

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

Produsul medicinal nu mai este autorizat

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Bondenza 150 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține acid ibandronic 150 mg (sub formă de sare de sodiu monohidrat).

Excipienți cu efect cunoscut:

Conține lactoză monohidrat 162,75 mg (echivalent cu 154,6 mg lactoză anhidră).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate de culoare de la alb până la aproape alb, de formă alungită, marcate cu "BNVA" pe o față și "150" pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul osteoporozei la pacientele în postmenopauză, cu risc crescut de fractură (vezi pct. 5.1). Reducerea riscului fracturilor vertebrale a fost demonstrată, eficacitatea asupra fracturilor de col femural nu a fost stabilită.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată este un comprimat filmat a 150 mg, o dată pe lună. Este de preferat să se administreze comprimatul la aceeași dată în fiecare lună.

Bondenza trebuie administrat dimineața pe nemâncate (la cel puțin 6 ore de la ultima masă) și cu 1 oră înainte de consumul primului aliment sau a primei băuturi (altă decât apa) în ziua respectivă (vezi pct. 4.5) sau înainte de utilizarea oricărui alt medicament administrat oral sau a suplimentelor (incluzând calciu).

În cazul omiteii unei doze, pacientele trebuie instruite să ia un comprimat Bondenza a 150 mg dimineața după ce și-au amintit, cu excepția cazului în care au rămas mai puțin de 7 zile până la momentul următoarei administrări. Pacientele trebuie să revină la administrarea dozei o dată pe lună la data programată anterior.

Dacă administrarea următoarei doze este programată în mai puțin de 7 zile, pacientele trebuie să aștepte până la momentul acesteia și să continue apoi administrarea dozei o dată pe lună, la data programată anterior.

Pacientele nu trebuie să ia două comprimate în decursul aceleiași săptămâni.

Pacientelor trebuie să li se administreze suplimente de calciu și/sau vitamină D dacă aportul alimentar este inadecvat (vezi pct. 4.4 și pct. 4.5).

Nu a fost stabilită durata optimă a tratamentului cu bifosfonați pentru osteoporoză. Necesitatea continuării tratamentului trebuie reevaluată periodic, în funcție de beneficiile și riscurile potențiale ale administrării Bondenza, pentru fiecare caz în parte, în special după 5 sau mai mulți ani de utilizare.

Grupe speciale de pacienți

Paciente cu insuficiență renală

Bondenza nu este recomandat pacienților cu clearance-ul creatininei sub 30 ml/min, din cauza experienței clinice limitate (vezi pct. 4.4 și pct. 5.2).

Nu este necesară nicio ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată, la care clearance-ul creatininei este egal cu sau mai mare de 30 ml/min.

Paciente cu insuficiență hepatică

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

Vârstnici (> 65 ani)

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

Copii și adolescenți

Bondenza nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani și nu a fost studiată la acest grup de pacienți (vezi pct. 5.1 și pct. 5.2).

Mod de administrare

Pentru administrare orală.

- Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu un pahar de apă (180 până la 240 ml), în timp ce pacienta stă așezată sau este în ortostatism. Nu trebuie utilizată apa cu o concentrație ridicată de calciu. În cazul în care există suspiciuni privind prezența unei concentrații ridicate de calciu în apa de la robinet (apă dură), se recomandă să se utilizeze apă îmbuteliată, cu un conținut scăzut de minerale.
- Pacientele nu trebuie să stea în clinostatism timp de 1 oră după administrarea Bondenza.
- Apa este singura băutură cu care trebuie administrată Bondenza.
- Pacientele nu trebuie să mestece sau să sugă comprimatul, datorită posibilității de apariție a unei ulcerații orofaringiene.

4.3 Contraindicații

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hipocalcemie

Hipocalcemia existentă trebuie corectată înainte de a începe terapia cu Bondenza. De asemenea, alte tulburări ale metabolismului osos și mineral trebuie tratate eficient. La toate pacienții, este important aportul adecvat de calciu și vitamina D.

Iritație gastrointestinală

Administrarea orală de bifosfonați poate determina iritația locală a mucoasei porțiunii superioare a tractului gastrointestinal. Datorită acestor efecte posibile iritante și a unui potențial de agravare a bolii preexistente, trebuie luate măsuri de precauție în cazul în care se administrează Bondenza la pacienții cu tulburări active gastrointestinale superioare (de exemplu cunoscutul esofag Barrett, disfagia, alte afecțiuni esofagiene, gastrita, duodenita sau ulcerele).

La pacienții tratați cu bifosfonați pe cale orală au fost raportate reacții adverse cum sunt esofagita, ulcerele esofagiene și eroziunile esofagiene, în unele cazuri severe și necesitând spitalizare, rareori însoțite de sângerare sau urmate de strictură sau perforație esofagiană. Riscul de reacții adverse esofagiene severe pare să fie mai mare la pacienții care nu utilizează corect comprimatul și/sau care continuă tratamentul cu bifosfonați pe cale orală, după apariția simptomelor sugestive de iritație esofagiană. Pacienții trebuie să acorde o atenție specială și să poată să urmeze instrucțiunile de dozaj (vezi pct. 4.2).

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

În timp ce în studiile clinice controlate nu a fost observat un risc crescut, după punerea pe piață au fost rapoarte de ulcere gastrice și duodenale în timpul administrării orale de bifosfonați, unele severe și cu complicații.

Deoarece atât medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene cât și bifosfonații sunt asociați cu iritația gastrointestinală, trebuie luate măsuri de precauție în timpul administrării concomitente.

Osteonecroză de maxilar

Osteonecroza de maxilar, în general asociată cu extracția dentară și/sau infecții locale (inclusiv osteomielită) a fost raportată la pacienții cu cancer, la care s-au administrat regimuri terapeutice care au inclus, în principal, bifosfonați administrați intravenos. La majoritatea pacienților s-au administrat, de asemenea, chimioterapie și corticosteroizi. Osteonecroza de maxilar a fost, de asemenea, raportată la pacienții cu osteoporoză tratați cu bifosfonați orali.

O examinare dentară cu prevenție stomatologică adecvată trebuie luată în considerare înaintea inițierii tratamentului cu bifosfonați la pacienții cu factori de risc asociați (de exemplu cancer, chimioterapie, radioterapie, corticosteroizi, igienă orală deficitară).

În timpul tratamentului, dacă este posibil, acești pacienți trebuie să evite intervențiile stomatologice invazive. La pacienții la care apare osteonecroză de maxilar în timpul tratamentului cu bifosfonați, chirurgia dentară poate agrava această afecțiune. La pacienții care necesită intervenții dentare, nu sunt disponibile date care să sugereze că întreruperea tratamentului cu bifosfonați reduce riscul osteonecrozei de maxilar. Judecata clinică a medicului curant trebuie să orienteze conduita terapeutică pentru fiecare pacient în funcție de evaluarea individuală a raportului beneficiu/risc.

Fracturi femurale atipice

În timpul tratamentului cu bifosfonați au fost raportate fracturi atipice subtrohanterice și de diafiză femurală, în special la pacienții care urmează un tratament pe termen lung pentru osteoporoză. Aceste fracturi transversale sau oblice scurte pot apărea oriunde de-a lungul femurului, imediat de sub trohanterul mic până imediat deasupra platoului supracondilar. Aceste fracturi apar în urma unui traumatism minor sau în absența unui traumatism, iar unii pacienți prezintă durere la nivelul coapsei sau la nivel inghinal, asociată adesea cu aspecte imagistice de fracturi de stres, prezente cu săptămâni până la luni de zile înainte de apariția unei fracturi femurale complete. Fracturile sunt adesea bilaterale; de aceea, la pacienții tratați cu bifosfonați la care s-a confirmat apariția unei fracturi de diafiză femurală, trebuie examinat femurul contralateral. A fost raportată, de asemenea, vindecarea insuficientă a acestor fracturi. La pacienții la care se suspicionează o fractură femurală atipică până la finalizarea evaluării, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu bifosfonați pe baza aprecierii raportului beneficiu/risc individual. În timpul tratamentului cu bifosfonați, pacienții trebuie sfătuiți să raporteze orice durere la nivelul coapsei, șoldului sau la nivel inghinal, iar orice pacient care prezintă astfel de simptome trebuie evaluat pentru o fractură femurală incompletă.

Insuficiență renală

Datorită experienței clinice limitate, Bondenza nu este recomandată la pacienții cu clearance-ul creatininei sub 30 ml/min (vezi pct. 5.2).

Intoleranță la galactoză

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni medicament-alimente

Biodisponibilitatea acidului ibandronic administrat oral este, în general, redusă în prezența alimentelor. Îndeosebi produsele care conțin calciu, incluzând laptele, dar și alți cationi polivalenți (cum sunt aluminiu, magneziu, fier) pot să interfere cu absorbția Bondenza, așa cum reiese din studiile efectuate la animale. Din acest motiv, pacientele trebuie să nu mănânce pe durata nopții (cel puțin 6 ore) înainte de administrarea Bondenza și să continue postul timp de 1 oră după administrarea de Bondenza (vezi pct. 4.2).

Interacțiuni cu alte medicamente

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

Suplimentele alimentare care conțin calciu, antiacidele și unele medicamente administrate pe cale orală care conțin cationi polivalenți

Este posibil ca suplimentele care conțin calciu, antiacidele și unele medicamente administrate pe cale orală care conțin cationi polivalenți (cum ar fi aluminiu, magneziu, fier) să interfere cu absorbția Bondenza. De aceea, pacientele nu trebuie să ia alte medicamente pe cale orală timp de cel puțin 6 ore înainte de administrarea Bondenza și timp de 1 oră după administrarea Bondenza.

Acidul acetilsalicilic și AINS

Într-un studiu cu durata de doi ani, efectuat la femei cu osteoporoză în postmenopauză (BM 16549), incidența evenimentelor la nivelul tractului gastrointestinal superior la pacientele care au utilizat concomitent acid acetilsalicilic sau AINS a fost similară cu cea de la pacientele care au utilizat acid ibandronic 2,5 mg pe zi sau 150 mg o dată pe lună după unul și doi ani.

Blocante ale receptorilor H₂ sau inhibitori ai pompei de protoni

Din totalul de peste 1500 paciente înrolate în studiul BM 16549 de comparare a regimului de administrare lunară cu cel al administrării zilnice de acid ibandronic, 14% și 18% dintre paciente au utilizat blocante ale receptorilor histaminergici (H₂) sau inhibitori ai pompei de protoni după unul și, respectiv, doi ani. Între aceste paciente, incidența evenimentelor la nivelul tractului gastrointestinal superior la pacientele tratate cu Bondenza 150 mg o dată pe lună a fost similară celei observate la pacientele tratate cu acid ibandronic 2,5 mg pe zi.

La voluntarii sănătoși de sex masculin și la femei în perioada postmenopauză, administrarea intravenoasă a ranitidinei a determinat o creștere de aproximativ 20% a biodisponibilității acidului ibandronic, probabil din cauza acidității gastrice scăzute. Totuși, deoarece această creștere se situează în variabilitatea normală a biodisponibilității acidului ibandronic, se consideră că nu este necesară ajustarea dozei dacă Bondenza este administrată împreună cu antagoniști H₂ sau cu alte substanțe active care determină creșterea pH-ului gastric.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea acidului ibandronic la gravide. Studiile la șobolani au demonstrat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). La om, riscul potențial nu este cunoscut.

Bondenza nu trebuie utilizat în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă acidul ibandronic se excretează în laptele uman. Studiile la șobolani femele care alăptau au demonstrat prezența unor concentrații mici de acid ibandronic în lapte după administrare intravenoasă.

Bondenza nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

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

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

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

4.8 Reacții adverse

Sumarul profilului de siguranță

Profilul de siguranță al Bondenza rezultă din studiile clinice controlate și din experiența ulterioară punerii pe piață. Cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost artralgia și simptomele asemănătoare gripei. Aceste simptome, asociate mai ales primei doze, sunt în general de scurtă durată, de intensitate ușoară sau moderată și se remit de obicei pe parcurs, în condiții de continuare a tratamentului, fără a necesita măsuri terapeutice. (vă rugăm să consultați paragraful “Afecțiuni asemănătoare gripei”).

Tabelul reacțiilor adverse

În tabelul 1 este prezentat un rezumat al reacțiilor adverse. Siguranța administrării orale a acidului ibandronic 2,5 mg pe zi a fost evaluată la 1251 de pacienți tratați în 4 studii clinice placebo controlate, majoritatea dintre pacienți provenind dintr-un studiu pivot de tratament al fracturilor, desfășurat pe durata a 3 ani (MF4411).

Într-un studiu efectuat la femei cu osteoporoză în postmenopauză cu durata de doi ani (BM 16549), profilurile generale de siguranță ale administrării Bondenza 150 mg o dată pe lună și ale administrării acidului ibandronic 2,5 mg o dată pe zi au fost similare. Proporția globală a pacienților la care a apărut o reacție adversă, a fost de 22,7% și 25,0% pentru Bondenza 150 mg o dată pe lună după un an și, respectiv, doi ani. În majoritatea cazurilor acestea nu au determinat oprirea tratamentului.

Tabelul 1: Reacții adverse care au apărut la femei aflate în postmenopauză care au primit Bondenza 150 mg o dată pe lună sau acid ibandronic 2,5 mg o dată pe zi în studiile de fază III BM 16549 și MF 4411 și în experiența ulterioară punerii pe piață.

Reacțiile adverse sunt listate în conformitate cu categoriile de frecvență și clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe. Categoriile de frecvență sunt definite conform următoarei convenții: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10\,000$), cu frecvență necunoscută (nu se poate estima din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.				
Aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare
Tulburări ale sistemului imunitar			Reacții de hipersensibilitate	Reacție anafilactică/șoc anafilactic*†
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Amețeli		
Tulburări oculare			Inflație oculară*†	
Tulburări gastrointestinale*	Esofagită, gastrită, boală de reflux gastro-esofagian, dispepsie, diaree, durere abdominală, greață	Esofagită inclusiv ulceratii sau stricturi esofagiene și disfagie, vărsături, flatulență	Duodenită	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată tranzitorie		Angioedem, edem facial, urticarie	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Artralgie, mialgie, durere musculo-scheletică, crampe musculare, rigiditate musculo-scheletică	Durere de spate	Fracturi subtrohanteriene și fracturi atipice de diafiză femurală†	Osteonecroză de maxilar*†
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Afecțiune asemănătoare gripei*	Oboseală		

*Vezi informațiile suplimentare de mai jos

†Identificate în experiența ulterioară punerii pe piață.

Descrierea anumitor reacții adverse

Reacții adverse gastrointestinale

Pacientele cu antecedente de boală gastrointestinală, inclusiv pacientele cu ulcer peptic fără sângerare recentă sau spitalizare și pacientele cu dispepsie sau reflux controlat medicamentos au fost incluse în studiul cu tratament administrat o dată pe lună. La aceste paciente, nu au existat diferențe între incidențele evenimentelor adverse în porțiunea superioară a tractului gastrointestinal apărute în cazul regimului de tratament cu 150 mg o dată pe lună comparativ cu cele apărute în cazul regimului de tratament cu 2,5 mg o dată pe zi.

Afecțiune asemănătoare gripei

Afecțiunea asemănătoare gripei include evenimente raportate ca reacție de fază acută sau simptome incluzând mialgie, artralgie, febră, frisoane, fatigabilitate, greață, pierderea poftei de mâncare sau durere osoasă.

Osteonecroză de maxilar

Osteonecroza de maxilar a fost raportată la pacienții tratați cu bifosfonați. Majoritatea raportărilor se referă la pacienții cu cancer, dar astfel de cazuri au fost raportate și la pacienții tratați pentru osteoporoză. În general, osteonecroza de maxilar este asociată cu extracția dentară și/sau infecția locală (inclusiv osteomielită). Diagnosticul de cancer, chimioterapia, radioterapia, corticosteroizii, igiena orală deficitară sunt, de asemenea, considerați factori de risc (vezi pct. 4.4).

Inflamație oculară

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

Reacție anafilactică/șoc anafilactic

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

4.9 Supradozaj

Nu sunt disponibile informații specifice cu privire la tratamentul supradozajului cu Bondenza.

Cu toate acestea, pe baza informațiilor privind această clasă de compuși, supradoza pe cale orală poate consta în reacții adverse în porțiunea superioară a tractului gastrointestinal (cum sunt dureri gastrice, dispepsie, esofagită, gastrită sau ulcer) sau hipocalcemie. Pentru a lega Bondenza, trebuie administrate lapte sau antiacide și orice reacție adversă trebuie tratată simptomatic. Din cauza riscului de iritație esofagiană, nu trebuie incluse vărsăturile, iar pacienta trebuie să rămână în ortostatism.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Mecanism de acțiune

Acidul ibandronic este un bifosfonat cu potență mare care aparține grupului de compuși bifosfonați care conțin azot și care acționează selectiv asupra țesutului osos și inhibă specific activitatea osteoclastelor, fără a afecta direct formarea osoasă. Acidul ibandronic nu interferează cu refacerea osteoclastelor. La femeile aflate în postmenopauză, acidul ibandronic conduce la o creștere progresivă netă a masei de substanță osoasă și determină o incidență scăzută a fracturilor, prin reducerea ratei crescute a turnover-ului osos spre concentrațiile din premenopauză.

Efecte farmacodinamice

Acțiunea farmacodinamică a acidului ibandronic constă în inhibarea resorbției osoase. *In vivo*, acidul ibandronic previne distrugerea osoasă indusă experimental prin întreruperea funcției gonadelor, retinoizi, tumori sau extracte tumorale. La șobolanii tineri (creștere rapidă), resorbția osoasă endogenă este și ea inhibată, determinând o creștere normală a masei osoase comparativ cu animalele netratate. Modelele animale confirmă faptul că acidul ibandronic este un inhibitor cu potență crescută al activității osteoclastice. La șobolanii în creștere, nu s-a constatat o tulburare a mineralizării, chiar la doze mai mari de 5000 de ori decât doza necesară pentru tratamentul osteoporozei. Atât administrarea zilnică cât și intermitentă (cu perioade lungi de pauză) de lungă durată la șobolani, câini și maimuțe a fost asociată cu formarea unui os nou cu calitate normală și cu rezistență mecanică menținută sau crescută, chiar la doze toxice. La om, eficacitatea administrării zilnice cât și a celei intermitente cu interval de pauză de 9-10 săptămâni a acidului ibandronic a fost confirmată într-un studiu clinic (MF 4411), în care acidul ibandronic și-a demonstrat eficacitatea împotriva fracturilor.

La modelele animale, acidul ibandronic a determinat modificări biochimice care indică inhibarea dependentă de doză a resorbției osoase, inclusiv supresia markerilor biochimici urinari ai degradării colagenului osos (cum ar fi deoxipiridinolina și N-telopeptidele cross-lincate ale colagenului de tip I (NTX)).

Într-un studiu de bioechivalență de fază I efectuat la 72 femei în postmenopauză cărora li s-a administrat pe cale orală 150 mg la interval de 28 zile până la un total de patru doze, inhibarea concentrației plasmatice a CTX după administrarea primei doze a fost observată cel mai devreme după 24 ore de la administrarea dozei (valoarea medie a inhibării 28%), cu o valoare medie a inhibiției maxime (69%) observată 6 zile mai târziu. După administrarea celei de-a treia și a patra doze, valoarea medie a inhibiției maxime la 6 zile după administrarea dozei a fost 74% și a scăzut la 56% la 28 zile după administrarea celei de-a patra doze. Ca urmare a întreruperii administrării, a apărut o diminuare a supresiei markerilor biochimici ai resorbției osoase.

Eficacitate clinică

Factorii de risc independenți, de exemplu valoarea DMO scăzută, vârsta, existența unor fracturi anterioare, antecedente familiale de fracturi, turnover osos ridicat și greutatea corporală scăzută, trebuie luați în considerare pentru a identifica paciențele cu risc crescut de fracturi osteoporotice.

Bondenza 150 mg o dată pe lună

Densitatea minerală osoasă (DMO)

Administrarea Bondenza 150 mg o dată pe lună s-a dovedit a fi cel puțin la fel de eficace precum și cea a acidului ibandronic 2,5 mg o dată pe zi în ceea ce privește creșterea DMO într-un studiu dublu orb, multicentric (BM 1549), desfășurat pe durata a doi ani la femei în perioada postmenopauză cu osteoporoză (DMO a coloanei vertebrale lombare cu scor T sub -2,5 DS la început). Aceasta a fost demonstrată atât în analiza primară după un an cât și în analiza de confirmare a obiectivului primar după doi ani (Tabel 2).

Tabelul 2: Valoarea relativă medie a modificării DMO față de valoarea inițială la nivelul coloanei vertebrale lombare, întregului șold, colului femural și trohanterului după un an (analiză primară) și doi ani de tratament (pentru întreaga populație inclusă în protocol) în studiul BM 16549

	Date obținute după un an în studiul BM 16549		Date obținute după doi ani în studiul BM 16549	
Valori relative medii ale modificării față de valorile inițiale % [ÎI 95%]	Acid ibandronic 2,5 mg o dată pe zi (N=318)	Bondenza 150 mg o dată pe lună (N=320)	Acid ibandronic 2,5 mg o dată pe zi (N=294)	Bondenza 150 mg o dată pe lună (N=291)
DMO coloană vertebrală lombară 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]
DMO a întregului șold	2,0 [1,7, 2,3]	3,1 [2,8, 3,4]	2,5 [2,1, 2,9]	4,2 [3,8, 4,5]
DMO col femural	1,7 [1,3, 2,1]	2,2 [1,9, 2,6]	1,9 [1,4, 2,4]	3,1 [2,7, 3,6]
DMO trohanter	3,2 [2,8, 3,7]	4,6 [4,2, 5,1]	4,0 [3,5, 4,5]	6,2 [5,7, 6,7]

În plus, administrarea Bondenza 150 mg o dată pe lună s-a dovedit a fi superioară celei a acidului ibandronic 2,5 mg o dată pe zi în ceea ce privește creșterea DMO a coloanei vertebrale lombare, într-o analiză prospectivă planificată la un an, $p=0,002$ și la doi ani, $p<0,001$.

După un an (analiză primară), 91,3% ($p=0,005$) dintre pacientele cărora li s-a administrat Bondenza 150 mg o dată pe lună au prezentat o creștere a DMO mai mare decât sau egală cu a valorii inițiale (paciente cu răspuns terapeutic evidențiat prin creșterea DMO), comparativ cu 84,0% dintre pacientele care au primit acid ibandronic 2,5 mg o dată pe zi. După doi ani, 93,5% ($p=0,004$) și 86,4% dintre pacientele care au primit Bondenza 150 mg o dată pe lună sau, respectiv, acid ibandronic 2,5 mg o dată pe zi au răspuns la tratament.

În cazul DMO a întregului șold, 90% ($p<0,001$) dintre pacientele cărora li s-a administrat Bondenza 150 mg o dată pe lună și 76,7% dintre pacientele care au primit acid ibandronic 2,5 mg o dată pe zi au prezentat după un an creșteri ale valorii DMO a întregului șold mai mari decât sau egale cu valorile inițiale. După doi ani, 93,4% ($p<0,001$) dintre pacientele care au primit Bondenza 150 mg o dată pe lună și 78,4% dintre pacientele care au primit acid ibandronic 2,5 mg o dată pe zi au prezentat creșteri ale valorii DMO a întregului șold mai mari decât sau egale cu valorile inițiale.

În cazul aplicării unui criteriu mai strict, care asociază atât DMO de la nivelul coloanei vertebrale lombare cât și cea a întregului șold, 83,9% ($p<0,001$) și 65,7% dintre pacientele cărora li s-a administrat Bondenza 150 mg o dată pe lună sau, respectiv, acid ibandronic 2,5 mg o dată pe zi au prezentat răspuns terapeutic după un an. După doi ani, 87,1% ($p<0,001$) și 70,5% dintre paciente au corespuns acestui criteriu în cazul administrării a 150 mg o dată pe lună și, respectiv, a 2,5 mg o dată pe zi.

Markerii biochimici ai turn-overului osos

Scăderi semnificative clinic ale valorilor concentrațiilor plasmatice ale CTX s-au observat în toate momentele stabilite în care s-au făcut determinări, adică lunile 3, 6, 12 și 24. După un an (analiză primară) modificarea relativă mediană față de valoarea inițială a fost de -76% în cazul administrării Bondenza 150 mg o dată pe lună și -67% în cazul administrării de acid ibandronic 2,5 mg o dată pe zi. După doi ani, modificarea relativă mediană față de valoarea inițială a fost de -68% și -62% în cazul administrării a 150 mg o dată pe lună și, respectiv, a 2,5 mg o dată pe zi.

După un an, 83,5% ($p=0,006$) dintre pacientele cărora li s-a administrat Bondenza 150 mg o dată pe lună și 73,9% dintre pacientele cărora li s-a administrat acid ibandronic 2,5 mg o dată pe zi au prezentat răspuns terapeutic (definit ca o scădere $\geq 50\%$ față de valoarea inițială). După doi ani, 78,7%

($p=0,002$) și 65,6% dintre paciente au prezentat răspuns terapeutic în cazul administrării a 150 mg o dată pe lună și, respectiv, a 2,5 mg o dată pe zi.

Pe baza rezultatelor studiului BM 16549, este de așteptat ca administrarea Bondenza 150 mg o dată pe lună să fie cel puțin la fel de eficace în prevenirea fracturilor precum administrarea de acid ibandronic 2,5 mg o dată pe zi.

Acid ibandronic 2,5 mg o dată pe zi

În studiul clinic inițial, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, referitor la efectul asupra fracturilor, efectuat timp de 3 ani (MF 4411), s-a demonstrat o scădere semnificativă statistic și relevantă clinic a incidenței noilor fracturi vertebrale evidențiate clinic, morfometric și radiografic (tabel 3). În acest studiu, acidul ibandronic a fost evaluat în cazul administrării în doze orale de 2,5 mg o dată pe zi și de 20 mg administrate intermitent, ca tratament experimental. Acidul ibandronic s-a administrat cu 60 minute înainte de consumul primului aliment sau a primei băuturi din ziua respectivă (perioada de post alimentar după administrare). Studiul a înrolat femei cu vârsta cuprinsă între 55 până la 80 ani, care erau de cel puțin 5 ani în perioada postmenopauză, care au avut DMO la nivelul coloanei lombare între 2 și 5 DS sub valoarea medie din premenopauză (scor T) la cel puțin o vertebră (L1-L4) și care au avut una până la patru fracturi vertebrale obișnuite. Toate pacientele au primit zilnic câte 500 mg calciu și câte 400 UI vitamină D. Eficacitatea a fost evaluată la 2028 paciente. Acidul ibandronic 2,5 mg administrat zilnic a determinat o reducere semnificativă statistic și relevantă clinic a incidenței noilor fracturi vertebrale. Acest regim terapeutic a redus incidența noilor fracturi vertebrale evidențiate radiografic cu 62% ($p=0,0001$) pe durata celor trei ani ai studiului. S-a observat o reducere a riscului relativ cu 61% ($p=0,0006$) după 2 ani. Nu s-au observat diferențe semnificative statistic după 1 an de tratament ($p=0,056$). Efectul antifraktură s-a menținut pe toată durata studiului. Nu s-a demonstrat nicio reducere a acestui efect de-a lungul timpului. Incidența fracturilor vertebrale evidente clinic a fost redusă, de asemenea, semnificativ, cu 49% ($p=0,011$). Efectul puternic asupra fracturilor vertebrale s-a evidențiat în plus prin reducerea semnificativă statistic a scăderii în înălțime comparativ cu placebo ($p<0,0001$).

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

	Placebo (N=974)	Acid ibandronic 2,5 mg pe zi (N=977)
Reducerea riscului relativ Noi fracturi vertebrale evidențiate morfometric		62% (40,9, 75,1)
Incidența noilor fracturi vertebrale evidențiate morfometric	9,56% (7,5, 11,7)	4,68% (3,2, 6,2)
Reducerea riscului relativ de fractură vertebrală evidențiată clinic		49% (14,03, 69,49)
Incidența fracturilor vertebrale evidențiate clinic	5,33% (3,73, 6,92)	2,75% (1,61, 3,89)
Valoarea medie a variației DMO raportată la valoarea inițială a acestora la nivelul coloanei vertebrale lombare, în cel de al treilea an	1,26% (0,8, 1,7)	6,54% (6,1, 7,0)
Valoarea medie a variației DMO raportată la valoarea inițială a acestora la nivelul întregului șold, în cel de al treilea an	-0,69% (-1,0, -0,4)	3,36% (3,0, 3,7)

Efectul tratamentului cu acid ibandronic s-a evaluat ulterior într-o analiză a subpopulațiilor de paciente care aveau ca valoare inițială a DMO la nivelul coloanei lombare scorul T sub -2,5. Riscul de fracturi vertebrale a fost mult redus comparativ cu populația generală.

Tabelul 4: Rezultatele studiului MF 4411 cu durata de 3 ani, referitor la efectul asupra fracturilor (%
Î 95%), la pacientele care aveau ca valoare inițială a DMO la nivelul coloanei lombare scorul T sub
-2,5

	Placebo (N=587)	Acid ibandronic 2,5 mg pe zi (N=575)
Reducerea riscului relativ Noi fracturi vertebrale evidențiate morfometric		59% (34,5, 74,3)
Incidența noilor fracturi vertebrale evidențiate morfometric	12,54% (9,53, 15,55)	5,36% (3,31, 7,41)
Reducerea riscului relativ de fractură vertebrală evidențiată clinic		50% (9,49, 71,91)
Incidența fracturilor vertebrale evidențiate clinic	6,97% (4,67, 9,27)	3,57% (1,89, 5,24)
Valoarea medie a variației DMO raportată la valoarea inițială a acesteia la nivelul coloanei vertebrale lombare, în cel de al treilea an	1,13% (0,6, 1,7)	7,01% (6,5, 7,6)
Valoarea medie a variației DMO raportată la valoarea inițială a acesteia la nivelul întregului șold, în cel de al treilea an	-0,70% (-1,1, -0,2)	3,59% (3,1, 4,1)

În populația generală de pacienți din studiul MF 1411, nu s-a observat reducerea riscului fracturilor nevertebrale, totuși administrarea zilnică de acid ibandronic pare a fi eficientă în subpopulația cu risc crescut (DMO col femural, scor T < -3.0), la care s-a observat o reducere a riscului de fractură de 69%.

Tratamentul zilnic cu doza de 2,5 mg a determinat creșterea progresivă a DMO la niveluri vertebrale și nevertebrale ale scheletului.

Creșterea DMO a coloanei vertebrale lombare după trei ani de tratament a fost de 5,3% și de 6,5%, comparativ cu placebo și, respectiv cu valoarea inițială. Comparativ cu valoarea inițială, creșterea la nivelul întregului șold a fost de 2,8% la nivelul colului femural, de 3,4% la nivelul întregului șold și de 5,5% la nivelul trohanterului.

Markerii biochimici ai turnover-ului osos (cum ar fi CTX urinar și osteocalcina plasmatică) au evidențiat modelul așteptat de reducere până la nivelele din premenopauză și reducerea maximă obținută într-o perioadă de 3-6 luni.

O reducere semnificativă clinic de 50% a markerilor biochimici ai resorbției osoase s-a observat cel mai devreme la o lună după începerea tratamentului cu acid ibandronic 2,5 mg.

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

Analiza histologică a biopsiei osoase după 2 și 3 ani de tratament la femeile în postmenopauză a demonstrat că osul are calitate normală și nu a indicat niciun defect de mineralizare.

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

Nu există date disponibile referitoare la siguranța și eficacitatea Bondenza la copii și adolescenți, deoarece nu a fost studiat la această grupă de vârstă.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

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

Absorbție

După administrare orală, absorbția acidului ibandronic la nivelul tractului gastrointestinal superior este rapidă, iar creșterea concentrațiilor plasmatice este proporțională cu doza administrată până la doza

orală de 50 mg, cu creșteri mai mari decât cele proporționale cu doza observate peste această doză. Concentrațiile plasmatice maxime s-au observat în decurs de 0,5 până la 2 ore (în medie 1 oră), în cazul administrării în condiții de post alimentar, iar biodisponibilitatea absolută a fost de aproximativ 0,6%. Valoarea absorbției este redusă când este administrat împreună cu alimente sau băuturi (altele decât apa). Biodisponibilitatea este scăzută cu aproximativ 90% dacă acidul ibandronic este administrat cu un mic dejun standard comparativ cu biodisponibilitatea observată la pacienții care nu au ingerat alimente sau băuturi. Nu s-a evidențiat reducerea semnificativă a biodisponibilității în cazul în care acidul ibandronic s-a administrat cu 60 minute înainte de prima masă a zilei. Atât biodisponibilitatea, cât și creșterile DMO sunt reduse, dacă alimentele sau băuturile sunt ingerate la mai puțin de 60 minute după administrarea de acid ibandronic.

Distribuție

După expunerea sistemică inițială, acidul ibandronic se leagă rapid la nivel osos sau este excretat în urină. La om, volumul aparent de distribuție terminal este de cel puțin 90 l și proporția din doză care ajunge la nivel osos este estimată a fi 40-50% din doză aflată în circulație. La om, la concentrații terapeutice, legarea de proteinele plasmatice este de aproximativ 85%-87% (determinată *in vitro*) și, ca urmare, interacțiunile cu alte medicamente, datorate deplasării au un potențial mic.

Biotransformare

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

Eliminare

Fracția absorbită de acid ibandronic este eliminată din circulație prin absorbție osoasă (estimată la 40-50% la femeile în postmenopauză), iar restul este eliminat nemodificat pe cale renală. Fracția neabsorbită de acid ibandronic este eliminată nemodificată în materiile fecale.

Intervalul timpilor de înjumătățire plasmatică aparenti determinați este larg, timpul de înjumătățire plasmatică terminal aparent este, în general, cuprins între 10-72 ore. Deoarece valorile calculate depind în mare măsură de durata studiului, doza utilizată și sensibilitatea metodei de dozare, este posibil ca valoarea reală a timpului de înjumătățire plasmatică terminal să fie substanțial mai mare, așa cum este în cazul celorlalți bifosfonați. Concentrațiile plasmatice inițiale scad rapid, atingând 10% din valoarea concentrațiilor maxime în decurs de 3 și 8 ore după administrare intravenoasă și, respectiv, orală.

Clearance-ul total al acidului ibandronic este mic, cu valori medii cuprinse în intervalul 84-160 ml/min. Clearance-ul renal (aproximativ 60 ml/min la femeile sănătoase aflate în postmenopauză) reprezintă 50-60% din clearance-ul total și este dependent de clearance-ul creatininei. Se consideră că diferența dintre clearance-ul aparent total și clearance-ul renal reflectă preluarea acidului ibandronic de către os.

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

Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

Sex

Biodisponibilitatea și farmacocinetica acidului ibandronic sunt similare la bărbați și la femei.

Rasă

Nu există dovezi ale niciunei diferențe interetnice semnificative clinic între asiatici și caucazieni în ceea ce privește distribuția acidului ibandronic. Există puține date disponibile privind pacienții de origine africană.

Pacienți cu insuficiență renală

Clearance-ul renal al acidului ibandronic la pacienții cu grade diferite de insuficiență renală este dependent în mod linear cu clearance-ul creatininei.

Nu este necesară ajustarea dozei la pacientele cu insuficiență renală ușoară sau moderată (Cl_{cr} egal cu sau mai mare de 30 ml/min), cum s-a demonstrat în studiul BM 16549 în care majoritatea pacienților au avut insuficiență renală ușoară până la moderată.

Pacientele cu insuficiență renală severă (Cl_{cr} mai mic de 30 ml/min) care au primit zilnic o doză orală de 10 mg acid ibandronic timp de 21 zile au prezentat concentrații plasmatice de 2-3 ori mai mari decât pacientele cu funcție renală normală, iar clearance-ul total al acidului ibandronic a fost de 44 ml/min. După administrarea intravenoasă a 0,5 mg, clearance-ul total, renal și non-renal au scăzut cu 67%, 77%, respectiv cu 50% la pacientele cu insuficiență renală severă, dar nu a existat o reducere a tolerabilității asociate creșterii expunerii. Datorită experienței clinice limitate, Bondenza nu este recomandat la pacientele cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.2 și 4.4). Proprietățile farmacocinetice ale acidului ibandronic nu s-au evaluat la pacientele aflate în stadii terminale ale bolii renale tratate prin alte metode decât prin hemodializă. La aceste paciente, proprietățile farmacocinetice ale acidului ibandronic nu se cunosc și, ca urmare, acidul ibandronic nu trebuie utilizat în astfel de cazuri.

