

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bonviva 150 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipiente(i) con effetti noti:

Contiene 154,6 mg di lattosio anidro (equivalenti a 162,75 mg di lattosio monoidrato).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Comprese rivestite con film di colore da bianco a biancastro, di forma allungata, marcate "BNVA" su un lato e "150" sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia:

La dose raccomandata è una compressa rivestita con film da 150 mg una volta al mese. È preferibile assumere la compressa nello stesso giorno di ogni mese.

Bonviva deve essere assunto dopo un digiuno notturno (di almeno 6 ore) e 1 ora prima dell'assunzione di cibi e bevande (a parte l'acqua) del mattino (vedere paragrafo 4.5) o di qualsiasi altro medicinale o integratore orali (compreso il calcio):

In caso di dimenticanza di una somministrazione, alle pazienti va indicato di prendere una compressa di Bonviva da 150 mg il mattino successivo al giorno in cui si sono ricordate, a meno che non manchino meno di 7 giorni alla successiva assunzione programmata.

In seguito le pazienti devono continuare ad assumere la compressa una volta al mese alla scadenza programmata inizialmente.

Nel caso in cui manchino meno di 7 giorni alla successiva assunzione programmata, le pazienti devono attendere fino al giorno della successiva assunzione e quindi continuare ad assumere una compressa una volta al mese come programmato inizialmente.

Le pazienti non devono assumere due compresse nella stessa settimana.

Le pazienti devono ricevere un'integrazione di calcio e/o vitamina D se l'assunzione con gli alimenti è inadeguata (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

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

Popolazioni particolari

Pazienti con compromissione renale

In conseguenza della limitata esperienza clinica (vedere paragrafi 4.4 e 5.2) il trattamento con Bonviva non è raccomandato nelle pazienti con una clearance della creatinina inferiore a 30 mL/min.

Nelle pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata con clearance della creatinina pari o superiore a 30 mL/min non è necessario alcun aggiustamento di dose.

Pazienti con compromissione epatica

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

Popolazione anziana (>65 anni)

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

Popolazione pediatrica

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

Modalità di somministrazione:

Per uso orale.

- Le compresse devono essere deglutite intere con l'aiuto di un bicchiere di acqua (da 180 a 240 mL) con la paziente in posizione seduta o in piedi. Non deve essere utilizzata acqua ad elevata concentrazione di calcio. Si consiglia di utilizzare acqua in bottiglia con un basso contenuto di minerali se c'è un problema associato a livelli potenzialmente elevati di calcio nell'acqua del rubinetto (acqua dura).
- Le pazienti non devono sdraiarsi per 1 ora dopo l'assunzione di Bonviva.
- L'acqua è l'unica bevanda che può essere assunta con Bonviva.
- Le pazienti non devono né masticare né succhiare le compresse per il rischio di ulcerazioni orofaringee.

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Ipocalcemia

Un'esistente ipocalcemia deve essere corretta prima di iniziare la terapia con Bonviva. Anche altri disturbi del metabolismo osseo e minerale devono essere trattati efficacemente. Un'adeguata assunzione di calcio e vitamina D è importante in tutte le pazienti.

Irritazioni gastrointestinali

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

Eventi avversi quali esofagite, ulcere esofagee ed erosioni esofagee, in alcuni casi gravi e che richiedono l'ospedalizzazione, raramente con sanguinamento o seguite da stenosi o perforazione esofagea, sono stati riportati in pazienti in trattamento con bisfosfonati orali. Il rischio di eventi avversi

gravi a livello esofageo sembra essere maggiore nei pazienti che non si sono attenuti alle istruzioni per il dosaggio e/o che continuano ad assumere bifosfonati per via orale dopo lo sviluppo di sintomi riferibili ad irritazione esofagea. I pazienti devono prestare particolare attenzione ed essere in grado di attenersi alle istruzioni per il dosaggio (vedere paragrafo 4.2).

I medici devono essere attenti a qualsiasi segno o sintomo che segnala una possibile reazione esofagea e i pazienti devono essere informati di sospendere Bonviva e rivolgersi al medico se sviluppano disfagia, odinofagia, dolore retrosternale o insorgenza o peggioramento di pirosi.

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

Dato che i farmaci antinfiammatori non steroidei e i bisfosfonati sono entrambi associati alla comparsa di irritazione gastrointestinale, si deve usare cautela durante la somministrazione contemporanea.

Osteonecrosi della mandibola/mascella

Dopo l'immissione in commercio, l'osteonecrosi della mandibola/mascella è stata riportata molto raramente nei pazienti che assumono Bonviva per l'osteoporosi (vedere paragrafo 4.8)

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

Si raccomanda una visita odontoiatrica con una profilassi dentale e una valutazione individuale del rapporto rischio/beneficio prima del trattamento con Bonviva in pazienti con fattori di rischio concomitanti.

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

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

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

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

Osteonecrosi del canale uditivo esterno

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

Fratture atipiche del femore

Sono state riportate fratture atipiche subtrocanteriche e diafisarie del femore, principalmente in

pazienti in terapia da lungo tempo con bisfosfonati per l'osteoporosi. Queste fratture trasversali o oblique corte, possono verificarsi in qualsiasi parte del femore a partire da appena sotto il piccolo trocantere fino a sopra la linea sovracondiloidea. Queste fratture si verificano spontaneamente o dopo un trauma minimo e alcuni pazienti manifestano dolore alla coscia o all'inguine, spesso associato a evidenze di diagnostica per immagini di fratture da stress, settimane o mesi prima del verificarsi di una frattura femorale completa. Le fratture sono spesso bilaterali; pertanto nei pazienti trattati con bisfosfonati che hanno subito una frattura della diafisi femorale deve essere esaminato il femore controlaterale. È stata riportata anche una limitata guarigione di queste fratture. Nei pazienti con sospetta frattura atipica femorale si deve prendere in considerazione l'interruzione della terapia con bisfosfonati in attesa di una valutazione del paziente basata sul rapporto beneficio rischio individuale. Durante il trattamento con bisfosfonati i pazienti devono essere informati di segnalare qualsiasi dolore alla coscia, all'anca o all'inguine e qualsiasi paziente che manifesti tali sintomi deve essere valutato per la presenza di un'incompleta frattura del femore (vedere paragrafo 4.8).

Fratture atipiche di altre ossa lunghe

Nei pazienti in trattamento a lungo termine sono state segnalate anche fratture atipiche di altre ossa lunghe, come l'ulna e la tibia. Come nel caso delle fratture atipiche del femore, queste fratture si verificano dopo un trauma minimo o nullo e alcuni pazienti avvertono un dolore prodromico prima di presentare una frattura completa. Nei casi di frattura dell'ulna, questa può essere associata stress ripetitivo da carico legato all'uso a lungo termine di ausili per la deambulazione (vedere paragrafo 4.8).

Compromissione renale

A causa della limitata esperienza clinica, Bonviva non è raccomandato nelle pazienti con una clearance della creatinina inferiore a 30 mL/min (vedere paragrafo 5.2).

