

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NERAXER 25 mg/2ml soluzione iniettabile

NERAXER 100 mg/8ml concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

NERAXER 25 mg/2 ml soluzione iniettabile

Una fiala da 2 ml contiene 27 mg di sodio neridronato, pari a 25 mg di acido neridronico.

NERAXER 100/8 ml mg concentrato per soluzione per infusione

Una fiala da 8 ml contiene 108 mg di sodio neridronato, pari a 100 mg di acido neridronico.

3. FORMA FARMACEUTICA

NERAXER 25 mg/2 ml soluzione iniettabile: fiale per uso intramuscolare ed endovenoso.

NERAXER 100 mg/8 ml concentrato per soluzione per infusione: fiale per uso endovenoso.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Adulti

Osteogenesi imperfetta.
Malattia ossea di Paget.

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)

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

Determinazione AIFA V&A.N. N° 1382/2011 del 13.12.2011, pubblicata in GU Serie Generale n. 6 - Supplemento Ordinario n. 9 - del 09.01.12

fisiologica. Dosi inferiori possono essere sufficienti per forme meno severe di malattia. L'opportunità di ripetere il ciclo terapeutico andrà valutata dopo non meno di 6 mesi, quando l'effetto terapeutico sul turnover osseo (fosfatemia alcalina sierica) del primo ciclo si sarà completamente espresso.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad altri farmaci del gruppo dei bisfosfonati o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Insufficienza renale grave.

Gravidanza ed allattamento.

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Durante il trattamento con neridronato devono essere monitorati la funzionalità renale, nonché il calcio e il fosfato sierici.

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 bifosfonati 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 bifosfonati orali.

Prima di iniziare il trattamento con i bifosfonati in pazienti con concomitanti fattori di rischio (come cancro, chemioterapia, 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 bifosfonati, 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 bifosfonati riduca il rischio di osteonecrosi della mandibola e/o mascella.

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

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Determinazione AIFA V&A.N. N° 1382/2011 del 13.12.2011, pubblicata in GU Serie Generale n. 6 - Supplemento Ordinario n. 9 - del 09.01.12

- 4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di 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 Gravidanza e allattamento
NERAXER 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 NERAXER 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 simile 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.
Durante l'esperienza post-marketing sono state riportate le seguenti reazioni (frequenza rara):
fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore (reazione avversa di classe dei bisfosfonati).
- 4.9 Sovradosaggio
Non sono disponibili informazioni specifiche sul trattamento di un sovradosaggio con Neridronato.
Una ipocalcemia clinicamente rilevante potrebbe 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: M05BA49

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 collagene 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 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

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, NERAXER 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 Speciali precauzioni per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

NERAXER 25 mg/2ml soluzione iniettabile: una fiala di vetro neutro incolore con anello di pre-rottura, da 2 ml, classe idrolitica I (Ph. Eur.).

NERAXER 100 mg/8ml 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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ABIOGEN PHARMA S.p.A.

Via Meucci 36,
Ospedaletto – PISA.

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

NERAXER 25 mg/2 ml soluzione iniettabile

AIC n. 039307018

NERAXER 100 mg/8 ml concentrato per soluzione per infusione

AIC n. 039307020

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Gennaio 2012

10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO