RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NERIXIA 25 mg soluzione iniettabile
NERIXIA 100 mg concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

NERIXIA 25 mg soluzione iniettabile
Una fiala da 2 ml contiene 27 mg di sodio neridronato, pari a 25 mg di acido neridronico.
NERIXIA 100 mg concentrato per soluzione per infusione
Una fiala da 8 ml contiene 108 mg di sodio neridronato, pari a 100 mg di acido neridronico.
Eccipienti con effetti noti: sodio cloruro; sodio citrato diidrato

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile
Concentrato per soluzione per infusione

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Adulti
Osteogenesi imperfetta.
Malattia ossea di Paget.
Algodistrofia.

Bambini (al di sotto di 18 anni di età)
Osteogenesi imperfetta.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Osteogenesi imperfetta
Adulti
Da 25 mg a 100 mg e.v., in funzione del peso corporeo, in un'unica somministrazione per infusione lenta, previa diluizione in 250-500 ml di soluzione di cloruro di sodio 0,9%. La posologia orientativa è di 2 mg/kg di peso corporeo ogni 3 mesi.
La dose totale può essere frazionata in dosi i.m. da 25 mg/die fino a 4 giorni consecutivi ogni 3 mesi.

Bambini (al di sotto di 18 anni di età)

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Il dosaggio raccomandato è di 2 mg/kg di peso corporeo (al massimo 100 mg) per infusione endovenosa lenta (almeno 2 ore) ogni 3 mesi. Prima della somministrazione diluire in 250–500 ml di soluzione di cloruro di sodio 0,9%.

Malattia ossea di Paget
La dose più comunemente raccomandata è di 100 mg e.v. al giorno, per 2 giorni consecutivi, per infusione lenta (almeno 2 ore) previa diluizione in 250-500 ml di soluzione fisiologica. Dosi inferiori possono essere sufficienti per forme meno severe di malattia; la dose complessiva può anche essere frazionata in dosi i.m. di 25 mg/die da somministrare in giorni consecutivi fino ad un massimo di 8 giorni. L'opportunità di ripetere il ciclo terapeutico andrà valutata dopo non meno di 6 mesi, quando l'effetto terapeutico sul turnover osseo (fosfatasemia alcalina sierica) del primo ciclo si sarà completamente espresso.

Algodistrofia
La dose raccomandata è di 100 mg e.v. al giorno ogni 3 giorni per un totale di 400 mg di neridronato, somministrati in infusione endovenosa lenta (almeno 2 ore) previa diluizione in 250-500 ml di soluzione fisiologica.

4.3 Controindicazioni
Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1 o ad altri farmaci del gruppo dei bisfosfonati.
Insufficienza renale grave.
Gravidanza e allattamento.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego
Durante il trattamento con neridronato devono essere monitorati la funzionalità renale, nonché il calcio e il fosfato sierici.

Osteonecrosi della mandibola e/o mascella
L'Osteonecrosi della mandibola e/o mascella, generalmente associata ad estrazione dentale e/o ad infezione locale (osteomielite inclusa), è stata riportata in pazienti con cancro in trattamento con regimi comprendenti i bisfosfonati somministrati principalmente per via endovenosa. Molti di questi pazienti erano trattati anche con chemioterapia e corticosteroidi. L'osteonecrosi della mandibola e/o mascella è stata anche riportata in pazienti con osteoporosi in trattamento con i bisfosfonati orali.
Prima di iniziare il trattamento con i bisfosfonati in pazienti con concomitanti fattori di rischio (come cancro, chemioterapia,

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

radioterapia, corticosteroidi, scarsa igiene orale) deve essere presa in considerazione la necessità di un esame odontoiatrico con le appropriate procedure dentistiche preventive.
Durante il trattamento, questi pazienti devono, se possibile, evitare procedure dentarie invasive. Nei pazienti che hanno sviluppato osteonecrosi della mascella durante la terapia con i bisfosfonati, la chirurgia dentaria può esacerbare la condizione. Per i pazienti che necessitano di chirurgia dentale, non ci sono dati disponibili per suggerire che l'interruzione del trattamento con i bisfosfonati riduca il rischio di osteonecrosi della mandibola e/o mascella.