Intolleranza al galattosio

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazione farmaco-cibo

La biodisponibilità orale dell'acido ibandronico è generalmente ridotta dalla presenza di cibo. In particolare, i prodotti contenenti calcio, incluso il latte, e altri cationi polivalenti (quali alluminio, magnesio e ferro) possono interferire con l'assorbimento di Bonviva, il che è in accordo con quanto rilevato negli studi sull'animale. Le pazienti, perciò, devono assumere Bonviva dopo un digiuno notturno (almeno 6 ore) e continuare a digiunare per 1 ora dopo l'assunzione di Bonviva (vedere paragrafo 4.2).

Interazioni con altri medicinali

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

Integratori a base di calcio, antiacidi e alcuni farmaci orali contenenti cationi polivalenti

Gli integratori a base di calcio, gli antiacidi e alcuni farmaci orali contenenti cationi polivalenti (quali alluminio, magnesio e ferro) possono interferire con l'assorbimento di Bonviva. Pertanto le pazienti non devono assumere altri farmaci per via orale per almeno 6 ore prima di assumere Bonviva e per 1 ora dopo l'assunzione di Bonviva.

Acido acetilsalicilico e FANS

Dal momento che l'acido acetilsalicilico, i farmaci antinfiammatori non-steroidi (FANS) e i bifosfonati sono associati a irritazione gastrointestinale, durante la somministrazione concomitante occorre prestare cautela (vedere paragrafo 4.4).

Bloccanti dei recettori H₂ o inibitori della pompa protonica

Delle oltre 1500 pazienti arruolate nello studio BM16549, che metteva a confronto un regime posologico mensile con uno giornaliero di acido ibandronico, il 14 % e il 18 % assumeva bloccanti dei recettori H₂ istaminergici o inibitori della pompa protonica, rispettivamente dopo uno e due anni. Tra queste pazienti, l'incidenza di eventi a carico del tratto superiore dell'apparato gastrointestinale in quelle trattate con 150 mg di Bonviva una volta al mese è risultata simile a quella nelle pazienti trattate con 2,5 mg di acido ibandronico al giorno.

In volontari maschi sani e donne in post-menopausa, la ranitidina per via endovenosa ha determinato un aumento della biodisponibilità dell'acido ibandronico del 20 % circa, probabilmente come risultato della ridotta acidità gastrica. Dato che questo aumento, comunque, è nell'ambito della normale variabilità della biodisponibilità dell'acido ibandronico, non sono ritenuti necessari aggiustamenti di dose quando Bonviva viene somministrato in concomitanza con H₂-antagonisti o altre sostanze attive che aumentano il pH gastrico.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Bonviva è destinato a uso esclusivo delle donne in post-menopausa e non deve essere somministrato a donne in età fertile.

Non vi sono dati adeguati provenienti dall'uso dell'acido ibandronico in donne in gravidanza. Gli studi condotti nei ratti hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

Bonviva non deve essere usato durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se l'acido ibandronico è escreto nel latte materno umano. Studi condotti su ratti femmine che allattavano hanno mostrato bassi livelli di acido ibandronico nel latte materno dopo somministrazione endovenosa.

Bonviva non deve essere usato nelle pazienti che allattano al seno.

Fertilità

Non vi sono dati sugli effetti dell'acido ibandronico nell'uomo. Negli studi di riproduzione condotti nei ratti utilizzando la somministrazione orale, l'acido ibandronico ha ridotto la fertilità. Negli studi condotti nei ratti utilizzando la somministrazione endovenosa, l'acido ibandronico ha ridotto la fertilità a dosi giornaliere alte (vedere paragrafo 5.3).

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più gravi che sono state riportate sono reazione anafilattica/shock, fratture atipiche del femore, osteonecrosi della mandibola/mascella, irritazione gastrointestinale e infiammazione oculare (vedere paragrafo "Descrizione di alcune reazioni avverse" e paragrafo 4.4).

Le reazioni avverse più frequentemente riportate sono artralgia e sintomi simil-influenzali. Questi sintomi, in genere di breve durata, di intensità lieve o moderata, sono tipicamente associati alla prima dose e di solito si risolvono nel corso di un trattamento continuativo senza bisogno di interventi correttivi (vedere paragrafo "Malattia simil-influenzale").

Elenco tabulato delle reazioni avverse

Nella tabella 1 è presentato un elenco completo delle reazioni avverse note. La sicurezza del trattamento orale con acido ibandronico 2,5 mg una volta al giorno è stata valutata su 1251 pazienti trattati in 4 studi clinici controllati verso placebo, di cui la maggior parte dei pazienti proveniva dallo studio principale sulle fratture della durata di tre anni (MF4411).

Nello studio principale della durata di due anni su donne in post-menopausa affette da osteoporosi (BM16549), la sicurezza complessiva di 150 mg di Bonviva una volta al mese è risultata simile a quella di 2,5 mg di acido ibandronico al giorno. La percentuale complessiva delle pazienti che hanno riportato una reazione avversa è stata del 22,7 % e 25,0 % con la somministrazione di 150 mg di Bonviva una volta al mese, rispettivamente dopo uno e due anni. La maggioranza dei casi non ha comportato l'interruzione del trattamento.

Le reazioni avverse sono elencate in accordo alla classificazione sistemica organica MedDRA e alla categoria di frequenza. Le categorie di frequenza sono definite usando le seguenti convenzioni: molto comune ($>1/10$), comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$), molto raro ($< 1/10\,000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1: Reazioni avverse verificatesi in donne in post-menopausa in trattamento con Bonviva 150 mg una volta al mese o con acido ibandronico 2,5 mg al giorno negli studi di fase III BM16549 e MF4411 e nell'esperienza successiva alla commercializzazione.

Classificazione per sistemi e organi	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non noto
Disturbi del sistema immunitario		Esacerbazione dell'asma	Reazione di ipersensibilità	Reazione anafilattica/shock ^{*†}	
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Capogiro			
Patologie dell'occhio			Infiammazione oculare ^{*†}		
Patologie gastrointestinali*	Esofagite, gastrite, malattia da reflusso gastroesofageo, dispepsia, diarrea, dolore addominale, nausea	Esofagite incluse ulcerazioni esofagee o stenosi e disfagia, vomito, flatulenza	Duodenite		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea		Angioedema, edema della faccia, orticaria	Sindrome di Stevens-Johnson [†] , Eritema Multiforme [†] , Dermatite bollosa [†]	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		ipocalcemia			

Classificazione per sistemi e organi	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non noto
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia, mialgia, dolore muscoloscheletrico, crampo muscolare, rigidità muscoloscheletrica	Dolore dorsale	Fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore†	Osteonecrosi della mandibola/mascella*† osteonecrosi del canale uditivo esterno (reazione avversa per la classe dei bisfosfonati)	Fratture atipiche delle ossa lunghe diverse dal femore
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Malattia simil-influenzale*	Stanchezza			

* Per ulteriori informazioni si veda sotto.

† Identificate durante l'esperienza successiva alla commercializzazione.

Descrizione di alcune reazioni avverse

Reazioni avverse gastrointestinali

Nello studio sul trattamento mensile sono state incluse pazienti con anamnesi positiva per patologie gastrointestinali, comprese le pazienti affette da ulcera peptica, in assenza di sanguinamento o ricovero ospedaliero recenti, e le pazienti affette da dispepsia o reflusso sotto controllo farmacologico. Per queste pazienti non sono emerse differenze nell'incidenza degli eventi avversi a carico del tratto superiore dell'apparato gastrointestinale tra il regime terapeutico con 150 mg una volta al mese e quello con 2,5 mg al giorno.