Paciente cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2)

Nu există date farmacocinetice pentru acidul ibandronic la pacientele cu insuficiență hepatică. Ficatul nu are rol semnificativ în clearance-ul acidului ibandronic, care nu este metabolizat dar este eliminat prin excreție renală și prin preluarea de către os. Ca urmare, ajustarea dozei nu este necesară la pacientele cu insuficiență hepatică.

Vârstnici (vezi pct. 4.2)

Într-o analiză multivariată, vârsta nu a fost identificată ca fiind un factor independent al unuia dintre parametrii farmacocinetici studiați. Deoarece funcția renală scade odată cu vârsta, acesta este singurul factor de luat în considerare (vezi pct. "Insuficiență renală").

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

Nu există date privind utilizarea Bondenza la aceste grupe de vârstă.

5.3 Date preclinice de siguranță

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

Mutagenitate/carcinogenitate:

Nu s-a observat un potențial carcinogen. Testele de genotoxicitate nu au evidențiat nicio dovadă a activității genetice a acidului ibandronic.

Efecte toxice asupra funcției de reproducere:

Nu a existat nicio dovadă a efectului toxic direct asupra fătului sau a efectului teratogen al acidului ibandronic la șobolani și iepurii cărora li s-a administrat pe cale orală acid ibandronic și nu au existat reacții adverse asupra dezvoltării la generația F_1 la șobolani, la o expunere de cel puțin 35 de ori mai mare decât expunerea la om. În studiile asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani prin administrarea pe cale orală, efectele asupra fertilității au constat în creșterea pierderilor în perioada de preimplantare la doze de 1 mg/kg și zi și mai mari. În studiile asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani prin administrarea pe calea intravenoasă, acidul ibandronic scade numărul de spermatozoizi la doze de 0,3 și 1 mg/kg și zi și scade fertilitatea la masculi la doze de 1 mg/kg și zi și la femeile la doze de 1,2 mg/kg și zi. Reacțiile adverse ale acidului ibandronic în studiile de toxicitate reproductivă la șobolan au fost cele observate la clasa bifosfonaților. Acestea includ scăderea numărului de locuri de implantare, interferența cu parturiția naturală (distocie) și creșterea frecvenței de apariție a malformațiilor viscerale (sindromul ureterului renal pelvin).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Lactoză monohidrat

Povidonă

Celuloză microcristalină

Crospovidonă

Acid stearic

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Film

Hipromeloză

Dioxid de titan (E 171)

Talc

Macrogol 6000

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Bondenza 150 mg comprimate filmate este furnizat în blistere din (PVC/PVDC, sigilate cu folie din aluminiu) conținând 1 sau 3 comprimate filmate.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

Trebuie redusă la minimum eliminarea produselor farmaceutice neutilizate în mediu.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

Roche Registration Limited

6 Falcon Way

Shire Park

Welwyn Garden City

AL7 1TW

Marea Britanie

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/03/266/003

EU/1/03/266/004

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 23.02.2004

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 20.02.2009

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.

Produsul medicinal nu mai este autorizat

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Bondenza 3 mg soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

Concentrația acidului ibandronic în soluția injectabilă este de 1 mg per ml.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

Soluție limpede, incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul osteoporozei la pacientele în postmenopauză, cu risc crescut de fractură (vezi pct. 5.1). Reducerea riscului fracturilor vertebrale a fost demonstrată, eficacitatea asupra fracturilor de col femural nu a fost stabilită.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată de acid ibandronic este de 3 mg, administrată ca injecție intravenoasă, timp de 15-30 secunde, la fiecare 3 luni.

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

Dacă o doză este omisă, injecția trebuie administrată cât mai curând posibil. Injecțiile trebuie programate apoi la fiecare 3 luni de la data ultimei injecții.

Nu a fost stabilită durata optimă a tratamentului cu bifosfonați pentru osteoporoză. Necesitatea continuării tratamentului trebuie reevaluată periodic, în funcție de beneficiile și riscurile potențiale ale administrării Bondenza, pentru fiecare caz în parte, în special după 5 sau mai mulți ani de utilizare.

Grupe speciale de pacienți

Paciente cu insuficiență renală

Bondenza soluție injectabilă nu este recomandată pacientelor la care clearance-ul creatininei are valoarea peste 200 $\mu\text{mol/l}$ (2,3 mg/dl) sau la care clearance-ul creatininei (măsurat sau estimat) este sub 30 ml/min, din cauza datelor clinice limitate disponibile din studiile care au inclus aceste paciente (vezi pct. 4.4 și pct. 5.2).

Nu este necesară ajustarea dozei la pacientele cu insuficiență renală ușoară sau moderată la care clearance-ul creatininei este egal cu sau mai mic de 200 $\mu\text{mol/l}$ (2,3 mg/dl) sau la care clearance-ul creatininei (măsurat sau estimat) este egal cu sau mai mare de 30 ml/min.

Paciente cu insuficiență hepatică

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

Vârstnici (> 65 ani)

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

Copii și adolescenți

Bondenza nu prezintă utilizare relevantă la copii cu vârsta sub 18 ani și nu a fost studiat la acest grup de pacienți (vezi pct. 5.1 și pct. 5.2).

Mod de administrare

Pentru administrare intravenoasă.

Este necesară respectarea strictă a căii intravenoase (vezi pct. 4.4).

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la acid ibandronic sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1
- Hipocalcemie

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Eșecuri ale administrării

Trebuie manifestată precauție pentru a nu administra Bondenza soluție injectabilă pe cale intraarterială sau paravenoasă, deoarece aceasta poate deteriora țesutul.

Hipocalcemie

Bondenza, ca și alți bifosfonați administrați intravenos, poate determina scăderea tranzitorie a valorilor calciului seric.

Hipocalcemia existentă trebuie corectată înainte de a începe terapia cu Bondenza soluție injectabilă.

De asemenea, alte tulburări ale metabolismului osos și mineral trebuie tratate eficace înainte de începerea terapiei cu Bondenza soluție injectabilă.

Tuturor pacienților trebuie să li se administreze suplimente adecvate cu calciu și vitamina D.

Reacție anafilactică/șoc anafilactic

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

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

Insuficiență renală

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

Datorită experienței clinice limitate, Bondenza soluție injectabilă nu este recomandată pacienților cu clearance-ul creatininei peste 200 $\mu\text{mol/l}$ (2,3 mg/dl) sau la care clearance-ul creatininei este sub 30 ml/min (vezi pct. 4.2 și pct. 5.2).

Pacienți cu insuficiență cardiacă

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

Osteonecroză de maxilar

Osteonecroza de maxilar, în general asociată cu extracția dentară și/sau infecții locale (inclusiv osteomielită) a fost raportată la pacienții cu cancer la care s-au administrat regimuri terapeutice care au inclus, în principal, bifosfonați administrați intravenos. La majoritatea pacienților s-au administrat, de

asemenea, chimioterapie și corticosteroizi. Osteonecroza de maxilar, a fost, de asemenea, raportată la pacienții cu osteoporoză tratați cu bifosfonați orali.

O examinare dentară cu prevenție stomatologică adecvată trebuie luată în considerare înaintea inițierii tratamentului cu bifosfonați la pacienții cu factori de risc asociați (de exemplu cancer, chimioterapie, radioterapie, corticosteroizi, igienă orală deficitară).

În timpul tratamentului, dacă este posibil, acești pacienți trebuie să evite intervențiile stomatologice invazive. La pacienții la care apare osteonecroza de maxilar în timpul tratamentului cu bifosfonați, chirurgia dentară poate agrava această afecțiune. La pacienții care necesită intervenții dentare, nu sunt disponibile date care să sugereze că întreruperea tratamentului cu bifosfonați reduce riscul osteonecrozei de maxilar. Judecata clinică a medicului curant trebuie să orienteze conduita terapeutică pentru fiecare pacient în funcție de evaluarea individuală a raportului beneficiu/risc.

Fracturi femurale atipice

În timpul tratamentului cu bifosfonați au fost raportate fracturi atipice subtrohanterice și de diafiză femurală, în special la pacienții care urmează un tratament pe termen lung pentru osteoporoză. Aceste fracturi transversale sau oblice scurte pot apărea oriunde de-a lungul femurului, imediat de sub trohanterul mic până imediat deasupra platoului supracondilar. Aceste fracturi apar în urma unui traumatism minor sau în absența unui traumatism, iar unii pacienți prezintă durere la nivelul coapsei sau la nivel inghinal, asociată adesea cu aspecte imagistice de fracturi de stres, prezente cu săptămâni până la luni de zile înainte de apariția unei fracturi femurale complete. Fracturile sunt adesea bilaterale; de aceea, la pacienții tratați cu bifosfonați la care s-a confirmat apariția unei fracturi de diafiză femurală, trebuie examinat femurul contralateral. A fost raportată, de asemenea, vindecarea insuficientă a acestor fracturi. La pacienții la care se suspicionează o fractură femurală atipică până la finalizarea evaluării trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu bifosfonați pe baza aprecierii raportului beneficiu/risc individual. În timpul tratamentului cu bifosfonați, pacienții trebuie sfătuiți să raporteze orice durere la nivelul coapsei, șoldului sau la nivel inghinal, iar orice pacient care prezintă astfel de simptome trebuie evaluat pentru o fractură femurală incompletă.

Bondenza practic “nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea acidului ibandronic la gravide. Studiile la șobolani au demonstrat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). La om, riscul potențial nu este cunoscut. Bondenza nu trebuie utilizat în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă acidul ibandronic se excretează în laptele uman. Studiile la șobolani femele care alăptau au demonstrat prezența unor concentrații mici de acid ibandronic în lapte după administrare intravenoasă. Bondenza nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

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

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

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

4.8 Reacții adverse

Sumarul profilului de siguranță

Profilul de siguranță al Bondenza rezultă din studiile clinice controlate și din experiența ulterioară punerii pe piață. Cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost artralgia și simptomele asemănătoare gripei. Aceste simptome, asociate mai ales primei doze, sunt în general de scurtă durată, de intensitate ușoară sau moderată și se remit de obicei pe parcurs, în condiții de continuare a tratamentului, fără a necesita măsuri terapeutice. (vă rugăm să consultați paragraful “Afecțiune asemănătoare gripei”).

Tabelul reacțiilor adverse

În tabelul 1 este prezentat un rezumat al reacțiilor adverse.

Siguranța administrării orale a acidului ibandronic 2,5 mg pe zi a fost evaluată la 1251 de pacienți tratați în 4 studii clinice placebo controlate, cu majoritatea dintre pacienți provenind dintr-un studiu pivot de tratament al fracturilor, desfășurat pe durata a 3 ani (MF4411).

Într-un studiu pivot efectuat la femei cu osteoporoză în postmenopauză cu durată de doi ani (BM 16550), profilurile generale de siguranță ale administrării intravenoase a Bondenza 3 mg la fiecare 3 luni și ale administrării orale a acidului ibandronic 2,5 mg o dată pe zi s-au demonstrat a fi similare. Proportia globală a pacienților la care a apărut o reacție adversă a fost de 26,0% și 28,6% pentru Bondenza 3 mg soluție injectabilă la fiecare 3 luni după un an și, respectiv, doi ani. În majoritatea cazurilor acestea nu au determinat oprirea tratamentului.

Tabelul 1: Reacții adverse care au apărut la femei aflate în postmenopauză care au primit Bondenza 3 mg soluție injectabilă la fiecare 3 luni sau acid ibandronic 2,5 mg o dată pe zi în studiile de fază III BM 16550 și MF 4411 și în experiența ulterioară punerii pe piață.

Reacțiile adverse sunt listate în conformitate cu categoriile de frecvență și clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe. Categoriile de frecvență sunt definite conform următoarei convenții: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10\,000$), cu frecvență necunoscută (nu se poate estima din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.				
Aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare
Tulburări ale sistemului imunitar			Reacții de hipersensibilitate	Reacție anafilactică/șoc anafilactic*†
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee			
Tulburări oculare			Inflamație oculară*†	
Tulburări vasculare		Flebită/tromboflebită		
Tulburări gastrointestinale	Gastrită, dispepsie, diaree, durere abdominală, greață, constipație			
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată tranzitorie		Angioedem, tumefiere facială/edem, urticarie	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Artralgie, mialgie, durere musculo-scheletică, durere de spate	Durere osoasă	Fracturi subtrohanteriene și fracturi atipice de diafiză femurală†	Osteonecroză de maxilar*†
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Afecțiune asemănătoare gripei*, oboseală	Reacții la locul de injectare, astenie		

*Vezi informațiile suplimentare de mai jos

†Identificate în experiența ulterioară punerii pe piață.

