

## **ANEXA I**

### **REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

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

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 aflate 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.

Bonviva 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 omiterii unei doze, pacientele trebuie instruite să ia un comprimat Bonviva 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 durată optimă a tratamentului cu bifosfonați pentru osteoporoză. Necesitatea continuării tratamentului trebuie reevaluată periodic, în funcție de beneficiile și riscurile potențiale ale administrării Bonviva, pentru fiecare caz în parte, în special după 5 sau mai mulți ani de utilizare.

### Grupe speciale de pacienți

#### *Paciente cu insuficiență renală*

Bonviva 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*

Bonviva 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.

- Comprimatul trebuie înghițit întreg, cu un pahar de apă (180 până la 240 ml), în timp ce pacienta stă așezată sau este în ortostatism. Nu trebuie utilizată apă 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.
- Pacienții nu trebuie să stea în clinostatism timp de 1 oră după administrarea Bonviva.
- Apa este singura băutură cu care trebuie administrată Bonviva.
- Pacienții nu trebuie să mestece sau să sugă comprimatul, din cauza posibilității de apariție a unei ulceratii 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 Bonviva. 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 gastro-intestinală

Administrarea orală de bifosfonați poate determina iritația locală a mucoasei porțiunii superioare a tractului gastro-intestinal. 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 Bonviva la pacienții cu tulburări active gastro-intestinale 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. Pacientele 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 semnalează o posibilă reacție esofagiană și pacientele trebuie să fie instruite să întrerupă administrarea de Bonviva 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 gastro-intestinală, trebuie luate măsuri de precauție în timpul administrării concomitente.

#### Osteonecroză de maxilar

Osteonecroza de maxilar (OM) a fost raportată foarte rar în perioada ulterioară punerii pe piață la pacientele cărora li s-a administrat Bonviva pentru indicația de osteoporoză (vezi pct. 4.8).

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

Se recomandă efectuarea unei examinări stomatologice adecvate cu rol preventiv și o evaluare a raportului beneficiu-risc înainte de începerea tratamentului cu Bonviva la pacientele cu factori de risc concomitenți.

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

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

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

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

#### Osteonecroza canalului auditiv extern

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

#### Fracturi femurale atipice

În timpul tratamentului cu bifosfonați au fost raportate fracturi atipice subtrohanteriene și de diafiză femurală, în special la paciențele 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 paciențele tratate cu bifosfonați la care s-a confirmat apariția unei fracturi de diafiză femurală, trebuie examinat femurul controlateral. A fost raportată, de asemenea, vindecarea insuficientă a acestor fracturi. La paciențele 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, paciențele trebuie sfătuite să raporteze orice durere la nivelul coapsei, șoldului sau la nivel inghinal, iar orice pacientă care prezintă astfel de simptome trebuie evaluată pentru o fractură femurală incompletă (vezi pct. 4.8).

#### *Fracturi atipice ale altor oase lungi*

Au fost raportate și fracturi atipice ale altor oase lungi, cum ar fi cubitusul și tibia, la pacienții care urmează tratament pe termen lung. La fel ca în cazul fracturilor femurale atipice, aceste fracturi apar în urma unui traumatism minor sau în absența unui traumatism, iar unii pacienți prezintă durere prodromală înainte de apariția unei fracturi complete. În cazul fracturii de cubitus, aceasta poate fi asociată cu solicitările repetitive relaționate cu utilizarea pe termen lung a mijloacelor ajutoare pentru mers (vezi pct. 4.8).

#### Insuficiență renală

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

#### Intoleranță la galactoză

Acest medicament conține lactoză. Paciențele 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 interfereze cu absorbția Bonviva, așa cum reiese din studiile efectuate la animale. Din acest motiv, paciențele trebuie să nu mănânce pe durata nopții (cel puțin 6 ore) înainte de administrarea Bonviva și să continue postul timp de 1 oră după administrarea de Bonviva (vezi pct.4.2).