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

Il giudizio clinico del medico deve guidare il programma di gestione di ciascun paziente, sulla base della valutazione individuale del rapporto rischio/beneficio.

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

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

all’inguine e qualsiasi paziente che manifesti tali sintomi deve essere valutato per la presenza di un’incompleta frattura del femore.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti
Nerixia 25 mg contiene 417,74 mmol (o 9,6 mg) di sodio per dose. Da tenere in considerazione in persone con ridotta funzionalità renale o che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.
Nerixia 100 mg contiene 1670,98 mmol (o 38,42 mg) di sodio per dose. Da tenere in considerazione in persone con ridotta funzionalità renale o che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d’interazione

Non esistono studi in proposito. E’ necessario essere prudenti quando si somministrano bisfosfonati assieme ad aminoglicosidi perché ambedue i principi attivi possono abbassare la calcemia per periodi di tempo prolungati.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

NERIXIA non è stato studiato in donne in gravidanza e durante l’allattamento; quindi, è controindicato in tali condizioni.

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

Non esistono dati che suggeriscono che NERIXIA interferisca sulla capacità di guidare o sull'uso di macchine.

4.8 Effetti indesiderati

La somministrazione parenterale di neridronato, come per altri bisfosfonati, è stata associata ad un aumento della temperatura corporea.
E’ stata riportata una sindrome simil-influenzale, con febbre, malessere, brividi e dolori ossei e/o muscolari. Nella maggior parte dei casi non è necessario alcun specifico trattamento e i sintomi regrediscono nel giro di poche ore o giorni.
Ipocalcemia, ipofosfatemia.
Più raramente negli studi clinici sono stati anche osservati: vertigini, rash e orticaria.
La somministrazione per via intramuscolare può essere accompagnata da un leggero dolore al sito di iniezione, che si attenua dopo pochi minuti.

Esperienza post-marketing

Durante l’esperienza post-marketing sono state riportate le seguenti reazioni avverse:

- Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell’AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all’AIC dei medicinali e, pertanto, l’Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Raro: fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore (reazione avversa di classe dei bisfosfonati).

- Patologie dell'occhio

Frequenza non nota: uveite anteriore, episclerite, congiuntivite e dolore oculare.

- Patologie dell'orecchio e del labirinto

Molto raro: osteonecrosi del canale uditivo esterno (reazione avversa per la classe dei bisfosfonati).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili informazioni specifiche sul trattamento di un sovradosaggio con neridronato.
Una ipocalcemia clinicamente rilevante può essere corretta con somministrazione endovenosa di calcio gluconato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci per il trattamento delle malattie delle ossa - Farmaci che agiscono sulla struttura e mineralizzazioni ossee – Bisfosfonati,codice ATC: M05BA

Il neridronato appartiene alla classe dei bisfosfonati, composti che agiscono sul metabolismo osseo impedendo il riassorbimento, con conseguente diminuzione del turnover osseo.
Studi in vitro e in vivo hanno dimostrato che il neridronato inibisce il riassorbimento osseo senza modificare il processo di mineralizzazione.
Studi clinici hanno messo in evidenza che il trattamento con neridronato comporta riduzioni significative sia dei parametri di riassorbimento, come l'idrossiprolina e il telopeptide N-terminale del collageno di tipo I urinari, che della fosfatasi alcalina, indice di turnover osseo. I parametri di riassorbimento subiscono decrementi molto rapidi, pochi giorni nel caso di somministrazione parenterale, anticipando di alcune settimane la riduzione della fosfatasi alcalina, che mostra un andamento più lento e graduale. La rapida inibizione del riassorbimento osseo provoca un transitorio disaccoppiamento tra i processi di neoformazione e quelli di riassorbimento; questo stato perdura sino a quando non venga raggiunto un nuovo equilibrio, con