Descrierea anumitor reacții adverse

Afecțiune asemănătoare gripei

Afecțiunea asemănătoare gripei include evenimente raportate ca reacție de fază acută sau simptome incluzând mialgie, artralgie, febră, frisoane, fatigabilitate, greață, pierderea poftei de mâncare și durere osoasă.

Osteonecroză de maxilar

Osteonecroza de maxilar a fost raportată la pacienții tratați cu bifosfonați. Majoritatea raportărilor se referă la pacienții cu cancer, dar astfel de cazuri au fost raportate și la pacienții tratați pentru osteoporoză. În general, osteonecroza de maxilar este asociată cu extracția dentară și/sau infecția

locală (inclusiv osteomielită). Diagnosticul de cancer, chimioterapia, radioterapia, corticosteroizii, igiena orală deficitară sunt, de asemenea, considerați factori de risc (vezi pct. 4.4).

Inflamație oculară

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

Reacție anafilactică/șoc anafilactic

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

4.9 Supradozaj

Nu sunt disponibile informații specifice cu privire la tratamentul supradozajului cu Bondenza.

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Mecanism de acțiune

Acidul ibandronic este un bifosfonat cu potență mare, care aparține grupului de compuși bifosfonați care conțin azot și care acționează selectiv asupra țesutului osos și inhibă specific activitatea osteoclastelor, fără a afecta direct formarea osoasă. Acidul ibandronic nu interferează cu refacerea osteoclastelor. La femeile aflate în postmenopauză, acidul ibandronic conduce la o creștere progresivă netă a masei de substanță osoasă și determină o incidență scăzută a fracturilor, prin reducerea ratei crescute a turnover-ului osos spre concentrațiile din premenopauză.

Efecte farmacodinamice

Acțiunea farmacodinamică a acidului ibandronic constă în inhibarea resorbției osoase. *In vivo*, acidul ibandronic previne distrugerea osoasă indusă experimental prin întreruperea funcției gonadelor, retinoizi, tumori sau extracte tumorale. La șobolanii tineri (creștere rapidă), resorbția osoasă endogenă este și ea inhibată, determinând o creștere normală a masei osoase comparativ cu animalele netratate.

Modelele animale confirmă faptul că acidul ibandronic este un inhibitor cu potență crescută al activității osteoclastice. La șobolanii în creștere, nu s-a constatat o tulburare a mineralizării chiar la doze mai mari de 5000 de ori decât doza necesară pentru tratamentul osteoporozei.

Atât administrarea zilnică cât și intermitentă (cu perioade lungi de pauză) de lungă durată la șobolani, câini și maimuțe a fost asociată cu formarea unui os nou cu calitate normală și cu rezistență mecanică menținută sau crescută, chiar la doze toxice. La om, eficacitatea administrării zilnice cât și a celei intermitente cu interval de pauză de 9-10 săptămâni a acidului ibandronic a fost confirmată într-un studiu clinic (MF 4411), în care acidul ibandronic și-a demonstrat eficacitatea împotriva fracturilor.

La modelele animale, acidul ibandronic a determinat modificări biochimice care indică inhibarea dependentă de doză a resorbției osoase, inclusiv supresia markerilor biochimici urinari ai degradării colagenului osos (cum ar fi deoxipiridinolina și N-telopeptidele cross-lincate ale colagenului de tip I (NTX)).

Atât dozele de acid ibandronic administrate pe cale orală (cu un interval fără tratament de 9-10 săptămâni pe trimestru) cât și dozele administrate pe cale intravenoasă la femei în postmenopauză au produs modificări biochimice indicatoare ale inhibiției resorbției osoase dependente de doză.

Bondenza administrată pe cale intravenoasă a scăzut concentrațiile plasmatice de C-telopeptidă a lanțului alfa a colagenului tip I (CTX) în decurs de 3-7 zile de la începerea tratamentului și a scăzut concentrațiile de osteocalcină în decurs de 3 luni.

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

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

Eficacitate clinică

Factorii de risc independenți, de exemplu valoarea DMO scăzută, vârsta, existența unor fracturi anterioare, antecedente familiale de fracturi, turnover osos ridicat și greutatea corporală scăzută, trebuie luați în considerare pentru a identifica pacientele cu risc crescut de fracturi osteoporotice.

Bondenza 3 mg soluție injectabilă la fiecare 3 luni

Densitatea minerală osoasă (DMO)

Într-un studiu randomizat, dublu orb, multicentric, de non-inferioritate (BM 16550) desfășurat pe durata a doi ani la femei în perioada postmenopauză cu osteoporoză (1386 femei cu vârsta cuprinsă între 55 – 80 ani) (DMO a coloanei vertebrale lombare cu scor T sub -2,5 DS inițial), Bondenza 3 mg injecție intravenoasă, administrată la fiecare 3 luni s-a dovedit a fi cel puțin la fel de eficace precum și acid ibandronic 2,5 mg administrat zilnic pe cale orală în ceea ce privește creșterea DMO. Aceasta a fost demonstrată atât în analiza primară după un an cât și în analiza de confirmare a obiectivului primar după doi ani (Tabel 2).

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

Tabelul 2: Valoarea relativă medie a modificării DMO față de valoarea inițială la nivelul coloanei vertebrale lombare, întregului șold, colului femural și trohanterului după un an (analiză primară) și doi ani de tratament (pentru întreaga populație inclusă în protocol) în studiul BM 16550

	Date obținute după un an în studiul BM 16550		Date obținute după doi ani în studiul BM 16550	
Valori relative medii ale modificării față de valorile inițiale % [Îf 95%]	Acid ibandronic 2,5 mg zilnic (N=377)	Bondenza 3 mg injecție la fiecare 3 luni (N=365)	Acid ibandronic 2,5 mg zilnic (N=334)	Bondenza 3 mg injecție la fiecare 3 luni (N=334)
DMO coloană vertebrală lombară L2-L4	3,8 [3,4, 4,2]	4,8 [4,5, 5,2]	4,8 [4,3, 5,4]	6,3 [5,7, 6,8]
DMO a întregului șold	1,8 [1,5, 2,1]	2,4 [2,0, 2,7]	2,2 [1,8, 2,6]	3,1 [2,6, 3,6]
DMO col femural	1,6 [1,2, 2,0]	2,3 [1,9, 2,7]	2,2 [1,8, 2,7]	2,8 [2,3, 3,3]
DMO trohanter	3,0 [2,6, 3,4]	3,8 [3,2, 4,4]	3,5 [3,0, 4,0]	4,9 [4,1, 5,7]

În plus, administrarea Bondenza 3 mg injecție la fiecare 3 luni s-a dovedit a fi superioară administrării de acid ibandronic 2,5 mg o dată pe zi pe cale orală în ceea ce privește creșterea DMO a coloanei vertebrale lombare, într-o analiză prospectivă planificată la un an, $p < 0,001$ și la doi ani, $p < 0,001$.

În cazul DMO a coloanei vertebrale lombare, după un an de tratament, 92,1% dintre pacientele cărora li s-a administrat Bondenza 3 mg injecție la fiecare 3 luni au prezentat o creștere a DMO mai mare decât sau egală cu a valorii inițiale (paciente cu răspuns terapeutic evidențiat prin creșterea DMO), comparativ cu 84,9% dintre pacientele cărora li s-a administrat Bondenza 2,5 mg zilnic ca terapie orală. După 2 ani de tratament, 92,8% dintre pacientele cărora li s-a administrat Bondenza 3 mg injecție și 84,7% din pacientele cărora li s-a administrat Bondenza 2,5 mg zilnic ca terapie orală au avut DMO a coloanei vertebrale lombare crescută sau menținută ($p = 0,001$).

În cazul DMO a întregului șold, 82,3% dintre pacientele cărora li s-a administrat Bondenza 3 mg injecție la fiecare 3 luni au răspuns terapeutic după un an, comparativ cu 75,1 dintre pacientele cărora li s-a administrat Bondenza 2,5 mg zilnic pe cale orală ($p = 0,02$). După doi ani de tratament, 85,6% dintre pacientele cărora li s-au administrat injecții 3 mg și 77,0% dintre pacientele cărora li s-a administrat Bondenza 2,5 mg ca terapie orală au prezentat DMO a întregului șold crescută sau menținută. ($p = 0,004$).

Proporția pacienților la care după un an atât DMO a coloanei vertebrale lombare cât și cea a întregului șold a crescut sau s-a menținut a fost de 76,2% în brațul cu 3 mg injecție la fiecare 3 luni și de 67,2% în brațul cu tratament oral de 2,5 mg zilnic ($p = 0,007$). După doi ani, 80,1% și 68,8% dintre pacienți au corespuns acestui criteriu în brațul cu 3 mg injecție la fiecare 3 luni și în brațul cu 2,5 mg zilnic ($p = 0,001$).

Markerii biochimici ai turn-overului osos

Scăderi semnificative clinic ale valorilor concentrațiilor plasmatice ale CTX s-au observat în toate momentele stabilite în care s-au făcut determinări. După 12 luni, modificarea relativă mediană față de valoarea inițială a fost de -58,6% în cazul administrării injecției intravenoase 3 mg la fiecare 3 luni și -62,6% în cazul administrării Bondenza 2,5 mg zilnic pe cale orală. În plus, 64,8% dintre pacientele cărora li s-a administrat 3 mg soluție injectabilă au fost identificate că au răspuns la tratament (definit ca o scădere $\geq 50\%$ de la valoarea inițială), comparativ cu 64,9% dintre pacientele cărora li s-a administrat 2,5 mg zilnic pe cale orală. Reducerea CTX plasmatică s-a menținut peste 2 ani, cu mai mult de jumătate dintre pacienți identificate ca respondente în ambele grupe de tratament.

Pe baza rezultatelor studiului BM 16550, este de așteptat ca administrarea Bondenza 3 mg injecție intravenoasă administrată la fiecare 3 luni să fie cel puțin la fel de eficace în prevenirea fracturilor ca și administrarea de acid ibandronic 2,5 mg zilnic pe cale orală.

Acid ibandronic 2,5 mg o dată pe zi

În studiul clinic inițial referitor la efectul asupra fracturilor, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, efectuat timp de 3 ani (MF 4411), s-a demonstrat o scădere semnificativă statistic și relevantă clinic a incidenței noilor fracturi vertebrale evidențiate clinic, morfometric și radiografic (tabel 3). În acest studiu, acidul ibandronic s-a evaluat în cazul administrării în doze orale a 2,5 mg o dată pe zi și a 20 mg administrate intermitent, ca tratament experimental. Acidul ibandronic s-a administrat cu 60 minute înainte de consumul primului aliment sau primei băuturi din ziua respectivă (perioada de post alimentar după administrare). Studiul a înrolat femei cu vârsta cuprinsă între 55 până la 80 ani, care erau de cel puțin 5 ani în perioada postmenopauză, care au avut DMO la nivelul coloanei lombare între -2 și -5 DS sub valoarea medie din premenopauză (scor T) la cel puțin o vertebră (L1-L4) și care au avut una până la patru fracturi vertebrale obișnuite. Toate pacientele au primit zilnic câte 500 mg calciu și câte 400 UI vitamină D. Eficacitatea a fost evaluată la 2928 paciente. Acidul ibandronic 2,5 mg administrat zilnic a determinat o reducere semnificativă statistic și relevantă clinic a incidenței noilor fracturi vertebrale. Acest regim terapeutic a redus incidența noilor fracturi vertebrale evidențiate radiografic cu 62% ($p=0,0001$) pe durata celor trei ani ai studiului. A fost observată o reducere a riscului relativ cu 61% ($p=0,0006$) după 2 ani. Nu s-au observat diferențe semnificative statistic după 1 an de tratament ($p=0,056$). Efectul antifracură s-a menținut pe toată durata studiului. Nu s-a demonstrat nicio reducere a acestui efect de-a lungul timpului.