Malattia simil-influenzale

La malattia simil-influenzale comprende eventi segnalati come reazioni di fase acuta o sintomi quali mialgia, artralgia, febbre, brividi, affaticamento, nausea, perdita dell'appetito o dolore alle ossa.

Osteonecrosi della mandibola/mascella

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

Fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore

Sebbene la patofisiologia sia incerta, l'evidenza degli studi epidemiologici suggerisce un aumento del rischio di fratture atipiche subtrocanteriche e diafisarie del femore in pazienti in trattamento a lungo termine con bifosfonati per osteoporosi post-menopausale, in particolare oltre i tre-cinque anni di utilizzo. Il rischio assoluto di fratture atipiche subtrocanteriche e diafisarie delle ossa lunghe (reazione avversa della classe dei bifosfonati) rimane molto basso.

Infiammazione oculare

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

Reazione anafilattica /shock

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Non si hanno a disposizione informazioni specifiche sul trattamento del sovradosaggio con Bonviva. Comunque, sulla base delle conoscenze di questa classe di farmaci, il sovradosaggio orale può determinare reazioni avverse del tratto gastrointestinale superiore (quali disturbi di stomaco, dispepsia, esofagite, gastrite o ulcera) o ipocalcemia. Latte o antiacidi devono essere somministrati per legare Bonviva e ogni reazione avversa deve essere trattata sintomaticamente. Proprio per il rischio di irritazione esofagea, non deve essere indotto il vomito e la paziente deve restare in piedi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

L'acido ibandronico è un bisfosfonato estremamente potente, appartenente al gruppo dei bisfosfonati contenenti azoto, che agisce selettivamente sul tessuto osseo e specificamente inibisce l'attività osteoclastica senza influenzare direttamente la formazione dell'osso. Non interferisce con il reclutamento degli osteoclasti. L'acido ibandronico porta a progressivi incrementi netti nella massa ossea e a una ridotta incidenza di fratture mediante la riduzione dell'aumentato ricambio osseo verso i valori pre-menopausali nelle pazienti post-menopausali.

Effetti farmacodinamici

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

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

La somministrazione a lungo termine, sia giornaliera che intermittente (con prolungati intervalli tra una somministrazione e l'altra), nei ratti, cani e scimmie, è stata associata con la formazione di osso nuovo di qualità normale e di resistenza meccanica conservata o aumentata, anche con dosi nell'intervallo di tossicità. Nell'uomo l'efficacia dell'acido ibandronico sia per somministrazione giornaliera che intermittente con un intervallo di 9-10 settimane tra una dose e l'altra è stata confermata in uno studio clinico (MF4411) nel quale l'acido ibandronico ha dimostrato la sua efficacia antifratturativa.

In modelli animali, l'acido ibandronico ha determinato modificazioni biochimiche indicative di una inibizione dose-dipendente del riassorbimento osseo, tra cui la soppressione dei marcatori biochimici urinari della degradazione del collagene osseo (quali la deossipiridinolina e gli N-telopeptidi a catena crociata del collagene di tipo I (NTX)).

In uno studio di bioequivalenza di fase 1 condotto su 72 donne in post-menopausa trattate con 150 mg per os ogni 28 giorni, per un totale di quattro somministrazioni, l'inibizione del CTX sierico in seguito alla prima somministrazione è stata osservata già dopo 24 ore dalla stessa (inibizione mediana del 28 %); l'inibizione mediana massima (69 %) è stata osservata dopo 6 giorni. Successivamente alla terza e alla quarta somministrazione, l'inibizione mediana massima a 6 giorni dalla somministrazione è stata del 74 %, per scendere a un'inibizione mediana del 56 % 28 giorni dopo la quarta somministrazione. In assenza di ulteriori somministrazioni, la soppressione dei marcatori biochimici del riassorbimento osseo si riduce.

Efficacia clinica

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

Bonviva 150 mg una volta al mese

Densità minerale ossea (BMD)

In uno studio multicentrico, in doppio cieco, della durata di due anni (BM16549) condotto su donne in post-menopausa con osteoporosi (BMD T-score basale della colonna lombare inferiore a -2,5 DS), 150 mg di Bonviva una volta al mese hanno dimostrato di essere efficaci almeno quanto 2,5 mg di acido ibandronico al giorno nell'incrementare la BMD. Ciò è stato dimostrato sia dall'analisi primaria a un anno che da quella di conferma relativa agli endpoint a due anni (Tabella 2).

Tabella 2: Variazione relativa media rispetto ai valori iniziali della BMD della colonna lombare, dell'anca in toto, del collo del femore e del trocantere dopo un anno (analisi primaria) e dopo due anni di trattamento (popolazione per protocollo) nello studio BM16549.

	Dati a un anno dallo studio BM16549		Dati a due anni dallo studio BM16549	
Variazioni relative medie rispetto ai valori iniziali % [IC 95%]	acido ibandronico 2,5 mg al giorno (N=318)	Bonviva 150 mg una volta al mese (N=320)	acido ibandronico 2,5 mg al giorno (N=294)	Bonviva 150 mg una volta al mese (N=291)
BMD della colonna lombare L2-L4	3,9 [3,4-4,3]	4,9 [4,4-5,3]	5,0 [4,4-5,5]	6,6 [6,0-7,1]
BMD dell'anca in toto	2,0 [1,7-2,3]	3,1 [2,8-3,4]	2,5 [2,1-2,9]	4,2 [3,8-4,5]
BMD del collo del femore	1,7 [1,3-2,1]	2,2 [1,9-2,6]	1,9 [1,4-2,4]	3,1 [2,7-3,6]
BMD del trocantere	3,2 [2,8-3,7]	4,6 [4,2-5,1]	4,0 [3,5-4,5]	6,2 [5,7-6,7]

Inoltre, in un'analisi pianificata prospettivamente, 150 mg di Bonviva una volta al mese si sono dimostrati superiori a 2,5 mg di acido ibandronico al giorno nell'incrementare i valori di BMD della colonna lombare, a un anno ($p=0,002$) e a due anni ($p<0,001$).

A un anno (analisi primaria), il 91,3% ($p=0,005$) delle pazienti trattate con 150 mg di Bonviva una volta al mese ha ottenuto un incremento della BMD della colonna lombare superiore o pari ai valori iniziali (responder in termini di BMD) rispetto all'84,0% delle pazienti trattate con 2,5 mg di acido ibandronico al giorno. A due anni, sono risultate responder il 93,5% ($p=0,004$) e l'86,4% delle pazienti trattate con 150 mg di Bonviva una volta al mese o con 2,5 mg di acido ibandronico al giorno rispettivamente.

Per quanto riguarda la BMD dell'anca in toto, a un anno il 90,0% ($p<0,001$) delle pazienti trattate con 150 mg di Bonviva una volta al mese e il 76,7% delle pazienti trattate con 2,5 mg di acido ibandronico al giorno hanno riportato aumenti della BMD dell'anca in toto superiori o pari ai valori iniziali. A due anni, il 93,4% ($p<0,001$) delle pazienti trattate con 150 mg di Bonviva una volta al mese e il 78,4%

delle pazienti trattate con 2,5 mg di acido ibandronico al giorno hanno riportato incrementi della BMD dell'anca in toto superiori o pari ai valori iniziali.