#### Interacțiuni cu alte medicamente

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

#### 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 interfereze cu absorbția Bonviva. De aceea, paciențele nu trebuie să ia alte medicamente pe cale orală timp de cel puțin 6 ore înainte de administrarea Bonviva și timp de 1 oră după administrarea Bonviva.

#### Acidul acetilsalicilic și AINS

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

#### Blocante ale receptorilor H<sub>2</sub> sau inhibitori ai pompei de protoni

Din totalul de peste 1500 pacienți înrolați în studiul BM 16549 de comparare a regimului de administrare lunară cu cel al administrării zilnice de acid ibandronic, 14% și 18% dintre pacienți au utilizat blocante ale receptorilor histaminergici (H<sub>2</sub>) sau inhibitori ai pompei de protoni după unul și, respectiv, doi ani. Între aceste pacienți, incidența evenimentelor la nivelul tractului gastro-intestinal superior la pacienții tratați cu Bonviva 150 mg o dată pe lună a fost similară celei observate la pacienții tratați 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. Cu toate acestea, deoarece această creștere se situează în variabilitatea normală a biodisponibilității acidului ibandronic, se consideră că nu este necesară ajustarea dozei dacă Bonviva este administrată împreună cu antagoniști H<sub>2</sub> sau cu alte substanțe active care determină creșterea pH-ului gastric.

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

#### Sarcina

Bonviva este destinat administrării numai femeilor aflate în postmenopauză și nu trebuie administrat femeilor aflate în perioada fertilă.

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.

Bonviva nu trebuie utilizat în timpul sarcinii.

#### Alăptarea

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

Bonviva 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 Bonviva să nu aibă nicio influență sau să aibă o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Sumarul profilului de siguranță

Cele mai grave reacții adverse raportate sunt reacția anafilactică/șoc anafilactic, fracturile atipice de femur, osteonecroza de maxilar, iritația gastro-intestinală, inflamația oculară (vezi paragraful “Descrierea anumitor reacții adverse” și pct. 4.4).

Cele mai frecvente reacții adverse raportate sunt 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 (vezi paragraful “Afecțiuni asemănătoare gripei”).

#### Tabelul reacțiilor adverse

În tabelul 1 este prezentată o listă completă a reacțiilor adverse cunoscute. Siguranța administrării orale a acidului ibandronic 2,5 mg pe zi a fost evaluată la 1251 de paciente tratate în 4 studii clinice placebo controlate, majoritatea dintre paciente provenind dintr-un studiu pivot de tratament al fracturilor, desfășurat pe durata a trei ani (MF 4411).

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

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 ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (nu se poate estima din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1: Reacții adverse care au apărut la femei aflate în postmenopauză cărora li s-a administrat Bonviva 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.

<b>Aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvente</b>	<b>Mai puțin frecvente</b>	<b>Rare</b>	<b>Foarte rare</b>	<b>Cu frecvență necunoscută</b>
Tulburări ale sistemului imunitar		Exacerbare a astmului bronșic	Reacții de hipersensibilitate	Reacție anafilactică/șoc anafilactic*†	
Tulburări de metabolism și nutriție		hipocalcemie†			
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Amețeli			
Tulburări oculare			Inflamație oculară*†		
Tulburări gastro-intestinale*	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	Sindrom Stevens-Johnson†, eritem polimorf†, dermatită buloasă	
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*† Osteonecroza canalului auditiv extern (reacții adverse specifice clasei bifosfonaților)†	Fracturi atipice ale oaselor lungi altele decât femurul
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 gastro-intestinale

Pacientele cu antecedente de boală gastro-intestinală, 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 gastro-intestinal 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, oboseală, pierdere de poftă de mâncare sau durere osoasă.

### Osteonecroză de maxilar

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

### Fracturi atipice subtrohanteriene și de diafiză femurală

Cu toate că fiziopatologia este incertă, dovezi obținute din studiile epidemiologice sugerează o creștere a riscului de fracturi atipice subtrohanteriene și de diafiză femurală în asociere cu terapia de lungă durată cu bifosfonați pentru osteoporoza post-menopauză, în special pe durate care depășesc trei până la cinci ani de utilizare. Riscul absolut de fracturi atipice subtrohanteriene și de diafiză a oaselor lungi (reacție adversă specifică clasei bifosfonaților) se menține scăzut.