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

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

	Placebo (N=974)	Acid ibandronic 2,5 mg pe zi (N=977)
Reducerea riscului relativ Noi fracturi vertebrale evidențiate morfometric		62% (40,9, 75,1)
Incidența noilor fracturi vertebrale evidențiate morfometric	9,56% (7,5, 11,7)	4,68% (3,2, 6,2)
Reducerea riscului relativ de fractură vertebrală evidențiată clinic		49% (14,03, 69,49)
Incidența fracturilor vertebrale evidențiate clinic	5,33% (3,73, 6,92)	2,75% (1,61, 3,89)
Valoarea medie a variației DMO raportată la valoarea inițială a acesteia la nivelul coloanei vertebrale lombare, în cel de al treilea an	1,26% (0,8, 1,7)	6,54% (6,1, 7,0)
Valoarea medie a variației DMO raportată la valoarea inițială a acesteia la nivelul întregului șold, în cel de al treilea an	-0,69% (-1,0, -0,4)	3,36% (3,0, 3,7)

Efectul tratamentului cu acid ibandronic a fost studiat ulterior într-o analiză a subpopulațiilor de paciente care aveau ca valoare inițială a DMO la nivelul coloanei lombare scorul T sub -2,5 (tabelul 4). Riscul de fracturi vertebrale a fost mult redus comparativ cu populația generală.

Tabelul 4: Rezultatele studiului MF 4411 cu durata de 3 ani, referitor la efectul asupra fracturilor (%
Î 95%), la pacientele care aveau ca valoare inițială a DMO la nivelul coloanei lombare scorul T sub
-2,5

	Placebo (N=587)	Acid ibandronic 2,5 mg pe zi (N=575)
Reducerea riscului relativ Noi fracturi vertebrale evidențiate morfometric		59% (34,5, 74,3)
Incidența noilor fracturi vertebrale evidențiate morfometric	12,54% (9,53, 15,55)	5,36% (3,31, 7,41)
Reducerea riscului relativ de fractură vertebrală evidențiată clinic		50% (9,49, 71,91)
Incidența fracturilor vertebrale evidențiate clinic	6,97% (4,67, 9,27)	3,57% (1,89, 5,24)
Valoarea medie a variației DMO raportată la valoarea inițială a acesteia la nivelul coloanei vertebrale lombare, în cel de al treilea an	1,13% (0,6, 1,7)	7,04% (6,5, 7,6)
Valoarea medie a variației DMO raportată la valoarea inițială a acesteia la nivelul întregului șold, în cel de al treilea an	-0,70% (-1,1, -0,2)	3,59% (3,1, 4,1)

În populația generală de pacienți din studiul MF 1411, nu s-a observat reducerea riscului fracturilor nevertebrale, totuși administrarea zilnică de acid ibandronic pare a fi eficientă în subpopulația cu risc crescut (DMO col femural, scor T < -3.0), la care s-a observat o reducere a riscului de fractură de 69%.

Tratamentul zilnic oral cu acid ibandronic 2,5 mg a determinat creșterea progresivă a DMO la niveluri vertebrale și nevertebrale ale scheletului.

Creșterea DMO a coloanei vertebrale lombare după trei ani de tratament a fost de 5,3% și de 6,5%, comparativ cu placebo și, respectiv cu valoarea inițială. Comparativ cu valoarea inițială, creșterea la nivelul șoldului a fost de 2,8% la nivelul colului femural, de 3,4% la nivelul întregului șold și de 5,5% la nivelul trohanterului.

Markerii biochimici ai turnover-ului osos (cum ar fi CTX urinar și osteocalcina plasmatică) au evidențiat modelul așteptat de reducere până la nivelurile din premenopauză și reducerea maximă obținută într-o perioadă de 3-6 luni prin administrarea de acid ibandronic 2,5 mg zilnic.

O reducere semnificativă clinic de 50% a markerilor biochimici ai resorbției osoase s-a observat cel mai devreme la o lună după începerea tratamentului cu acid ibandronic 2,5 mg.

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

Nu există date disponibile referitoare la siguranța și eficacitatea Bondenza la copii și adolescenți, deoarece nu a fost studiată la această grupă de vârstă.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Efectele farmacologice principale ale acidului ibandronic la nivel osos nu sunt legate direct de concentrațiile plasmatiche existente, așa cum s-a demonstrat în diferite studii efectuate la animale și la om.

Concentrațiile plasmatiche de acid ibandronic cresc într-o manieră proporțională cu doza după administrarea intravenoasă a 0,5 mg până la 6 mg.

Absorbție

Nu este cazul.

Distribuție

După expunerea sistemică inițială, acidul ibandronic se leagă rapid la nivel osos sau este excretat în urină. La om, volumul aparent de distribuție terminal este de cel puțin 90 l și proporția din doză care ajunge la nivel osos este estimată a fi 40-50% din doza aflată în circulație. La om, la concentrații terapeutice, legarea de proteinele plasmatică este de aproximativ 85%-87% (determinată *in vitro*) și, ca urmare, interacțiunile cu alte medicamente datorate deplasării de pe proteinele plasmatică au un potențial mic.

Biotransformare

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

Eliminare

Fracția absorbită de acid ibandronic este eliminată din circulație prin absorbție osoasă (estimată la 40-50% la femei în postmenopauză), iar restul este eliminată nemodificată pe cale renală.

Intervalul timpilor de înjumătățire plasmatică aparenti determinați este larg, timpul de înjumătățire plasmatică terminal aparent este, în general, cuprins între 10-72 ore. Deoarece valorile calculate depind în mare măsură de durata studiului, doza utilizată și sensibilitatea metodei de dozare, este posibil ca valoarea reală a timpului de înjumătățire plasmatică terminal să fie substanțial mai mare, așa cum este în cazul celorlalți bifosfonați. Concentrațiile plasmatică inițiale scad rapid, atingând 10% din valoarea concentrațiilor maxime în decurs de 3 și 8 ore după administrare intravenoasă și, respectiv, orală.

Clearance-ul total al acidului ibandronic este mic, cu valori medii cuprinse în intervalul 84-160 ml/min. Clearance-ul renal (aproximativ 60 ml/min la femeile sănătoase aflate în postmenopauză) reprezintă 50-60% din clearance-ul total și este dependent de clearance-ul creatininei. Se consideră că diferența dintre clearance-ul aparent total și cel renal reflectă preluarea acidului ibandronic de către os.

Mecanismul secreției renale nu pare să includă sisteme de transport cunoscute, acide sau bazice, implicate în excreția altor substanțe active (vezi pct. 4.5). În plus, acidul ibandronic nu inhibă cele mai importante izoenzyme hepatice ale citocromului P450 și nu este inductor enzimatic al citocromului P450 la șobolani.

Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

Sex

Farmacocinetica acidului ibandronic este similară la bărbați și la femei.

Rasă

Nu există dovezi ale niciunei diferențe interetnice semnificative clinic între asiatici și caucazieni în ceea ce privește distribuția acidului ibandronic. Există puține date disponibile privind pacienții de origine africană.

Paciente cu insuficiență renală

Clearance-ul renal al acidului ibandronic la pacientele cu diferite grade de insuficiență renală este dependent în mod linear cu clearance-ul creatininei (Cl_{cr}).

Nu este necesară ajustarea dozei la pacientele cu insuficiență renală ușoară sau moderată (Cl_{cr} egal cu sau mai mare de 30 ml/min).

Pacientele cu insuficiență renală severă (Cl_{cr} mai mic de 30 ml/min) cărora li s-a administrat zilnic o doză orală de 10 mg acid ibandronic timp de 21 zile au prezentat concentrații plasmatică de 2-3 ori mai mari decât pacientele cu funcție renală normală, iar clearance-ul total al acidului ibandronic a fost

de 44 ml/min. După administrarea intravenoasă a 0,5 mg acid ibandronic, clearance-ul total, renal și non-renal a scăzut cu 67%, 77%, respectiv cu 50% la paciențele cu insuficiență renală severă, dar nu a existat o reducere a tolerabilității asociate creșterii expunerii. Datorită experienței clinice limitate, Bondenza nu este recomandat la paciențele cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.2 și 4.4). Proprietățile farmacocinetice ale acidului ibandronic la paciențele aflate în stadii terminale ale bolii renale s-au evaluat doar la un număr mic de pacienți tratați prin hemodializă și, de aceea, proprietățile farmacocinetice ale acidului ibandronic la paciențele care nu sunt tratate prin hemodializă nu se cunosc. Datorită datelor disponibile limitate, acidul ibandronic nu trebuie utilizat la toate paciențele cu boală renală în stadii terminale.

Pacienți cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2)

Nu există date farmacocinetice pentru acidul ibandronic la paciențele cu insuficiență hepatică. Ficatul nu are rol semnificativ în clearance-ul acidului ibandronic, care nu este metabolizat dar este eliminat prin excreție renală și prin preluarea de către os. Ca urmare, ajustarea dozei nu este necesară la paciențele cu insuficiență hepatică.

Vârstnici (vezi pct. 4.2)

Într-o analiză multivariată, vârsta nu a fost identificată ca fiind un factor independent al unuia dintre parametrii farmacocinetici studiați. Deoarece funcția renală scade odată cu vârsta, acesta este singurul factor de luat în considerare (vezi pct. "Insuficiență renală").

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

Nu există date privind utilizarea Bondenza la aceste grupe de vârstă.

5.3 Date preclinice de siguranță

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

Mutagenitate/carcinogenitate:

Nu s-a observat un potențial carcinogen. Testele de genotoxicitate nu au evidențiat nicio dovadă a activității genetice a acidului ibandronic.

Efecte toxice asupra funcției de reproducere:

Nu au fost efectuate studii specifice pentru regimul de dozare de 3 luni. În studiile cu regimul de dozare i.v. zilnic nu a existat nicio dovadă a efectului toxic direct asupra fătului sau a efectului teratogen al acidului ibandronic la șobolani și iepuri. Greutatea corporală a scăzut la generația F₁ la șobolani. În studiile asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani prin administrarea pe cale orală, efectele asupra fertilității au constat în creșterea pierderilor în perioada de preimplantare la doze de 1 mg/kg și zi și mai mari. În studiile asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani prin administrarea pe calea intravenoasă, acidul ibandronic scade numărul de spermatozoizi la doze de 0,3 și 1 mg/kg și zi și scade fertilitatea la masculi la doze de 1 mg/kg și zi și la femei la doze de 1,2 mg/kg și zi. Alte reacții adverse ale acidului ibandronic în studiile de toxicitate reproductivă la șobolan au fost cele observate la clasa bifosfonaților. Acestea includ scăderea numărului de locuri de implantare, interferența cu parturiția naturală (distocie) și creșterea frecvenței de apariție a malformațiilor viscerale (sindromul ureterului renal pelvin).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu
Acid acetic glacial
Acetat de sodiu trihidrat
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Bondenza soluție injectabilă nu trebuie amestecat cu soluții care conțin calciu sau alte medicamente administrate intravenos.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale pentru păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Seringă preumplută (5 ml) din sticlă tip I, piston din cauciuc de culoare gri și capătul pistonului din interiorul seringii din cauciuc butilic laminat cu fluororezină, ce conține 3 ml soluție injectabilă. Cutii cu 1 seringă preumplută și 1 ac pentru injectare sau 4 seringi preumplute și 4 ace pentru injectare.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

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

Trebuie redusă la minimum eliminarea produselor farmaceutice neutilizate în mediu.

Următoarele puncte ar trebui să fie respectate cu strictețe în ceea ce privește utilizarea și eliminarea seringilor și a altor obiecte ascuțite:

- Acele și seringile nu trebuie niciodată reutilizate.
- Puneți toate acele și seringile folosite într-un container pentru obiecte ascuțite (containere speciale rezistente la înțepare).
- A nu lăsa containerul pentru obiecte ascuțite la îndemâna copiilor.
- Trebuie evitată aruncarea containerului pentru obiecte ascuțite în recipiente pentru deșeuri menajere.
- Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale sau cum sunteți îndrumat de către furnizorul de servicii medicale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Marea Britanie

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/03/266/005

EU/1/03/266/006

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 23.02.2004

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 20.02.2009

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.

Produsul medicinal nu mai este autorizat

ANEXA II

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

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

Numele și adresa fabricantului (fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Comprimare filmate:

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

Soluție injectabilă în seringă preumplută:

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

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

Sistemul de farmacovigilență

DAPP trebuie să asigure că sistemul de farmacovigilență prezentat în modulul 1.8.1 al Autorizației de punere pe piață este implementat și funcțional înaintea și în timpul prezenței medicamentului pe piață.

Planul de management al riscului (PMR)

DAPP se angajează să efectueze studiile și activitățile de farmacovigilență detaliate în Planul de farmacovigilență, conform cu PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al Autorizației de punere pe piață și cu orice actualizări ulterioare ale PMR aprobate de Comitetul pentru medicamente de uz uman (CHMP).