Utilizzando un criterio più restrittivo, che associa la BMD della colonna lombare e quella dell'anca in toto, l'83,9% ($p<0,001$) e il 65,7% delle pazienti trattate rispettivamente con 150 mg di Bonviva una volta al mese o con 2,5 mg di acido ibandronico al giorno sono state classificate come responder a un anno. A due anni, l'87,1% ($p<0,001$) e il 70,5% delle pazienti rispettivamente nel braccio dei 150 mg al mese e in quello dei 2,5 mg al giorno hanno soddisfatto tale criterio.

Marcatori biochimici del turnover osseo

Riduzioni clinicamente significative dei livelli sierici del CTX sono state osservate in corrispondenza di ogni misurazione, vale a dire a 3, 6, 12 e 24 mesi. Dopo un anno (analisi primaria), la variazione relativa mediana rispetto ai valori iniziali è stata pari a -76% con 150 mg di Bonviva una volta al mese e a -67% con 2,5 mg di acido ibandronico al giorno. A due anni, la variazione relativa mediana è stata pari a -68% e a -62% rispettivamente nel braccio dei 150 mg al mese e in quello dei 2,5 mg al giorno.

A un anno, l'83,5% ($p=0,006$) delle pazienti trattate con 150 mg di Bonviva una volta al mese e il 73,9% delle pazienti trattate con 2,5 mg di acido ibandronico al giorno sono state classificate come responder (cioè hanno riportato una riduzione ≥ 50 % rispetto ai valori iniziali). A due anni, il 78,7% ($p=0,002$) e il 65,6% delle pazienti sono state classificate come responder, rispettivamente nel braccio dei 150 mg al mese e in quello dei 2,5 mg al giorno.

Sulla base dei risultati dello studio BM16549 si prevede che 150 mg di Bonviva una volta al mese siano efficaci almeno quanto 2,5 mg di acido ibandronico al giorno nella prevenzione delle fratture.

Acido ibandronico 2,5 mg al giorno

Nello studio iniziale sulle fratture della durata di tre anni, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo (MF4411), è stata dimostrata una riduzione statisticamente significativa e clinicamente rilevante nell'incidenza di nuove fratture vertebrali dal punto di vista radiologico, morfometrico e clinico (Tabella 3). In questo studio, l'acido ibandronico è stato valutato alle dosi orali di 2,5 mg al giorno e di 20 mg secondo un regime posologico intermittente esplorativo. L'acido ibandronico è stato assunto 60 minuti prima dell'assunzione di cibi e bevande del mattino (periodo di digiuno post-assunzione). Lo studio ha arruolato donne di età compresa tra i 55 e gli 80 anni, in post-menopausa da almeno 5 anni, con una BMD a livello della colonna lombare da 2 a 5 DS sotto il valore medio pre-menopausale (T-score) in almeno una vertebra (L1-L4) e che presentavano da una a quattro fratture vertebrali prevalenti. Tutte le pazienti hanno ricevuto 500 mg di calcio e 400 UI di vitamina D al giorno. L'efficacia è stata valutata in 2.928 pazienti. 2,5 mg di acido ibandronico somministrati una volta al giorno hanno mostrato una riduzione statisticamente significativa e clinicamente rilevante nell'incidenza di nuove fratture vertebrali. Questo regime ha ridotto l'incidenza di nuove fratture vertebrali apprezzabili radiologicamente del 62 % ($p=0,0001$) nei tre anni di durata dello studio. Una riduzione del rischio relativo del 61 % è stata osservata dopo 2 anni ($p=0,0006$). Dopo 1 anno di trattamento non è stata raggiunta una differenza statisticamente significativa ($p=0,056$). L'effetto antifratturativo è risultato costante per tutta la durata dello studio. Non sono emerse indicazioni di una riduzione dell'effetto nel tempo.

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

Tabella 3: Risultati dello studio sulle fratture della durata di 3 anni MF4411 (% , IC 95 %)

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

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

Tabella 4: Risultati dello studio sulle fratture della durata di 3 anni MF4411 (% , IC 95 %) nelle pazienti che all'inizio presentavano un T-score della BMD della colonna lombare inferiore a -2,5.

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

Nella popolazione generale dello studio MF4411 non è stata osservata una riduzione delle fratture non-vertebrali; comunque l'acido ibandronico giornaliero si è dimostrato efficace in una sottopopolazione a rischio elevato (T-score della BMD del collo del femore < - 3,0), nella quale è stata osservata una riduzione del rischio di fratture non-vertebrali del 69%.

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

A tre anni l'aumento della BMD della colonna lombare in confronto a placebo è stato del 5,3 % e del 6,5 % rispetto al valore basale. Gli aumenti a livello dell'anca rispetto al basale sono stati del 2,8 % a livello del collo femorale, del 3,4 % a livello dell'anca in toto e del 5,5 % a livello del trocantere. I marcatori biochimici di turnover osseo (quali il CTX urinario e l'osteocalcina sierica) hanno mostrato l'atteso quadro di soppressione ai livelli pre-menopausali e hanno raggiunto un massimo di soppressione in un periodo di 3-6 mesi.

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

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

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

Popolazione pediatrica (vedere paragrafo 4.2 e 5.2)

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

Assorbimento

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

Distribuzione

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

Biotrasformazione

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

Eliminazione

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

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

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

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

Farmacocinetica in speciali situazioni cliniche

Sesso

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

Etnia Non esistono evidenze di differenze interetniche clinicamente rilevanti tra asiatici e caucasici nella disponibilità di acido ibandronico. Sono disponibili dati limitati su pazienti di origine africana.

Pazienti con compromissione renale

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

Non sono necessari aggiustamenti di dose per le pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (clearance della creatinina uguale o superiore a 30 mL/min), come dimostrato nello studio BM16549 nel quale la maggior parte delle pazienti presentava compromissione renale da lieve a moderata.

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

Pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 4.2)

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

Popolazione anziana (vedere paragrafo 4.2)

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

Popolazione pediatrica (vedere paragrafi 4.2 e 5.1)

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Mutagenicità/Cancerogenicità

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

Tossicità riproduttiva

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Lattosio monoidrato

Povidone

Cellulosa microcristallina

Crospovidone

Acido stearico

Silice colloidale anidra

Rivestimento della compressa

Ipromellosa

Titanio diossido (E171)

Talco

Macrogol 6000

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

EU/1/03/265/003
EU/1/03/265/004

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 23 febbraio 2004
Data del rinnovo più recente: 18 Dicembre 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bonviva 3 mg soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

Soluzione limpida e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Posologia

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

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

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

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

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

Popolazioni particolari

Pazienti con compromissione renale

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

Nelle pazienti con compromissione renale da lieve a moderata con creatininemia uguale o inferiore a 200 $\mu\text{mol/l}$ (2,3 mg/dl) o con clearance della creatinina (misurata o stimata) pari o superiore a 30 mL/min non è necessario alcun aggiustamento della dose.

Pazienti con compromissione epatica

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

Popolazione anziana (>65 anni)

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

Popolazione pediatrica

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

Modalità di somministrazione:

Per uso endovenoso per 15 - 30 secondi, ogni tre mesi.