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

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

## **4.9 Supradozaj**

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

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 gastro-intestinal (cum sunt dureri gastrice, dispepsie, esofagită, gastrită sau ulcer) sau hipocalcemie. Pentru a lega Bonviva, trebuie administrate lapte sau antiacide și orice reacție adversă trebuie tratată simptomatic. Din cauza riscului de iritație esofagiană, nu trebuie induse 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 collagenului osos (cum ar fi deoxipiridinolina și N-telopeptidele cross-lincate ale collagenului 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 de 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 de 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 pacientele cu risc crescut de fracturi osteoporotice.

#### Bonviva 150 mg o dată pe lună

##### Densitatea minerală osoasă (DMO)

Administrarea Bonviva 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 16549), 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 % [Î 95%]	Acid ibandronic 2,5 mg o dată pe zi (N=318)	Bonviva 150 mg o dată pe lună (N=320)	Acid ibandronic 2,5 mg o dată pe zi (N=294)	Bonviva 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 Bonviva 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 Bonviva 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 cărora li s-a administrat 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 Bonviva 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 Bonviva 150 mg o dată pe lună și 76,7% dintre pacientele cărora li s-a administrat 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 cărora li s-a administrat Bonviva 150 mg o dată pe lună și 78,4% dintre pacientele cărora li s-a administrat 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 Bonviva 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 Bonviva 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 Bonviva 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 Bonviva 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 vertebra (L1-L4) și care au avut una până la patru fracturi vertebrale obișnuite. Tuturor pacienților li s-au administrat zilnic câte 500 mg calciu și câte 400 UI vitamină D. Eficacitatea a fost evaluată la 2928 de 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 antifractură 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 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 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, cu toate acestea, 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 nivelurile 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 Bonviva 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 gastro-intestinal 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 paciențele 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 de 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 doza 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.

### *Metabolizare*

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 paciențele de origine africană.

#### *Paciente 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 pacienții 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.

Pacienții 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 de zile au prezentat concentrații plasmatiche de 2-3 ori mai mari decât pacienții 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 pacienții cu insuficiență renală severă, dar nu a existat o reducere a tolerabilității asociate creșterii expunerii. Datorită experienței clinice limitate, Bonviva nu este recomandat la pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.2 și 4.4). Proprietățile farmacocinetice ale acidului ibandronic nu au fost evaluate la pacienții aflați în stadii terminale ale bolii renale tratate prin alte metode decât prin hemodializă. La aceste pacienți, 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 pacienții 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 pacienții 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 Bonviva 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<sub>1</sub> 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 constatat 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**

Bonviva 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 PIAȚĂ**

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

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

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



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

Data primei autorizări: 23 februarie 2004

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 18 decembrie 2013

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

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

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Bonviva 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**

Pacientelor tratate cu Bonviva trebuie să li se furnizeze prospectul și cardul pacientului.

#### Doze

Doza recomandată de acid ibandronic este de 3 mg, administrată ca injecție intravenoasă, timp de 15-30 de secunde, la interval de 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 interval de 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 Bonviva, pentru fiecare caz în parte, în special după 5 sau mai mulți ani de utilizare.

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Pacienți cu insuficiență renală*

Bonviva 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 pacienți (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*

Bonviva 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 intravenoasă în decurs de 15-30 de secunde, la interval de trei luni.

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 Bonviva soluție injectabilă pe cale intraarterială sau paravenoasă, deoarece aceasta poate deteriora țesutul.

#### Hipocalcemie

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

Hipocalcemia existentă trebuie corectată înainte de a începe terapia cu Bonviva soluție injectabilă. De asemenea, alte tulburări ale metabolismului osos și mineral trebuie tratate eficace înainte de începerea terapiei cu Bonviva 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 Bonviva 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, Bonviva 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 (OM) a fost raportată foarte rar în perioada ulterioară punerii pe piață la pacienții cărora li s-a administrat Bonviva pentru indicația de osteoporoză (vezi pct. 4.8).