Conform recomandărilor CHMP privind Sistemele de management al riscului pentru medicamentele de uz uman, versiunea actualizată a PMR trebuie depusă în același timp cu următorul Raport periodic actualizat referitor la siguranță (RPAS).

În plus, o versiune actualizată a PMR trebuie depusă

- când se primesc informații noi care pot avea impact asupra Specificației de siguranță actuale, Planului de farmacovigilență sau activităților de reducere la minimum a riscului
- în decurs de 60 de zile de la atingerea unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului)
- la cererea Agenției Europene a Medicamentului

RPAS-uri

Deținătorul autorizației de punere pe piață depune pentru acest medicament rapoarte periodice actualizate privind siguranța, conform cerințelor din lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și publicată pe portalul web european privind medicamentele.

• CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI

Nu este cazul.

Produsul medicinal nu mai este autorizat

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

Produsul medicinal nu mai este autorizat

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

AMBALAJ SECUNDAR CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Bondenza 150 mg comprimate filmate
Acid ibandronic

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVĂ(E)

Fiecare comprimat filmat conține acid ibandronic 150 mg (sub formă de sare de sodiu monohidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

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

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat
1 comprimat filmat
3 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

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

Luna 1 _/_/_ 3 comprimate filmate
Luna 2 _/_/_ 3 comprimate filmate
Luna 3 _/_/_ 3 comprimate filmate
Notați data în care luați comprimatul

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

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

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Marea Britanie

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/03/266/003 1 comprimat filmat
EU/1/03/266/004 3 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Bondenza 150 mg

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

Blistere

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Bondenza 150 mg comprimate filmate
Acid ibandronic

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Roche Registration Ltd.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Produsul medicinal nu mai este autorizat

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Bondenza 3 mg soluție injectabilă
Acid ibandronic

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVĂ(E)

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

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține, de asemenea, clorură de sodiu, acid acetic glacial, acetat de sodiu trihidrat, apă pentru preparate injectabile
A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă
1 seringă preumplută + 1 ac pentru injectare
4 seringi preumplute + 4 ace pentru injectare

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare
Numai pentru administrare intravenoasă

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

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

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Marea Britanie

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/03/266/005 1 seringă preumplută
EU/1/03/266/006 3 seringi preumplute

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

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

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

Bondenza 3 mg soluție injectabilă
Acid ibandronic
Numai pentru administrare IV

2. MODUL DE ADMINISTRARE

Citiți prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

3 mg/3 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Produsul medical nu mai este autorizat

B. PROSPECTUL

Produsul medicinal nu mai este autorizat

Prospect: Informații pentru utilizator

Bondenza 150 mg comprimate filmate Acid ibandronic

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

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

Ce găsiți în acest prospect:

Planificați când să luați Bondenza

lipind autocolante pe calendarul dumneavoastră personal

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

1. Ce este Bondenza și pentru ce se utilizează

Bondenza aparține grupului de medicamente denumite **bifosfonați**. Conține substanța activă acid ibandronic. Bondenza poate inhiba pierderea osoasă prin oprirea pierderii în mai mare măsură a osului și creșterea masei osoase la majoritatea femeilor care iau acest medicament, chiar dacă nu pot vedea sau simți diferența. Bondenza ajută la scăderea posibilității de rupere a oaselor (fracturi). A fost demonstrată o reducere a riscului de fractură vertebrală, nu și a riscului de fractură de col femural.

Bondenza vă este prescris pentru tratamentul osteoporozei postmenopauză, pentru că aveți un risc crescut de fractură. Osteoporoza se manifestă prin subțierea și slăbirea oaselor, care este mai frecventă la femei după menopauză. La menopauză, ovarele nu mai produc hormonul feminin, estrogenul, care ajută la păstrarea scheletului femeilor în stare de sănătate.

Cu cât femeile ajung mai devreme la menopauză, cu atât riscul de fracturi osteoporotice este mai mare.

Alți factori care pot crește riscul de fractură includ:

- alimentația cu cantități insuficiente de calciu și vitamina D
- fumatul sau consumul de alcool în cantități mari
- lipsa de mișcare sau a exercițiului fizic
- antecedentele de osteoporoză în familie

Un stil de viață sănătos vă va ajuta, de asemenea, să obțineți beneficiul maxim de la tratamentul dumneavoastră. Acesta include:

- o alimentație echilibrată bogată în calciu și în vitamină D
- mersul pe jos sau exercițiul fizic
- lipsa fumatului și a consumului de alcool etilic în cantități mari

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Bondenza

Nu luați Bondenza

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

Atenționări și precauții

Unele pacienți trebuie să aibă grijă deosebită în timp ce iau Bondenza. Discutați cu medicul dumneavoastră înainte să luați Bondenza:

- dacă aveți orice tulburări ale metabolismului mineral (cum ar fi deficiența de vitamină D).
- dacă rinichii nu vă funcționează normal.
- dacă aveți probleme la înghițire sau digestive.
- dacă urmați un tratament stomatologic sau veți fi supus unei intervenții chirurgicale stomatologice, spuneți-i medicului stomatolog că sunteți în tratament cu Bondenza.

Pot să apară iritație, inflamație sau ulceratie a esofagului, adesea cu simptome de durere severă în piept, durere severă la înghițirea alimentelor și/sau băuturilor, senzație intensă de greutate sau vărsături, în special dacă nu beți un pahar plin cu apă și/sau dacă vă așezați în poziția culcat la mai puțin de o oră după ce ați luat Bondenza. Dacă observați apariția acestor simptome, opriți administrarea de Bondenza și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră (vezi punctul 3).

Copii și adolescenți

Nu administrați Bondenza copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani.

Bondenza împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. În special:

- **Suplimente care conțin calciu, magneziu, fier sau aluminiu**, deoarece pot influența efectele Bondenței.
- Acid acetilsalicilic și alte antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) (incluzând ibuprofen, diclofenac sodic și naproxen) pot determina iritația stomacului și a intestinului. Bifosfonații (cum este Bondenza) pot determina și ei aceeași reacție. De aceea, în timp ce luați Bondenza, trebuie să aveți grijă deosebită în special când luați și analgezice sau antiinflamatoare.

După ce înghițiți, o dată pe lună, comprimatul Bondenza, **așteptați 1 oră înainte de a lua orice alt medicament**, inclusiv comprimate pentru indigestie, suplimente care conțin calciu sau vitamine.

Bondenza împreună cu alimente și băuturi

Nu luați Bondenza cu alimente. Bondenza este mai puțin eficace dacă este luat cu alimente.

Puteți bea apă, dar nu și alte băuturi (vezi punctul 3 Cum să luați Bondenza).

Sarcina și alăptarea

Nu luați Bondenza dacă sunteți gravidă sau alăptați. Dacă alăptați, ar putea fi necesar să întrerupeți alăptatul pentru a lua Bondenza.

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

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Puteți conduce vehicule și să folosiți utilaje deoarece este de așteptat ca Bondenza să nu aibă nicio influență sau să aibă o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Bondenza conține lactoză.

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

3. Cum să luați Bondenza

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

Doza uzuală de Bondenza este un comprimat filmat o dată pe lună.

Cum să luați doza lunară

Este important să urmați cu atenție aceste instrucțiuni. Acestea sunt concepute pentru a favoriza ajungerea rapidă a comprimatului Bondenza în stomac, făcând astfel iritarea esofagului mai puțin probabilă.

- **Luați un comprimat Bondenza 150 mg o dată pe lună.**
- **Alegeți o zi a lunii** de care vă este ușor să vă amintiți. Puteți alege fie aceeași dată (cum ar fi ziua 1 a fiecărei luni) sau aceeași zi (cum ar fi prima duminică a fiecărei luni) pentru a vă lua comprimatul Bondenza. Alegeți data care se potrivește cel mai bine programului dumneavoastră.
- Luați-vă comprimatul Bondenza **la cel puțin 6 ore după** ce ați mâncat sau băut orice, cu excepția apei.
- Luați-vă comprimatul Bondenza
 - **după ce vă treziți dimineața și**
 - **înainte de a mânca sau bea orice** (pe stomacul gol)
- **Înghițiți-vă comprimatul cu un pahar plin cu apă** (cel puțin 180 ml).

Nu luați comprimatul cu apă cu o concentrație crescută de calciu, suc de fructe sau orice alte băuturi. În cazul în care există suspiciuni privind prezența unei concentrații crescute de calciu în apa de la robinet (apă dură), se recomandă să se utilizeze apă îmbuteliată, cu un conținut scăzut de minerale.

- **Înghițiți-vă comprimatul întreg** – nu-l mestecați, nu-l zdrobiți și nu-l lăsați să se dizolve în gură.
- **În următoarea oră (60 minute)** după ce ați luat comprimatul
 - **nu stați culcată**; dacă nu stați în poziție verticală (în șezut sau în picioare), o cantitate de medicament vă poate ajunge înapoi în esofag



- **nu mâncați nimic**



- **nu beți nimic** (cu excepția apei, dacă vă este sete)
- **nu luați alte medicamente**
- După ce ați așteptat o oră, puteți mânca și bea. După ce ați mâncat, puteți să stați culcată, dacă doriți, și puteți lua celelalte medicamente de care aveți nevoie.

Nu vă luați comprimatul înainte de culcare sau înainte de a vă ridica din pat dimineața.

Continuarea tratamentului cu Bondenza

Este important să continuați să luați Bondenza în fiecare lună, doar atâta timp cât vă prescrie medicul dumneavoastră. Bondenza poate trata osteoporoza atâta timp cât continuați să îl luați.

Dacă luați mai mult Bondenza decât trebuie

Dacă ați luat din greșală mai mult decât un comprimat, **beți un pahar plin cu lapte și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.**

Nu vă provocați vărsăturile și nu stați culcată – aceasta poate determina iritația esofagului de către Bondenza.

Dacă uitați să luați Bondenza

Dacă uitați să luați comprimatul în dimineața zilei stabilite, **nu luați un comprimat mai târziu în aceeași zi.** Mai degrabă, consultați calendarul și aflați când este planificată următoarea doză:

Dacă mai sunt doar 1-7 zile până când ați planificat să luați următoarea doză...

Trebuie să așteptați până în momentul în care ați planificat să luați următoarea doză și luați-o ca de obicei; continuați apoi să luați un comprimat, o dată pe lună, în zilele pe care vi le-ați marcat pe calendar.

Dacă mai sunt mai mult de 7 zile până când ați planificat să luați următoarea doză...

Trebuie să luați un comprimat în dimineața zilei următoare celei în care v-ați amintit; continuați apoi să luați un comprimat, o dată pe lună în zilele planificate pe care vi le-ați marcat pe calendar.

Nu luați niciodată două comprimate Bondenza în decursul aceleiași săptămâni.

4. Reacții adverse posibile

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

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

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

- simptome asemănătoare gripei, inclusiv febră, tremurături și frisoane, senzație de disconfort, dureri osoase, musculare și articulare. Discutați cu asistenta medicală sau cu medicul dumneavoastră dacă vreun efect devine supărător sau durează mai mult de câteva zile.
- erupții trecătoare pe piele. Puteți avea o reacție alergică la medicament.

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de pacienți):

- durere puternică în piept, durere puternică după ce înghițiți alimente sau băuturi, greață puternică sau vărsături, dificultate la înghițire. Puteți avea o inflamație severă a esofagului, posibil însoțită de leziuni sau de îngustarea esofagului.

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

- mâncărimi, umflarea feței, buzelor, limbii și gâtului, cu dificultăți de respirație.
- inflamație și durere persistentă la nivelul ochilor
- durere nouă, senzație de slăbiciune sau disconfort la nivelul coapsei, șoldului sau zonei inghinale. Puteți avea semnele timpurii ale unei fracturi neașteptate de femur.

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

- durere sau leziuni la nivelul gurii sau maxilarului. Puteți avea semnele timpurii ale unor probleme severe ale maxilarului (necroza (moartea țesutului osos) osului maxilarului).
- reacție alergică gravă care vă poate pune viața în pericol

Alte reacții adverse posibile

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

- durere de cap
- senzație de arsură gastrică, disconfort la înghițire, durere abdominală sau de stomac (pot apărea din cauza inflamației stomacului), indigestie, greață, diaree (scaune moi)
- crampe musculare, rigiditate la nivelul articulațiilor și membrelor

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de pacienți):

- amețeli
- flatulență (gaze, senzație de balonare)
- durere de spate
- senzație de oboseală și extenuare

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

- inflamația duodenului (prima porțiune a intestinului) ce determină durere de stomac
- urticarie

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect.

5. Cum se păstrează Bondenza

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie după "EXP". Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Bondenza

- Substanța activă este acid ibandronic. Un comprimat filmat conține acid ibandronic 150 mg (sub formă de sare de sodiu monohidrat).
- Celelalte componente sunt:

nucleu: lactoză monohidrat, povidonă, celuloză microcristalină, crospovidonă, acid stearic purificat, dioxid de siliciu coloidal anhidru

film: hipromeloză, dioxid de titan (E 171), talc, macrogol 6000

Cum arată Bondenza și conținutul ambalajului

Comprimatele sunt de culoare de la alb până la aproape alb, de formă alungită, cu inscripția „BNVA” pe o față și „150” pe cealaltă față. Comprimatele sunt disponibile în cutii care conțin 1 sau 3 comprimate.

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Marea Britanie

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

(See United Kingdom)

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 112 401

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

Espania

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 – 6 7 039831

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

Portugal

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

România

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

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Acest prospect a fost revizuit în {data}.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.

TEXT DESPRE UTILIZAREA AUTOCOLANTELOR

CUM SĂ PLANIFICAȚI CÂND SĂ LUAȚI BONDENZA

Doza de Bondenza este de un comprimat o dată pe lună. Alegeți o zi a lunii de care vă este ușor să vă amintiți:

- fie aceeași dată (cum ar fi ziua 1 a fiecărei luni)
- fie aceeași zi (cum ar fi prima duminică a fiecărei luni).

Utilizați autocolantele pentru a vă marca datele pe calendar.

După ce v-ați luat comprimatul, bifați căsuța pe care ați lipit autocolantul.



AUTOCOLANTE PENTRU CALENDARUL PERSONAL

Comprimat lunar Comprimat lunar Comprimat lunar

Bondenza Bondenza Bondenza

Este important să continuați să luați Bondenza în fiecare lună.

Produsul medicinal nu mai este autorizat

Prospect: Informații pentru utilizator

Bondenza 3 mg soluție injectabilă acid ibandronic

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

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

Ce găsiți în acest prospect

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

1. Ce este Bondenza și pentru ce se utilizează

Bondenza aparține grupului de medicamente denumite bifosfonați. Conține substanța activă acid ibandronic.

Bondenza poate inhiba pierderea osoasă prin oprirea pierderii în mai mare măsură a osului și creșterea masei osoase la majoritatea femeilor care iau acest medicament, chiar dacă nu pot vedea sau simți diferența. Bondenza ajută la scăderea posibilității de rupere a oaselor (fracturi). A fost demonstrată o reducere a riscului de fractură vertebrală, nu și a riscului de fractură de col femural.

Bondenza 3 mg soluție injectabilă în seringă preumplută este o soluție pentru injecție intravenoasă care se administrează de către personalul medical. **Nu vă injectați singur Bondenza.**

Bondenza vă este prescris pentru tratamentul osteoporozei postmenopauză, pentru că aveți un risc crescut de fractură. Osteoporoza se manifestă prin subțierea și slăbirea oaselor, care este mai frecventă la femei după menopauză. La menopauză, ovarele nu mai produc hormonul feminin, estrogenul, care ajută la păstrarea scheletului femeilor în stare de sănătate. Cu cât femeile ajung mai devreme la menopauză, cu atât riscul de fracturi osteoporotice este mai mare.

Alți factori care pot crește riscul de fractură includ:

- alimentația cu cantități insuficiente de calciu și vitamina D
- fumatul sau consumul de alcool în cantități mari
- lipsa de mișcare sau a exercițiului fizic
- antecedentele de osteoporoză în familie

Un stil de viață sănătos vă va ajuta, de asemenea, să obțineți beneficiul maxim de la tratamentul dumneavoastră. Acesta include:

- o alimentație echilibrată bogată în calciu și în vitamină D
- mersul pe jos sau exercițiul fizic
- lipsa fumatului și a consumului de alcool etilic în cantități mari

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Bondenza

Nu vi se va administra Bondenza

- dacă aveți sau ați avut în trecut valori scăzute ale concentrației calciului în sânge. Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră.
- dacă sunteți alergic la acid ibandronic sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la punctul 6).

Atenționări și precauții

Unele paciente trebuie să aibă grijă deosebită în timp ce iau Bondenza. Spuneți medicului dumneavoastră înainte de a vi se administra Bondenza:

- Dacă aveți sau ați avut probleme cu rinichii, insuficiență renală sau ați avut nevoie de dializă, sau dacă aveți orice altă boală care vă poate afecta rinichii
- Dacă aveți orice tulburări ale metabolismului mineral (cum ar fi deficiența de vitamină D).
- Trebuie să luați calciu și suplimente cu vitamina D în timpul tratamentului cu Bondenza. Dacă nu puteți să faceți acest lucru, trebuie să spuneți medicului dumneavoastră.
- Dacă urmați un tratament stomatologic sau veți fi supus unei intervenții chirurgicale stomatologice, spuneți-i medicului stomatolog că sunteți în tratament cu Bondenza.
- Dacă aveți afecțiuni ale inimii, iar medicul v-a recomandat să scădeți consumul zilnic de lichide.

La pacienții cărora li s-a administrat acid ibandronic intravenos, au fost raportate cazuri grave, uneori letale, de reacție alergică. Dacă manifestați unul dintre următoarele simptome cum sunt: scurtarea respirației/dificultăți de respirație, senzație de nod în gât, umflarea limbii, amețeli, senzație de pierdere a cunoștinței, înroșirea sau umflarea feței, erupții trecătoare pe piele, greață și vărsături, trebuie să informați imediat medicul sau asistenta medicală (vezi punctul 4).

Copii și adolescenți

Bondenza nu trebuie administrat la copii și adolescente cu vârsta sub 18 ani.

Bondenza împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Sarcina și alăptarea

Nu trebuie să vi se administreze Bondenza dacă sunteți gravidă sau dacă există posibilitatea să deveniți gravidă. Dacă alăptați, ar putea fi necesar să întrerupeți alăptatul pentru a lua Bondenza. Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Puteți conduce vehicule și să folosiți utilaje deoarece este de așteptat ca Bondenza să nu aibă nicio influență sau să aibă o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Bondenza conține sodiu sub 1 mmol (23 mg) per doză (3 ml), adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum se administrează Bondenza

Doza recomandată de Bondenza pentru injecție intravenoasă este de 3 mg (1 seringă preumplută) o dată la fiecare 3 luni.

Injectia trebuie administrată în venă, de către un medic sau personal medical calificat/instruit. Nu vă administrați singur injectia.

Soluția injectabilă trebuie administrată numai în venă și nicăieri în altă parte a corpului.

Continuarea tratamentului cu Bondenza

Pentru obținerea unui maxim de beneficiu de la tratament, este important să continuați injecțiile la fiecare 3 luni, atâta timp cât vă prescrie medicul dumneavoastră. Bondenza poate trata osteoporoza doar pe perioada administrării tratamentului, chiar dacă nu veți putea să vedeți sau să simțiți diferența.

De asemenea trebuie să luați calciu și suplimente cu vitamina D, așa cum v-a recomandat medicul dumneavoastră.

Dacă vi se administrează mai mult Bondenza decât trebuie

Puteți avea concentrații reduse de calciu, fosfor sau magneziu în sânge. Medicul dumneavoastră poate să înceapă să corecteze aceste modificări și poate să vă administreze o injecție care conține aceste minerale.

Dacă este omisă o doză de Bondenza

Trebuie să vă programați la medicul dumneavoastră pentru a face următoarea injecție cât mai curând posibil. După aceasta, reveniți la injecțiile la fiecare 3 luni de la data celei mai recente injecții.

4. Reacții adverse posibile

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

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

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

- simptome asemănătoare gripei, inclusiv febră, tremor și frisoane, senzație de disconfort, oboseală, dureri osoase, musculare și articulare. Discutați cu asistenta medicală sau cu medicul dumneavoastră dacă vreun efect devine supărător sau durează mai mult de câteva zile.
- erupții trecătoare pe piele. Puteți avea o reacție alergică la medicament.

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

- mâncărimi, umflarea feței, buzelor, limbii și gâtului, cu dificultăți de respirație.
- inflamație și durere persistentă la nivelul ochilor (dacă se prelungește)
- durere nouă, senzație de slăbiciune sau disconfort la nivelul coapsei, șoldului sau zonei inghinale. Puteți avea semnele timpurii ale unei fracturi neașteptate de femur.

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

- durere sau leziuni la nivelul gurii sau maxilarului. Puteți avea semnele timpurii ale unor afecțiuni severe ale maxilarului (necroza (moartea țesutului osos) osului maxilarului).
- reacție alergică gravă care vă poate pune viața în pericol (vezi punctul 2).

Alte reacții adverse posibile

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

- durere de cap
- durere de stomac (cum ar fi gastrita) sau durere abdominală, indigestie, greață, diaree (scaune moi) sau constipație
- dureri musculare, articulare sau durere de spate
- senzație de oboseală și extenuare

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de pacienți):

- inflamația unei vene
- durere sau leziune la locul injectării
- durere osoasă
- senzație de slăbiciune

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

- urticarie

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect.

5. Cum se păstrează Bondenza

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe seringă după "EXP". Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Persoana care vă administrează injecția trebuie să arunce orice soluție neutilizată și să pună seringă utilizată și acul pentru injectare într-un container pentru eliminare.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Bondenza

- Substanța activă este acid ibandronic. O seringă preumplută conține acid ibandronic 3 mg (sub formă de sare de sodiu monohidrat) în 3 ml soluție.
- Celelalte componente sunt clorură de sodiu, acid acetic, acetat de sodiu trihidrat și apă pentru preparate injectabile

Cum arată Bondenza și conținutul ambalajului

Bondenza 3 mg soluție injectabilă în seringă preumplută este o soluție limpede, incoloră. Fiecare seringă preumplută conține 3 ml soluție injectabilă. Bondenza este disponibilă în cutii cu 1 seringă preumplută și 1 ac pentru injectare sau 4 seringi preumplute și 4 ace pentru injectare. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Marea Britanie

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

(See United Kingdom)

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6112 401

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 – 6 7 039831

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

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

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.

Produsul medicinal nu mai este autorizat

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

INFORMAȚII DESTINATE PERSONALULUI MEDICAL

Pentru mai multe informații, vă rugăm să consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului.

Administrarea Bondenza 3 mg soluție injectabilă în seringă preumplută:

Bondenza 3 mg soluție injectabilă în seringă preumplută trebuie injectată intravenos, în timp de 15-30 secunde.

Soluția este iritantă și, de aceea, respectarea strictă a căii de administrare intravenoasă este importantă. Dacă injectați inadecvat în țesutul din jurul venei, pacienții pot avea iritație locală, durere și inflamație la locul de injectare.

Bondenza 3 mg soluție injectabilă în seringă preumplută **nu trebuie** amestecată cu soluții care conțin calciu (cum sunt soluția Ringer-Lactat, heparina calcică) sau alte medicamente administrate intravenos. Dacă Bondenza este administrată printr-o linie de perfuzie intravenoasă existentă, infuzatul intravenos trebuie restricționat fie la soluție izotonică salină, fie la soluție de glucoză 50 mg/ml (5%).

Doza omisă:

Dacă o doză este uitată, injecția trebuie administrată cât mai curând posibil. Apoi, injecțiile trebuie să fie planificate la fiecare 3 luni de la data ultimei injecții.

Supradozaj:

Nu sunt disponibile informații specifice cu privire la tratamentul supradozajului cu Bondenza.

Pe baza informațiilor privind această clasă de compuși, supradozajul pe cale intravenoasă poate determina hipocalcemie, hipofosfatemie și hipomagnezie, care pot produce parestezie. În cazurile severe, poate fi necesară perfuzia intravenoasă cu doze adecvate de gluconat de calciu, fosfat de potasiu sau de sodiu și sulfat de magneziu.

Recomandare generală:

Ca și alți bifosfonați administrați intravenos, Bondenza 3 mg soluție injectabilă în seringă preumplută poate determina scăderea tranzitorie a valorilor calciului seric.

Hipocalcemia și alte tulburări ale metabolismului osos și mineral trebuie evaluate și tratate eficace înainte începerii terapiei cu Bondenza soluție injectabilă. La toate pacientele, este important aportul adecvat de calciu și vitamina D. Tuturor pacienților trebuie să li se administreze suplimentar calciu și vitamina D.

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

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