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

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Fallimenti della somministrazione

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

Ipocalcemia

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

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

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

Reazione anafilattica/shock

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

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

Insufficienza renale

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

A causa della limitata esperienza clinica, Bonviva iniettabile non è raccomandato nelle pazienti con creatininemia superiore a 200 µmol/l (2,3 mg/dl) o con una clearance della creatinina inferiore a 30 mL/min (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Pazienti con insufficienza cardiaca

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

Osteonecrosi della mandibola/mascella

Dopo l'immissione in commercio, l'osteonecrosi della mandibola/mascella è stata riportata molto raramente nei pazienti che assumono Bonviva per l'osteoporosi (vedere paragrafo 4.8)

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

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

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

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

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

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

Osteonecrosi del canale uditivo esterno

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

Fratture atipiche del femore

Sono state riportate fratture atipiche subtrocanteriche e diafisarie del femore, principalmente in pazienti in terapia da lungo tempo con bisfosfonati per l'osteoporosi. Queste fratture trasversali o oblique corte, possono verificarsi in qualsiasi parte del femore a partire da appena sotto il piccolo trocantere fino a sopra la linea sovracondiloidea. Queste fratture si verificano spontaneamente o dopo un trauma minimo e alcuni pazienti manifestano dolore alla coscia o all'inguine, spesso associato a evidenze di diagnostica per immagini di fratture da stress, settimane o mesi prima del verificarsi di una frattura femorale completa. Le fratture sono spesso bilaterali; pertanto, nei pazienti trattati con bisfosfonati che hanno subito una frattura della diafisi femorale deve essere esaminato il femore controlaterale. È stata riportata anche una limitata guarigione di queste fratture. Nei pazienti con sospetta frattura atipica femorale si deve prendere in considerazione l'interruzione della terapia con bisfosfonati in attesa di una valutazione del paziente basata sul rapporto beneficio rischio individuale. Durante il trattamento con bisfosfonati i pazienti devono essere informati di segnalare qualsiasi dolore alla coscia, all'anca o all'inguine e qualsiasi paziente che manifesti tali sintomi deve essere valutato per la presenza di una frattura incompleta del femore (vedere paragrafo 4.8).

Fratture atipiche di altre ossa lunghe

Nei pazienti in trattamento a lungo termine sono state segnalate anche fratture atipiche di altre ossa lunghe, come l'ulna e la tibia. Come nel caso delle fratture atipiche del femore, queste fratture si verificano dopo un trauma minimo o nullo e alcuni pazienti avvertono un dolore prodromico prima di presentare una frattura completa. Nei casi di frattura dell'ulna, questa può essere associata a stress ripetitivo da carico legato all'uso a lungo termine di ausili per la deambulazione (vedere paragrafo 4.8).

Bonviva è essenzialmente privo di sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Bonviva è destinato a uso esclusivo delle donne in post-menopausa e non deve essere somministrato a donne in età fertile.

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

Allattamento

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

Fertilità

Non vi sono dati sugli effetti dell'acido ibandronico nell'uomo. Negli studi di riproduzione condotti nei ratti utilizzando la somministrazione orale, l'acido ibandronico ha ridotto la fertilità. Negli studi condotti nei ratti utilizzando la somministrazione endovenosa, l'acido ibandronico ha ridotto la fertilità a dosi giornaliere alte (vedere paragrafo 5.3).

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

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

Le reazioni avverse più frequentemente riportate sono artralgia e sintomi simil-influenzali. Questi sintomi, in genere di breve durata, di intensità lieve o moderata, sono tipicamente associati alla prima dose e di solito si risolvono nel corso di un trattamento continuativo senza bisogno di interventi correttivi (vedere paragrafo "Malattia simil-influenzale").

Elenco tabulato delle reazioni avverse

Nella tabella 1 è presentato un elenco completo delle reazioni avverse note.

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

Nello studio registrativo della durata di due anni su donne in post-menopausa affette da osteoporosi (BM16550), la sicurezza complessiva di 3 mg di Bonviva somministrati tramite iniezione endovenosa ogni 3 mesi è risultata simile a quella di 2,5 mg di acido ibandronico al giorno. La percentuale complessiva delle pazienti che hanno riportato una reazione avversa è stata del 26,0 % e 28,6 % con la somministrazione di Bonviva iniettabile 3 mg ogni 3 mesi, rispettivamente dopo uno e due anni. La maggioranza dei casi non ha comportato l'interruzione del trattamento.

Le reazioni avverse sono elencate in accordo alla classificazione sistemica organica MedDRA e alla categoria di frequenza. Le categorie di frequenza sono definite usando le seguenti convenzioni: molto comune ($>1/10$), comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$), molto raro ($< 1/10\,000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

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

Classificazione per sistemi e organi	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non noto
Disturbi del sistema immunitario		Esacerbazione dell'asma	Reazione di ipersensibilità	Reazione anafilattica / shock*†	
Patologie del sistema nervoso	Cefalea				
Patologie dell'occhio			Infiammazione oculare*†		
Patologie vascolari		Flebite/tromboflebit e			
Patologie gastrointestinali	Gastrite, dispepsia, diarrea, dolore addominale, nausea, stipsi				
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea		Angioedema, edema del volto, orticaria	Sindrome di Stevens-Johnson †, Eritema Multiforme†, Dermatite bollosa†	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		ipocalcemia			

Classificazione per sistemi e organi	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non noto
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia, mialgia, dolore muscoloscheletrico, dolore dorsale	Dolore osseo	Fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore†	Osteonecrosi della mandibola/mascella* † osteonecrosi del canale uditivo esterno (reazione avversa per la classe dei bisfosfonati).	Fratture atipiche e delle ossa lunghe diverse dal femore
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Malattia simil-influenzale*, stanchezza	Reazioni in sede di iniezione, astenia			

* Per ulteriori informazioni si veda sotto.

† Identificate durante l'esperienza successiva alla commercializzazione.

Descrizione di alcune reazioni avverse

Malattia simil-influenzale

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

Osteonecrosi della mandibola/mascella

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

Fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore

Sebbene la patofisiologia sia incerta, l'evidenza degli studi epidemiologici suggerisce un aumento del rischio di fratture atipiche subtrocanteriche e diafisarie del femore in pazienti in trattamento a lungo termine con bifosfonati per osteoporosi post-menopausale, in particolare oltre i tre-cinque anni di utilizzo. Il rischio assoluto di fratture atipiche subtrocanteriche e diafisarie delle ossa lunghe (reazione avversa della classe dei bifosfonati) rimane molto basso.

Infiammazione oculare

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

Reazione anafilattica/shock

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

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

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

L'acido ibandronico è un bisfosfonato estremamente potente che appartiene al gruppo dei bisfosfonati contenenti azoto, che agisce selettivamente sul tessuto osseo e specificamente inibisce l'attività osteoclastica senza influenzare direttamente la formazione dell'osso. Non interferisce con il reclutamento degli osteoclasti. L'acido ibandronico porta a progressivi incrementi netti nella massa ossea e a una ridotta incidenza di fratture mediante la riduzione dell'aumentato ricambio osseo verso i valori pre-menopausali nelle pazienti con osteoporosi post-menopausale.