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

Se recomandă efectuarea unei examinări stomatologice adecvate cu rol preventiv și o evaluare a raportului beneficiu-risc înainte de începerea tratamentului cu Bonviva la pacienții cu factori de risc concomitenți.

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

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

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

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

### Osteonecroza canalului auditiv extern

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

### Fracturi femurale atipice

În timpul tratamentului cu bifosfonați au fost raportate fracturi atipice subtrohanteriene 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 controlateral. 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 (vezi pct. 4.8).

#### *Fracturi atipice ale altor oase lungi*

Au fost raportate și fracturi atipice ale altor oase lungi, cum ar fi cubitusul și tibia, la pacienții care urmează tratament pe termen lung. La fel ca în cazul fracturilor femurale atipice, aceste fracturi apar în urma unui traumatism minor sau în absența unui traumatism, iar unii pacienți prezintă durere prodromală înainte de apariția unei fracturi complete. În cazul fracturii de cubitus, aceasta poate fi asociată cu solicitările repetitive relaționate cu utilizarea pe termen lung a mijloacelor ajutătoare pentru mers (vezi pct. 4.8).

Bonviva practic “nu conține sodiu”.

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

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

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

#### Sarcina

Bonviva este destinat administrării numai femeilor aflate în postmenopauză și nu trebuie administrat femeilor aflate în perioada fertilă.

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. Bonviva 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. Bonviva 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 Bonviva să nu aibă nicio influență sau să aibă o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Sumarul profilului de siguranță

Cele mai grave reacții adverse raportate sunt reacția anafilactică/șoc anafilactic, fracturile atipice de femur, osteonecroza de maxilar, iritația gastro-intestinală și inflamația oculară (vezi paragraful “Descrierea anumitor reacții adverse” și pct. 4.4).

Cele mai frecvente reacții adverse raportate sunt 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. (vezi paragraful “Afecțiuni asemănătoare gripei”).

#### Tabelul reacțiilor adverse

În tabelul 1 este prezentată o listă completă a reacțiilor adverse cunoscute. Siguranța administrării orale a acidului ibandronic 2,5 mg pe zi a fost evaluată la 1251 de paciente tratate în 4 studii clinice placebo controlate, majoritatea dintre paciente provenind dintr-un studiu pivot de tratament al fracturilor desfășurat pe durata a trei ani (MF 4411).

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

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

Tabelul 1: Reacții adverse care au apărut la femei aflate în postmenopauză cărora li s-a administrat Bonviva 3 mg soluție injectabilă la interval de 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.

<b>Aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvente</b>	<b>Mai puțin frecvente</b>	<b>Rare</b>	<b>Foarte rare</b>	<b>Cu frecvență necunoscută</b>
Tulburări ale sistemului imunitar		Exacerbare a astmului bronșic	Reacții de hipersensibilitate	Reacție anafilactică/șoc anafilactic*†	
Tulburări de metabolism și nutriție		hipocalcemie†			
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee				
Tulburări oculare			Inflamație oculară*†		
Tulburări vasculare		Flebită/tromboflebită			
Tulburări gastro-intestinale*	Gastrită, dispepsie, diaree, durere abdominală, greață, constipație				
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată tranzitorie		Angioedem, tumefiere facială/edem, urticarie	Sindrom Stevens-Johnson†, eritem polimorf†, dermatită buloasă	
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*† Osteonecroza canalului auditiv extern (reacții adverse specifice clasei bifosfonaților)†	Fracturi atipice ale oaselor lungi altele decât femurul
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

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

### Fracturi atipice subtrohanteriene și de diafiză femurală

Cu toate că fiziopatologia este incertă, dovezi obținute din studiile epidemiologice sugerează o creștere a riscului de fracturi atipice subtrohanteriene și de diafiză femurală în asociere cu terapia de lungă durată cu bifosfonați pentru osteoporoza post-menopauză, în special pe durate care depășesc trei până la cinci ani de utilizare. Riscul absolut de fracturi atipice subtrohanteriene și de diafiză a oaselor lungi (reacție adversă specifică clasei bifosfonaților) se menține scăzut.