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

l'adeguamento della neosintesi ossea ad un livello di turnover più basso. La prevalenza dei processi di osteosintesi durante la fase di disaccoppiamento determina la riduzione dell'afflusso di calcio verso l'ambiente extracellulare ed un temporaneo aumento della secrezione di paratormone (PTH). L'insorgenza di un iperparatiroidismo secondario permette di contrastare l'ipocalcemia incrementando la sintesi di calcitriolo e stimolando l'assorbimento intestinale di calcio. Inoltre l'aumento del PTH diminuisce il riassorbimento tubulare dei fosfati, diminuendone in tal modo la concentrazione sierica.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le caratteristiche farmacocinetiche del sodio neridronato sono state valutate nel plasma e nelle urine di ratto dopo somministrazione endovenosa singola di 10 mg/kg. I risultati dello studio hanno mostrato una concentrazione massima (0,06 mg/ml) raggiunta subito dopo la somministrazione, seguita da una fase rapida di riduzione delle concentrazioni plasmatiche, dovuta ai fenomeni di distribuzione tissutale e di eliminazione. Il 31,7% del farmaco veniva escreto nelle urine durante le 24 ore successive alla somministrazione.
Nell'uomo l'infusione endovenosa lenta di 25, 50 e 100 mg ha mostrato una chiara linearità e proporzionalità fra le dosi. Neridronato 25 mg viene completamente assorbito dopo somministrazione intramuscolare e i profili di escrezione sono confrontabili con quelli osservati dopo somministrazione della stessa dose per infusione e.v.. Circa la metà della dose somministrata per infusione e.v. o per via i.m. viene escreta nelle urine dopo ogni somministrazione. L'emivita di eliminazione è di circa 7 ore.
Non sono disponibili dati in soggetti con insufficienza renale o epatica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta

Specie animale	Via di somministrazione	DL_{50}
Topo	i.v.	55,5 mg/kg
Ratto	i.v. lenta	49 mg/kg

Tossicità subacuta
In seguito a somministrazione endovenosa per 4 settimane sono risultate ben tollerate dosi fino a 2,5 mg/kg/die nel ratto e fino a 20 mg/die nel cane.

Tossicità genetica

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Il neridronato non è risultato mutageno nei test di mutagenesi valutati.

Tossicità locale
In seguito a somministrazione intramuscolare nel ratto non sono stati evidenziati segni di tossicità locale a livello tissutale.

Carcinogenesi
Non sono stati effettuati studi di carcinogenesi, data l'assenza di effetti mutageni del farmaco, le caratteristiche chimico – fisiche del prodotto, e l'evidenza che gli altri bisfosfonati, correntemente usati in terapia, non hanno mostrato rischi di cancerogenicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro; sodio citrato diidrato; acido citrico monoidrato; acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Onde evitare eventuali incompatibilità, NERIXIA per infusione endovenosa deve essere diluito in soluzione isotonica di cloruro di sodio.

6.3 Periodo di validità

3 anni.
Dopo la diluizione in soluzione isotonica di cloruro di sodio, la miscela ottenuta è risultata stabile per un periodo di tempo di 48 ore a 20°C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

NERIXIA 25 mg soluzione iniettabile: una fiala di vetro neutro incolore con anello di pre-rottura, da 2 ml, classe idrolitica I (Ph. Eur.).
NERIXIA 100 mg concentrato per soluzione per infusione: due fiale di vetro neutro incolore con anello di pre-rottura, da 8 ml, classe idrolitica I (Ph. Eur.).

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa vigente locale.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ABIOGEN PHARMA S.p.A.
Via Meucci 36
Ospedaletto – PISA.

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

NERIXIA 25 mg soluzione iniettabile AIC n. 035268010
NERIXIA 100 mg concentrato per soluzione per infusione AIC n. 035268022

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Aprile 2002
Data del rinnovo più recente: Aprile 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).