Effetti farmacodinamici

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

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

La somministrazione a lungo termine, sia giornaliera che intermittente (con prolungati intervalli tra una somministrazione e l'altra), nei ratti, cani e scimmie è stata associata con la formazione di osso nuovo di qualità normale e di resistenza meccanica conservata o aumentata, anche con dosi nell'intervallo di tossicità. Nell'uomo l'efficacia dell'acido ibandronico sia per somministrazione giornaliera che intermittente con un intervallo di 9-10 settimane tra una dose e l'altra è stata confermata in uno studio clinico (MF4411) nel quale l'acido ibandronico ha dimostrato la sua efficacia antifratturativa.

In modelli animali, l'acido ibandronico ha determinato modificazioni biochimiche indicative di una inibizione dose-dipendente del riassorbimento osseo, tra cui la soppressione dei marcatori biochimici urinari della degradazione del collagene osseo (quali la deossipiridinolina e gli N-telopeptidi a catena crociata del collagene di tipo I (NTX)).

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

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

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

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

Efficacia clinica

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

Bonviva iniettabile 3 mg ogni 3 mesi

Densità minerale ossea (BMD, Bone Mineral Density)

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

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

Tabella 2: Variazioni medie relative rispetto al basale della BMD della colonna vertebrale lombare, dell'anca in toto, del collo del femore e del trocantere dopo un anno (analisi primaria) e due anni di trattamento (popolazione per protocollo) nello studio BM16550.

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

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

Per quanto riguarda la BMD della colonna vertebrale lombare, il 92,1 % delle pazienti trattate con l'iniezione da 3 mg ogni 3 mesi ha incrementato o mantenuto la loro BMD dopo 1 anno di trattamento (responder al trattamento) rispetto all'84,9 % delle pazienti trattate con 2,5 mg orali al giorno ($p=0,002$). Dopo 2 anni di trattamento, il 92,8 % delle pazienti trattate con le iniezioni da 3 mg e l'84,7 % delle pazienti trattate con la terapia orale da 2,5 mg ha incrementato o mantenuto la BMD della colonna vertebrale lombare ($p=0,001$).

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

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

Marcatori biochimici del turnover osseo

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

Sulla base dei risultati dello studio BM16550, si prevede che l'iniezione endovenosa da 3 mg di Bonviva ogni 3 mesi sia efficace almeno quanto il regime orale da 2,5 mg di acido ibandronico al giorno nella prevenzione delle fratture.

Acido ibandronico compresse 2,5 mg al giorno

Nello studio iniziale sulle fratture della durata di tre anni, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo (MF4411), è stata dimostrata una riduzione statisticamente significativa e clinicamente rilevante nell'incidenza di nuove fratture vertebrali dal punto di vista radiologico, morfometrico e clinico (Tabella 3). In questo studio, l'acido ibandronico è stato valutato alle dosi orali di 2,5 mg al giorno e di 20 mg secondo un regime posologico intermittente esplorativo. L'acido ibandronico è stato assunto 60 minuti prima dell'assunzione di cibi e bevande del mattino (periodo di digiuno post-assunzione). Lo studio ha arruolato donne di età compresa tra i 55 e gli 80 anni, in in post-menopausa da almeno 5 anni, con una BMD a livello della colonna vertebrale lombare da -2 a -5 DS sotto il valore medio pre-menopausale (T-score) in almeno una vertebra (L1-L4) e che presentavano da una a quattro fratture vertebrali prevalenti. Tutte le pazienti hanno ricevuto 500 mg di calcio e 400 UI di vitamina D al giorno. L'efficacia è stata valutata in 2.928 pazienti. 2,5 mg di acido ibandronico somministrati una volta al giorno hanno mostrato una riduzione statisticamente significativa e clinicamente rilevante nell'incidenza di nuove fratture vertebrali. Questo regime ha ridotto l'incidenza di nuove fratture vertebrali apprezzabili radiologicamente del 62 % ($p=0,0001$) nei tre anni di durata dello studio. Una riduzione del rischio relativo del 61 % è stata osservata dopo 2 anni ($p=0,0006$). Dopo 1 anno di trattamento non è stata raggiunta una differenza statisticamente significativa ($p=0,056$). L'effetto antifratturativo è risultato costante per tutta la durata dello studio. Non sono emerse indicazioni di una riduzione dell'effetto nel tempo.

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

Tabella 3: Risultati dello studio sulle fratture della durata di 3 anni MF4411 (% , 95 % IC)

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

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

Tabella 4: Risultati dello studio sulle fratture della durata di 3 anni MF4411 (% , IC 95 %) nelle pazienti che al basale hanno presentato un T-score della BMD della colonna vertebrale lombare inferiore a -2,5.

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

Nella popolazione generale dello studio MF4411 non è stata osservata una riduzione delle fratture non-vertebrali; comunque l'acido ibandronico giornaliero si è dimostrato efficace in una sottopopolazione a rischio elevato (T-score della BMD del collo del femore < - 3,0), nella quale è stata osservata una riduzione del rischio di fratture non-vertebrali del 69%.

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

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

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

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

Popolazione pediatrica (vedere paragrafi 4.2 e 5.2)

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

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

Assorbimento

Non pertinente.

Distribuzione

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

Biotrasformazione

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

Eliminazione

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

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

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

La via secretoria non sembra comprendere sistemi di trasporto noti di tipo acido o basico coinvolti nell'escrezione di altre sostanze attive (vedere paragrafo 4.5). Inoltre, l'acido ibandronico non inibisce i principali isoenzimi P450 epatici umani e non induce il sistema del citocromo P450 epatico nel ratto.

Farmacocinetica in speciali situazioni cliniche

Sesso

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

Etnia Non esistono evidenze di differenze interetniche clinicamente rilevanti tra asiatici e caucasici nella disponibilità di acido ibandronico. Sono disponibili dati limitati su pazienti di origine africana.

Pazienti con compromissione renale

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

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

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

Pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 4.2)

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

Popolazione anziana (vedere paragrafo 4.2)

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

Popolazione pediatrica (vedere paragrafo 4.2 e 5.1)

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Mutagenicità/Cancerogenicità

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

Tossicità riproduttiva

Non sono stati effettuati studi specifici per il regime posologico trimestrale. Negli studi con il regime posologico endovenoso giornaliero, non sono emerse evidenze di un effetto tossico fetale diretto o teratogeno dell'acido ibandronico in ratti e conigli. Nei ratti è stata osservata una riduzione dell'aumento di peso nella prole F₁. Negli studi di riproduzione condotti nei ratti utilizzando la somministrazione orale, gli effetti sulla fertilità consistevano in una aumentata perdita di preimpianto alla dose di 1 mg/kg/die o superiore. Negli studi di riproduzione condotti nei ratti utilizzando la somministrazione endovenosa, l'acido ibandronico ha diminuito la conta degli spermatozoi alle dosi di 0,3 e 1 mg/kg/die e ha ridotto la fertilità nei maschi alla dose di 1 mg/kg/die e nelle femmine alla dose di 1,2 mg/kg/die. Gli eventi avversi all'acido ibandronico negli studi di tossicità riproduttiva condotti sul ratto sono stati quelli osservati con i bisfosfonati come classe di farmaci. Tra di essi, un

ridotto numero di siti d'impianto, interferenza con il parto naturale (distocia) e un aumento delle alterazioni viscerali (sindrome reno-pelvico-ureterale).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

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

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

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

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

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

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

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

EU/1/03/265/005
EU/1/03/265/006

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 23 febbraio 2004
Data del rinnovo più recente: 18 Dicembre 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Comprese rivestite con film:

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

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

Soluzione iniettabile in siringa preriempita:

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

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

B CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

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

Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

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

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

Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio

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

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

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

Bonviva 150 mg compresse rivestite con film
Acido ibandronico

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

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

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

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

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

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

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

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

1° mese __/__/__ 3 compresse rivestite con film
2° mese __/__/__ 3 compresse rivestite con film
3° mese __/__/__ 3 compresse rivestite con film
Prenda nota della data di assunzione della compressa.