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

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

## **4.9 Supradozaj**

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

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 collagenului osos (cum ar fi deoxipiridinolina și N-telopeptidele cross-lincate ale collagenului 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.

Bonviva administrată pe cale intravenoasă a scăzut concentrațiile plasmatice de C-telopeptidă a lanțului alfa a collagenului 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 interval de 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 Bonviva 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.

#### Bonviva 3 mg soluție injectabilă la interval de 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), Bonviva 3 mg injecție intravenoasă, administrată la interval de 3 luni s-a dovedit a fi cel puțin la fel de eficace precum și acid ibandronic a 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 interval de 3 luni comparativ cu regimul de dozare de 2,5 mg zilnic, administrat oral, în termenii creșterii mediei 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 % [ÎI 95%]	Acid ibandronic 2,5 mg zilnic (N=377)	Bonviva 3 mg injecție la interval de 3 luni (N=365)	Acid ibandronic 2,5 mg zilnic (N=334)	Bonviva 3 mg injecție la interval de 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 Bonviva 3 mg injecție la interval de 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 Bonviva 3 mg injecție la interval de 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 Bonviva 2,5 mg zilnic ca terapie orală. După 2 ani de tratament, 92,8% dintre pacientele cărora li s-a administrat Bonviva 3 mg injecție și 84,7% din pacientele cărora li s-a administrat Bonviva 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 Bonviva 3 mg injecție la interval de 3 luni au răspuns terapeutic după un an, comparativ cu 75,1 dintre pacientele cărora li s-a administrat Bonviva 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 Bonviva 2,5 mg ca terapie orală au prezentat DMO a întregului șold crescută sau menținută. ( $p=0,004$ ).

Proporția pacientelor 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 interval de 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 paciente au corespuns acestui criteriu în brațul cu 3 mg injecție la interval de 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 interval de 3 luni și -62,6% în cazul administrării Bonviva 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 paciente identificate ca respondente în ambele grupe de tratament.

Pe baza rezultatelor studiului BM 16550, este de așteptat ca administrarea Bonviva 3 mg injecție intravenoasă administrată la interval de 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 comprimate 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 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% ( $p=0,011$ ) 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 pacienți 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 durată de 3 ani, referitor la efectul asupra fracturilor (%; IÎ 95%), la pacienții 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 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 Bonviva 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 plasmatiche este de aproximativ 85%-87% (determinată *in vitro*) și, ca urmare, interacțiunile cu alte medicamente datorate deplasării de pe proteinele plasmatiche au un potențial mic.

#### *Metabolizare*

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 plasmatiche 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 pacientele 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 paciențele cu insuficiență renală ușoară sau moderată ( $Cl_{cr}$  egal cu sau mai mare de 30 ml/min).

Paciențele 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 de zile au prezentat concentrații plasmatice de 2-3 ori mai mari decât paciențele 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, Bonviva 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 Bonviva 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 F<sub>1</sub> 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 femeile 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**

Bonviva 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 (container special rezistent 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 profesionistul din domeniul sănătății.

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

Atnahs Pharma Netherlands B.V.

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

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

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

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

Data primei autorizări: 23 februarie 2004  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 18 decembrie 2013

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

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



## **ANEXA II**

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

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

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

Comprimate filmate:

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

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

Soluție injectabilă în seringă preumplută:

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

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

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

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

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

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

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

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

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

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

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

**Măsuri suplimentare de reducere a riscului**

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

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

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Bonviva 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**

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

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

EU/1/03/265/003 1 comprimat filmat  
EU/1/03/265/004 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**

bonviva 150 mg

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

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

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

PC:  
SN:  
NN:

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

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Bonviva 150 mg comprimate filmate  
Acid ibandronic

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

Atnahs Pharma Netherlands B.V.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**



**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Bonviva 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**

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

**12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/03/265/005 1 seringă preumplută  
EU/1/03/265/006 4 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

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

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

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

PC:  
SN:  
NN:

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

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

Bonviva 3 mg soluție injectabilă  
Acid ibandronic  
Numai 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**

## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru utilizator

### **Bonviva 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. Vezi pct. 4.

#### **Ce găsiți în acest prospect:**

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

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

Bonviva aparține grupului de medicamente denumite bifosfonați. Conține substanța activă acid ibandronic. Bonviva 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. Bonviva poate ajuta 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.

