
Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>

-----  
**Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:**

**Doze: Prevenirea evenimentelor osoase la pacienții cu neoplasm mamar și metastaze osoase**

La pacienții cu neoplasm mamar și metastaze osoase, doza recomandată pentru prevenirea evenimentelor osoase este de 6 mg, administrată intravenos la interval de 3-4 săptămâni. Această doză trebuie administrată perfuzabil în decurs de cel puțin 15 minute.

*Pacienți cu insuficiență renală*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară ( $Cl_{cr} \geq 50$  și  $< 80$  ml/min). La pacienții cu neoplasm mamar și metastaze osoase tratați pentru prevenirea evenimentelor osoase, având insuficiență renală moderată ( $Cl_{cr} \geq 30$  și  $< 50$  ml/min) sau insuficiență renală severă ( $Cl_{cr} < 30$  ml/min) trebuie să fie respectate următoarele recomandări de dozare:

Clearance-ul creatininei (ml/min)	Doză	Volumul perfuziei <sup>1</sup> și timpul de perfuzare <sup>2</sup>
$\geq 50$ $Cl_{cr} < 80$	6 mg (6 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă)	100 ml în decurs de 15 minute
$\geq 30$ $Cl_{cr} < 50$	4 mg (4 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă)	500 ml în decurs de 1 oră
$< 30$	2 mg (2 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă)	500 ml în decurs de 1 oră

<sup>1</sup> Soluție de clorură de sodiu 0,9% sau soluție de glucoză 5%

<sup>2</sup> Administrare la fiecare 3 până la 4 săptămâni

O durată de administrare a perfuziei de 15 minute nu a fost studiată la pacienții cu cancer cu  $Cl_{cr} < 50$  ml/min.

**Doze: Tratamentul hipercalcemiei induse de tumori**

Bondronat se administrează, în general, în spital. Doza este stabilă de medic, având în vedere următorii factori.

Înainte de inițierea tratamentului cu Bondronat, pacientul trebuie rehidratat adecvat cu 9 mg/ml (0,9%) clorură de sodiu. Trebuie avute în vedere severitatea hipercalcemiei, precum și tipul de tumoră. La majoritatea pacienților cu hipercalcemie severă (calcemia corectată cu albumină\*  $\geq 3$  mmol/l sau  $\geq 12$  mg/dl), doza unică adecvată este de 4 mg. La pacienții cu hipercalcemie moderată (calcemia corectată cu albumină\*  $< 3$  mmol/l sau  $< 12$  mg/dl), doza eficientă este de 2 mg. Cea mai mare doză utilizată în studiile clinice a fost de 6 mg, dar această doză nu a adus niciun beneficiu suplimentar în ceea ce privește eficacitatea.

\*Rețineți, calcemia corectată cu albumină este calculată după cum urmează:

$$\text{Calcemia corectată cu albumină (mmol/l)} = \text{calcemia (mmol/l)} - [0,02 \times \text{albumină (g/l)}] + 0,8$$

**Sau**

$$\text{Calcemia corectată cu albumină (mg/dl)} = \text{calcemia (mg/dl)} + 0,8 \times [4 - \text{albumină (g/dl)}]$$

Pentru a transforma calcemia corectată cu albumină din mmol/l la mg/dl, se înmulțește cu 4.

În majoritatea cazurilor, o calcemie crescută poate fi redusă la valorile normale în decurs de 7 zile. Pentru dozele de 2 mg și 4 mg, timpul median de recădere (creșterea din nou a calcemiei corectate cu albumină peste 3 mmol/l) a fost de 18-19 zile. Pentru doza de 6 mg, timpul median de recădere a fost de 26 zile.

## **Modul și calea de administrare**

Bondronat concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie administrat în perfuzie intravenoasă.

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

- Prevenția evenimentelor osoase la pacientele cu cancer de sân și metastaze osoase - adăugat la 100 ml soluție izotonă de clorură de sodiu sau la 100 ml soluție glucoză 5% și administrat perfuzabil în cel puțin 15 minute. A se vedea, de asemenea, secțiunea anterioară care prezintă dozele, pentru pacienții cu insuficiență renală
- Tratamentul hipercalcemiei induse de tumori - adăugat la 500 ml soluție izotonă de clorură de sodiu sau la 500 ml soluție de glucoză 5% și administrat perfuzabil în decurs de 2 ore.

Notă:

Pentru a evita incompatibilitățile potențiale, Bondronat concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie diluat doar cu soluție izotonă de clorură de sodiu sau cu soluție de glucoză 5%. Soluțiile care conțin calciu nu trebuie amestecate cu Bondronat concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Soluția diluată este destinată unei singure utilizări. Trebuie utilizată numai soluția limpede, fără particule.

Se recomandă ca după diluare, medicamentul să fie utilizat imediat (vezi punctul 5 al acestui prospect „Cum se păstrează Bondronat”).

Bondronat concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie administrat în perfuzie intravenoasă. Este necesară prudență pentru ca Bondronat concentrat pentru soluție perfuzabilă să nu se administreze pe cale intraarterială sau paravenoasă, deoarece aceasta poate determina apariția de leziuni tisulare.

## **Frecvența administrării**

Pentru tratamentul hipercalcemiei induse de tumori, Bondronat concentrat pentru soluție perfuzabilă se administrează, în general, într-o singură perfuzie.

La pacienții cu neoplasm mamar și metastaze osoase, pentru prevenirea evenimentelor osoase, perfuzia cu Bondronat se repetă la intervale de 3-4 săptămâni.

## **Durata tratamentului**

La un număr limitat de pacienți (50 pacienți) s-a administrat o a doua perfuzie pentru tratamentul hipercalcemiei. În cazul hipercalcemiei recurente sau a eficacității insuficiente, trebuie luată în considerare repetarea tratamentului.

La pacienții cu neoplasm mamar și metastaze osoase, perfuzia cu Bondronat trebuie administrată la intervale de 3-4 săptămâni. În studiile clinice, tratamentul a fost continuat până la 96 săptămâni.

## **Supradozaj**

Până în prezent, nu există experiență privind intoxicația acută cu Bondronat concentrat pentru soluție perfuzabilă. Funcțiile renală și hepatică trebuie monitorizate, deoarece atât rinichii cât și ficatul au fost evidențiate ca organe țintă pentru toxicitate în studiile preclinice cu doze mari.

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