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

Scad.

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

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

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

EU/1/03/265/003 1 compressa rivestita con film
EU/1/03/265/004 3 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

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

Bonviva 150 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP
--

Foglio del blister

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
--

Bonviva 150 mg compresse rivestite con film
Acido ibandronico

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

Atnahs Pharma Netherlands B.V.

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

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

Bonviva 3 mg soluzione iniettabile
Acido ibandronico

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

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

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

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

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

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

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Uso endovenoso

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

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

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

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

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

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

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

EU/1/03/265/005 1 siringa preriempita
EU/1/03/265/006 4 siringhe preriempite

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Giustificazione per non apporre il Braille accettata]

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

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

SIRINGA PRERIEMPITA

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

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

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

3 mg/3 mL

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio Illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Bonviva

150 mg compresse rivestite con film
acido ibandronico

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

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

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

1. Cos' è Bonviva e a cosa serve

Bonviva appartiene a un gruppo di farmaci chiamati bisfosfonati. Contiene il principio attivo acido ibandronico. Bonviva può invertire la perdita ossea bloccando una maggior perdita di osso e aumentando la massa ossea in molte donne che lo assumono, anche se non saranno in grado di vedere o percepire una differenza. Bonviva può aiutare a diminuire la possibilità che si verifichino rotture ossee (fratture). Questa riduzione delle fratture è stata dimostrata per la colonna vertebrale ma non per l'anca.

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

Prima una donna raggiunge la menopausa, maggiore è il rischio di fratture nell'osteoporosi.

Altri fattori che possono far aumentare il rischio di fratture sono:

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

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

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

2. Cosa deve sapere prima di prendere Bonviva

Non prenda Bonviva

- se è allergico all'acido ibandronico o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- se ha alcuni problemi alla gola/canale in cui passa il cibo (esofago), quali restringimenti o difficoltà a deglutire;
- se non è in grado di mantenere la posizione eretta in piedi o da seduti per almeno un'ora (60 minuti) di seguito;
- **se ha, o ha avuto in passato, ridotti livelli di calcio nel sangue.** In questo caso si rivolga al medico.

Avvertenze e precauzioni

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

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

Nei pazienti in trattamento a lungo termine con ibandronato sono state segnalate anche fratture atipiche delle ossa lunghe, come l'ulna e la tibia. Queste fratture si verificano dopo un trauma minimo o nullo e alcuni pazienti avvertono dolore nell'area della frattura prima di presentare una frattura completa.

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

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

Il medico può chiederle di sottoporsi a una visita odontoiatrica prima di iniziare il trattamento con Bonviva.

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

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

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

- se presenta qualsiasi disturbo del metabolismo minerale (come la carenza di vitamina D);
- se i suoi reni non funzionano normalmente;
- se ha problemi di deglutizione o digestivi.

Si possono verificare irritazione, infiammazione o ulcerazione alla gola/canale in cui passa il cibo (esofago) spesso con sintomi di dolore grave al torace, dolore grave dopo l'ingestione di cibo e/o bevande, nausea grave, o vomito, soprattutto se non beve un bicchiere pieno di acqua e/o se si sdraia entro un'ora dall'assunzione di Bonviva. Se sviluppa questi sintomi, interrompa l'assunzione di Bonviva e informi il medico immediatamente (vedere paragrafo 3).

Bambini e adolescenti

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

Altri medicinali e Bonviva

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

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

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

Bonviva con cibi e bevande

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

Può bere acqua ma non altre bevande.

Dopo aver preso Bonviva, aspetti 1 ora prima di assumere cibo e altre bevande (vedere paragrafo 3 "Come prendere Bonviva").

Gravidanza e allattamento

Bonviva può essere utilizzato solo da donne in post-menopausa e non deve essere assunto da donne che sono ancora in grado di avere figli.

Non prenda Bonviva se è in gravidanza o allatta al seno.

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

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

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

Bonviva contiene lattosio

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

3. Come prendere Bonviva

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

La dose abituale di Bonviva è una compressa al mese.

Assunzione della sua compressa mensile

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

Prenda una compressa di Bonviva da 150 mg una volta al mese.

- **Sceglia un giorno del mese** che sia facile da ricordare. Per l'assunzione della compressa di Bonviva può scegliere un determinato giorno del mese (ad esempio il 1° di ogni mese) o un giorno della settimana (ad esempio la prima domenica di ogni mese), a seconda di ciò che meglio si adatta alle sue abitudini.
- Prenda la compressa di Bonviva **almeno 6 ore dopo aver mangiato o bevuto qualunque cosa** che non sia l'acqua.
- Prenda la compressa di Bonviva
 - **appena alzata dal letto e**
 - **prima di assumere cibi e bevande** (a stomaco vuoto).
- **Ingerisca la compressa con un intero bicchiere di acqua naturale** (almeno 180 mL).

Non prenda la compressa con acqua con un'alta concentrazione di calcio, succo di frutta o qualsiasi altra bevanda. Si consiglia di utilizzare acqua in bottiglia con un basso contenuto di minerali se si teme che l'acqua del rubinetto presenti livelli potenzialmente elevati di calcio (acqua dura),

- **Ingerisca la compressa intera**, non la mastichi, non la schiacci, né la faccia sciogliere in bocca.
- **Nell'ora successiva (60 minuti)** all'assunzione della compressa
 - **non si sdrai**; se non mantiene la posizione eretta (in piedi o seduta), parte del medicinale potrebbe refluire nell'esofago



- **non mangi nulla**



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

Proseguimento dell'assunzione di Bonviva

È importante continuare a prendere Bonviva ogni mese, finché il medico glielo prescrive. Dopo aver assunto Bonviva per 5 anni, si rivolga al medico per sapere se continuare a prendere il farmaco.

Se prende più Bonviva di quanto deve

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

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

Se dimentica di prendere Bonviva

- Se dimentica di prendere la compressa al mattino del giorno stabilito, **non la prenda nel corso della giornata.**
Piuttosto, consulti il calendario e verifichi quando è prevista la successiva assunzione.
- Se ha dimenticato di prendere la compressa nel giorno scelto e mancano solo da 1 a 7 giorni alla successiva assunzione programmata...

Non prenda mai due compresse di Bonviva nella stessa settimana. Deve attendere il giorno della successiva assunzione programmata e prendere la compressa come sempre; quindi continui a prendere una compressa una volta al mese nei giorni programmati segnati sul calendario.

- Se ha dimenticato di prendere la compressa nel giorno scelto e mancano più di 7 giorni alla successiva assunzione programmata...
Deve prendere una compressa il mattino successivo al giorno in cui si è ricordata; quindi continui a prendere una compressa una volta al mese nei giorni programmati segnati sul calendario.