**Bonviva vă este prescris pentru tratamentul osteoporozei postmenopauză pentru că aveți un risc crescut de fracturi.** 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 etilic 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 Bonviva

### Nu luați Bonviva

- 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 de minute).
- **dacă aveți sau ați avut vreodată valori scăzute ale concentrației calciului în sânge.** Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră.

### Atenționări și precauții

O reacție adversă denumită osteonecroză de maxilar (OM) (leziuni osoase la nivelul maxilarului) a fost raportată foarte rar în perioada ulterioară punerii pe piață la pacienții care utilizează Bonviva pentru osteoporoză. OM poate apărea, de asemenea, după oprirea tratamentului.

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

Au fost raportate și fracturi atipice ale oaselor lungi, cum ar fi osul principal al antebrațului (cubitus) și osul principal al gambei (tibia), la pacienții care urmează tratament pe termen lung cu ibandronat. Aceste fracturi apar în urma unui traumatism minor sau în absența unui traumatism, iar unii pacienți prezintă durere în zona fracturii înainte de apariția unei fracturi complete.

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

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

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

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

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

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

- 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.

Pot să apară iritație, inflamație sau ulcerare a esofagului adesea cu simptome de durere severă în piept, durere severă la înghițirea alimentelor și/sau băuturilor, senzație intensă de greață 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 Bonviva. Dacă observați apariția acestor simptome, opriți administrarea de Bonviva și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră (vezi pct. 3).

### **Copii și adolescenți**

Nu administrați Bonviva copiilor sau adolescenților cu vârsta sub 18 ani.

### **Bonviva 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 Bonviva.
- Acidul acetilsalicilic și alte medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) (incluzând ibuprofen, diclofenac sodic și naproxen) pot determina iritația stomacului și a intestinului. Bonviva poate determina de asemenea această reacție. De aceea, în timp ce luați Bonviva, trebuie să aveți grijă deosebită în special când luați și analgezice sau antiinflamatoare.

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

### **Bonviva împreună cu alimente și băuturi**

**Nu luați Bonviva împreună cu alimente.** Bonviva este mai puțin eficace dacă este luat cu alimente. **Puteți bea apă, dar nu și alte băuturi.**

După ce ați luat Bonviva, vă rugăm să așteptați 1 oră înainte de a mânca primul aliment sau de a bea orice băuturi (vezi punctul 3 Cum să luați Bonviva).

### **Sarcina și alăptarea**

Bonviva este destinat administrării numai femeilor aflate în postmenopauză și nu trebuie administrat femeilor care încă ar putea avea un copil.

Nu luați Bonviva dacă sunteți gravidă sau alăptați.

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

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

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

### **Bonviva 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 Bonviva**

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 Bonviva este de 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 Bonviva în stomac, făcând astfel iritarea esofagului mai puțin probabilă.

- **Luați un comprimat Bonviva 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 Bonviva. Alegeți data care se potrivește cel mai bine programului dumneavoastră.
- Luați-vă comprimatul Bonviva **la cel puțin 6 ore după** ce ați mâncat sau băut ceva cu excepția apei.
- Luați-vă comprimatul Bonviva
  - **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.

#### **Continuarea tratamentului cu Bonviva**

Este important să continuați să luați Bonviva în fiecare lună, atâta timp cât vă prescrie medicul dumneavoastră. După 5 ani de tratament cu Bonviva, vă rugăm să vă consultați medicul referitor la continuarea tratamentului cu Bonviva.

#### **Dacă luați mai mult Bonviva 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 Bonviva.



#### **Dacă uitați să luați Bonviva**

- 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 uitați să luați comprimatul în ziua stabilită și mai sunt doar 1-7 zile până când ați planificat să luați următoarea doză...**

**Nu luați niciodată două comprimate Bonviva în decursul aceleiași săptămâni.** 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 ați uitat să luați comprimatul în ziua stabilită și 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.

#### **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:**

**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):

- mâncărime, umflare a 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)
- Discutați cu medicul dumneavoastră dacă aveți durere la nivelul urechii, secreție din ureche și/sau infecție a urechii. Acestea ar putea fi semne ale deteriorării oaselor de la nivelul urechii
- reacție alergică gravă care vă poate pune viața în pericol
- reacții adverse severe la nivelul pielii.

#### **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

- 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
- erupție trecătoare pe piele.

**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
- crize de astm bronșic
- simptome de nivel scăzut de calciu în sânge (hipocalcemie), inclusiv crampe musculare și/sau senzație de furnicături în degete și în jurul gurii.

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

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

### **Raportarea reacțiilor adverse**

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

## **5. Cum se păstrează Bonviva**

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 Bonviva**

- 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 Bonviva 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**

Atnahs Pharma Netherlands B.V.

Copenhagen Towers,

Ørestads Boulevard 108, 5.tv

DK-2300 København S

Danemarca

##### **Fabricantul**

IL CSM Clinical Supplies Management GmbH

Marie-Curie-Strasse 8

Lörrach

Baden-Württemberg

79539, Germania

Atnahs Pharma Denmark ApS,

Copenhagen Towers,

Ørestads Boulevard 108, 5.tv

DK-2300 København S

Danemarca

#### **Acest prospect a fost revizuit în**

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

## **CUM SĂ PLANIFICAȚI CÂND SĂ LUAȚI BONVIVA**

Doza de Bonviva 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).

Este important să continuați să luați Bonviva în fiecare lună.

## Prospect: Informații pentru utilizator

### Bonviva 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. Vezi pct. 4.

#### **Ce găsiți în acest prospect:**

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

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

Bonviva aparține grupului de medicamente denumite **bifosfonați**. Conține substanța activă acid ibandronic. Bonviva 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. Bonviva poate ajuta 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.

**Bonviva vă este prescris pentru tratamentul osteoporozei postmenopauză pentru că aveți un risc crescut de fracturi.** 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 etilic 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 Bonviva**

##### **Nu vi se va administra Bonviva**

- **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**

O reacție adversă denumită osteonecroză de maxilar (OM) (leziuni osoase la nivelul maxilarului) a fost raportată foarte rar în perioada ulterioară punerii pe piață la pacienții care utilizează Bonviva pentru osteoporoză. OM poate apărea, de asemenea, după oprirea tratamentului.

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

Au fost raportate și fracturi atipice ale oaselor lungi, cum ar fi osul principal al antebrațului (cubitus) și osul principal al gambei (tibia), la pacienții care urmează tratament pe termen lung cu ibandronat. Aceste fracturi apar în urma unui traumatism minor sau în absența unui traumatism, iar unii pacienți prezintă durere în zona fracturii înainte de apariția unei fracturi complete.

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

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

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

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

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

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

- 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 Bonviva. Dacă nu puteți să faceți acest lucru, trebuie să spuneți medicului dumneavoastră.
- 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 pct. 4).

### **Copii și adolescenți**

Bonviva nu trebuie utilizat la copii și adolescente cu vârsta sub 18 ani.

### **Bonviva împreună cu alte medicamente**

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

### **Sarcina și alăptarea**

Bonviva este destinat administrării numai femeilor aflate în postmenopauză și nu trebuie administrat femeilor care încă ar putea avea un copil.

Nu luați Bonviva dacă sunteți gravidă sau alăptați.

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

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

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

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

## **3. Cum se administrează Bonviva**

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

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

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

### **Continuarea tratamentului cu Bonviva**

Pentru obținerea unui maxim de beneficiu de la tratament, este important să continuați injecțiile la interval de 3 luni, atâta timp cât vă prescrie medicul dumneavoastră. Bonviva poate trata osteoporoza, doar atât timp cât utilizați tratamentul, chiar dacă nu veți vedea sau simți o diferență. După 5 ani de tratament cu Bonviva, vă rugăm să vă consultați medicul referitor la continuarea tratamentului cu Bonviva.

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

### **Dacă vi se administrează mai mult Bonviva 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 Bonviva**

Trebuie să vă programați la medicul dumneavoastră pentru a face următoarea injecție cât mai curând posibil. După aceasta, reveniți la injecțiile la interval de 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:**

**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 probleme severe ale maxilarului (necroza (moartea țesutului osos) osului maxilarului)
- Discutați cu medicul dumneavoastră dacă aveți durere la nivelul urechii, secreție din ureche și/sau infecție a urechii. Acestea ar putea fi semne ale deteriorării oaselor de la nivelul urechii
- reacție alergică gravă care vă poate pune viața în pericol (vezi pct. 2)
- reacții adverse severe la nivelul pielii.

### **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
- simptome asemănătoare gripei, inclusiv febră, tremurături 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
- erupție trecătoare pe piele.

**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
- crize de astm bronșic
- simptome de nivel scăzut de calciu în sânge (hipocalcemie), inclusiv crampe musculare și/sau senzație de furnicături în degete și în jurul gurii.

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

- urticarie.

### **Raportarea reacțiilor adverse**

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

## **5. Cum se păstrează Bonviva**

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 injecție într-un container pentru eliminare.

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

### **Ce conține Bonviva**

- 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 Bonviva și conținutul ambalajului**

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

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

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

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

#### **Fabricantul**

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

### **Acest prospect a fost revizuit în**

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

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

### **INFORMAȚII DESTINATE PERSONALULUI MEDICAL**

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

#### **Administrarea Bonviva 3 mg soluție injectabilă în seringă preumplută:**

Bonviva 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, pacientele pot avea iritație locală, durere și inflamație la locul de injectare.

Bonviva 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 Bonviva 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 interval de 3 luni de la data ultimei injecții.

#### **Supradozaj:**

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

Pe baza informațiilor privind această clasă de compuși, supradozajul pe cale intravenoasă poate determina hipocalcemie, hipofosfatemie și hipomagneziemie, 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, Bonviva 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 înaintea începerii terapiei cu Bonviva soluție injectabilă. La toate pacientele, este important aportul adecvat de calciu și vitamina D. Tuturor pacientelor 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.

Anexa IV  
Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației (autorizațiilor) de introducere  
pe piață

### **Concluzii științifice**

Luând în considerare Raportul de evaluare PRAC privind RPAS pentru acid ibandronic, ibandronat de sodiu, concluziile științifice ale CHMP sunt următoarele:

Având în vedere datele disponibile despre hipocalcemie din rapoartele spontane, inclusiv în unele cazuri o relație temporală strânsă, o de-provocare pozitivă și faptul că hipocalcemia este un risc identificat pentru acidul ibandronic, PRAC consideră că o relație cauzală între acidul ibandronic și hipocalcemie este stabilit. PRAC a concluzionat că informațiile despre produse ale produselor care conțin acid ibandronic (indicație osteoporotică (Bonviva)) ar trebui modificate în consecință. Actualizare a secțiunii 4.8 din RCP pentru a adăuga hipocalcemia ADR cu o frecvență mai puțin frecventă. Prospectul este actualizat în consecință.

CHMP este de acord cu concluziile științifice ale PRAC.

### **Motive pentru modificarea condițiilor autorizăției (autorizațiilor) de introducere pe piață**

Pe baza concluziilor științifice pentru acid ibandronic, ibandronat de sodiu, CHMP este de părere că raportul beneficiu-risc al medicamentului (medicamentelor) care conțin acid ibandronic, ibandronat de sodiu este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse la informațiile despre produs.

CHMP recomandă ca termenii autorizăției (autorizațiilor) de introducere pe piață să fie modificați.