4. Possibili effetti indesiderati

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

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

Non comuni (interessano fino a 1 su 100 persone):

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

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

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

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

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

Altri possibili effetti indesiderati

Comuni (interessano fino a 1 su 10 persone):

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

- sintomi simil-influenzali, tra cui febbre, tremori e brividi, senso di malessere, dolore alle ossa e muscoli e articolazioni doloranti. Parli con un infermiere o un medico se qualsiasi effetto diventa fastidioso o dura più di un paio di giorni.
- eruzione cutanea.

Non comuni (interessano fino a 1 su 100 persone):

- capogiri;
- flatulenza (gas intestinale, sensazione di gonfiore);
- mal di schiena;
- sensazione di stanchezza e sfinimento;
- attacchi d'asma
- sintomi di bassi livelli di calcio nel sangue (ipocalcemia) inclusi crampi o spasmi muscolari e/o sensazione di formicolio alle dita o intorno alla bocca.

Rari (interessano fino a 1 su 1000 persone):

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

Segnalazione degli effetti indesiderati

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

5. Come conservare Bonviva

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

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

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

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

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Bonviva

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

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

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

Descrizione dell'aspetto di Bonviva e contenuto della confezione

Le compresse di Bonviva sono di colore da bianco a biancastro, di forma allungata, marcate “BNVA” su un lato e “150” sull'altro lato. Le compresse sono fornite in blister contenenti 1 o 3 compresse. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Produttore:

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

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

Questo foglio è stato aggiornato il

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

PIANIFICAZIONE DELL'ASSUNZIONE DI BONVIVA

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

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

È importante continuare a prendere Bonviva tutti i mesi.

Foglio Illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Bonviva 3 mg soluzione iniettabile acido ibandronico

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

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

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

1. Cos'è Bonviva e a cosa serve

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

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

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

Altri fattori che possono far aumentare il rischio di fratture sono:

- assunzione non adeguata di calcio e vitamina D con gli alimenti;
- fumare sigarette o bere troppi alcolici;
- insufficiente attività fisica (camminare o svolgere altra attività sotto carico);
- familiarità per osteoporosi.

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

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

2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Bonviva

Non le deve essere somministrato Bonviva:

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

Avvertenze e precauzioni

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

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

Nei pazienti in trattamento a lungo termine con ibandronato sono state segnalate anche fratture atipiche delle ossa lunghe, come l'ulna e la tibia. Queste fratture si verificano dopo un trauma minimo o nullo e alcuni pazienti avvertono dolore nell'area della frattura prima di presentare una frattura completa.

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

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

Il medico può chiederle di sottoporsi a una visita odontoiatrica prima di iniziare il trattamento con Bonviva.

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

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

Alcuni pazienti devono prestare particolare attenzione quando usano Bonviva. Si rivolga al medico prima che le venga somministrato Bonviva:

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

Casi di reazione allergica grave, alcune volte fatali, sono stati riportati in pazienti trattati con acido ibandronico per via endovenosa. Se si verifica uno dei seguenti sintomi, come la mancanza di fiato/difficoltà di respirazione, sensazione di tensione in gola, gonfiore della lingua, capogiri, senso di perdita di coscienza, arrossamento o gonfiore del viso, rush, nausea e vomito, si deve avvertire immediatamente il medico o l'infermiere (vedere paragrafo 4).

Bambini e adolescenti

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

Altri medicinali e Bonviva

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

Gravidanza e allattamento

Bonviva può essere utilizzato solo da donne in post-menopausa e non deve essere assunto da donne che sono ancora in grado di avere figli.

Non prenda Bonviva se è in gravidanza o allatta al seno.

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

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

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

Bonviva contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose (3 mL), cioè è praticamente “senza sodio”.

3. Come è somministrato Bonviva

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

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

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

Proseguimento della somministrazione di Bonviva

Per trarre il maggior beneficio dal trattamento è importante continuare a ricevere le iniezioni ogni 3 mesi, fino a quando il medico glielo prescrive. Bonviva può curare l'osteoporosi solo finché proseguirà il trattamento, anche se non riuscirà a vedere o sentire la differenza. Dopo aver ricevuto Bonviva per 5 anni, si rivolga al medico per sapere se continuare a ricevere Bonviva.

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

Se le viene somministrato più Bonviva di quanto si deve

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

Se viene dimenticata una dose di Bonviva

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

4. Possibili effetti indesiderati

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

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

Rari (interessano fino a 1 su 1000 persone):

- prurito, gonfiore del viso, delle labbra, della lingua e della gola, con difficoltà respiratorie;

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

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

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

Altri possibili effetti indesiderati

Comuni (interessano fino a 1 su 10 persone):

- mal di testa;
- mal di stomaco (come la gastrite) o dolore alla pancia, indigestione, nausea, diarrea o stitichezza;
- dolore ai muscoli, alle articolazioni, o alla schiena;
- sensazione di stanchezza e sfinimento;
- sintomi simil-influenzali, tra cui febbre, tremori e brividi, senso di malessere, dolore alle ossa e muscoli e articolazioni doloranti. Parli con un infermiere o un medico se un qualsiasi effetto diventa fastidioso o dura più di un paio di giorni;
- rash.

Non comuni (interessano fino a 1 su 100 persone):

- infiammazione di una vena;
- dolore o lesioni al sito di iniezione;
- dolore osseo;
- sensazione di debolezza;
- attacchi d'asma
- sintomi di bassi livelli di calcio nel sangue (ipocalcemia) inclusi crampi o spasmi muscolari e/o sensazione di formicolio alle dita o intorno alla bocca.

Rari (interessano fino a 1 su 1000 persone):

- orticaria.

Segnalazione degli effetti indesiderati

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

5. Come conservare Bonviva

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

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

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

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

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Bonviva

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

Descrizione dell'aspetto di Bonviva e contenuto della confezione

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

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

Questo foglio è stato aggiornato il

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

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

INFORMAZIONI PER GLI OPERATORI SANITARI

Per ulteriori informazioni consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Somministrazione di Bonviva 3 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita:

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

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

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

Dose dimenticata:

In caso di dimenticanza di una somministrazione, effettuare l'iniezione appena possibile. Successivamente, programmare le iniezioni ad intervalli di 3 mesi dalla data dell'ultima iniezione.

Sovradosaggio:

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

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

Consigli generali:

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

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

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

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

ALLEGATO IV

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVAZIONI PER LA VARIAZIONE DEI TERMINI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee*, PRAC) del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report*, PSUR) per Bondronat (acido ibandronico), le conclusioni scientifiche del Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products*, CHMP) sono le seguenti:

Alla luce dei dati disponibili sull'ipocalcemia provenienti da segnalazioni spontanee, tra cui in alcuni casi una stretta relazione temporale, un de-challenge positivo e il fatto che l'ipocalcemia è un rischio identificato per l'acido ibandronico, il PRAC ritiene che una relazione causale tra acido ibandronico e ipocalcemia sia stabilito. Il PRAC ha concluso che le informazioni sul prodotto dei prodotti contenenti acido ibandronico (indicazione osteoporotica (Bonviva)) dovrebbero essere modificate di conseguenza.

Aggiornamento della sezione 4.8 dell'RCP per aggiungere l'ipocalcemia ADR con una frequenza non comune. Il foglio illustrativo viene aggiornato di conseguenza.

Il CHMP concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su acido ibandronico il CHMP ritiene che il rapporto beneficio/rischio del medicinale contenente acido ibandronico sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CHMP raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio.