

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Acido Ibandronico Chemi 3 mg soluzione iniettabile

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una siringa preriempita da 3 ml di soluzione contiene 3 mg di acido ibandronico (in forma di 3,375 mg di acido ibandronico, sale monosodico, monoidrato).

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

Eccipienti: Sodio (meno di 1 mmol per dose).

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

Soluzione limpida e incolore.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni

#### terapeutiche

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

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

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

#### Posologia:

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

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

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

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

#### Popolazioni particolari

##### *Pazienti con insufficienza renale*

L'iniezione di Acido Ibandronico Chemi non è raccomandata nelle pazienti con creatininemia superiore a 200 µmol/l (2,3 mg/dl) o con clearance della creatinina (misurata o stimata) inferiore a 30 ml/min, perché i dati clinici disponibili dagli studi che hanno incluso questo tipo di pazienti sono limitati (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Nelle pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata con creatininemia uguale o inferiore a 200 µmol/l (2,3 mg/dl) o con clearance della creatinina (misurata o stimata) pari o superiore a 30 ml/min non è necessario alcun aggiustamento della dose.

#### *Pazienti con insufficienza epatica*

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

#### *Popolazione anziana (>65 anni)*

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

#### *Popolazione pediatrica*

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

#### Modalità di somministrazione:

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

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

### **4.3 Controindicazioni**

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

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

#### Fallimenti di somministrazione

Fare attenzione a non somministrare Acido Ibandronico Chemi per iniezione intraarteriosa o paravenosa, poichè ciò potrebbe provocare danni tissutali.

#### Ipocalcemia

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

Un'esistente ipocalcemia deve essere corretta prima di iniziare la terapia con Acido Ibandronico Chemi iniettabile.

Anche altri disturbi del metabolismo osseo e minerale devono essere trattati efficacemente prima di iniziare la terapia iniettiva con Acido Ibandronico Chemi.

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

#### Reazione anafilattica/shock

Casi di reazione anafilattica/shock, inclusi eventi fatali, si sono manifestati in pazienti trattati con acido ibandronico per via endovena. Un adeguato supporto medico e misure di controllo devono essere prontamente disponibili quando l'iniezione di Acido Ibandronico Chemi viene effettuata per via endovenosa. Nel caso si verificassero reazioni anafilattiche o altre gravi reazioni di ipersensibilità/allergiche, interrompere immediatamente l'iniezione e avviare un trattamento appropriato.

#### Insufficienza renale

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

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

#### Pazienti con insufficienza cardiaca

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

#### Osteonecrosi della mandibola/mascella

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

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

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

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

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

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

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

#### 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. La possibilità di osteonecrosi del canale uditivo esterno deve essere considerata in pazienti trattati con bisfosfonati che presentano sintomi a carico dell'orecchio, tra cui le infezioni croniche dell'orecchio.

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

Acido Ibandronico Chemi è essenzialmente privo di sodio.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

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

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Acido Ibandronico Chemi è destinato a uso esclusivo nelle donne in post-menopausa e non deve essere somministrato a donne in età fertile.

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

Acido Ibandronico Chemi non deve essere utilizzato durante la gravidanza.

##### Allattamento

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

##### Fertilità

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

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

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

## 4.8 Effetti indesiderati

### Riassunto del profilo di sicurezza

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

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

### Elenco tabulato delle reazioni avverse

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

La sicurezza del trattamento orale con acido ibandronico 2,5 mg una volta al giorno è stata valutata su 1251 pazienti trattate nel corso di 4 studi clinici controllati verso placebo, la cui maggior parte dei pazienti proveniva dallo studio principale sulle fratture della durata di tre anni (MF 4411).

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

Le reazioni avverse sono elencate in accordo alla classificazione sistemica organica MedDRA e alla categoria di frequenza.

Le categorie di frequenza sono definite usando le seguenti convenzioni: molto comune ( $>1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

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

<b>Classificazione e per sistemi ed organi</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Raro</b>	<b>Molto raro</b>
Disturbi del sistema immunitario		Esacerbazione dell'asma	Reazioni di ipersensibilità	Reazione anafilattica / shock*†
Patologie del sistema nervoso	Cefalea			
Patologie dell'occhio			Infiammazione e oculare*†	
Patologie vascolari		Flebiti/tromboflebiti		

Patologie gastrointestinali	Gastrite, dispepsia, diarrea, dolore addominale, nausea, costipazione			
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Rash		Angioedema, edema del volto, orticaria	Sindrome di Stevens-Johnson †, Eritema Multiforme†, Dermatite bollosa†
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia, mialgia, dolore muscoloscheletrico, lombalgia	Dolore alle ossa	Fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore †	Osteonecrosi della mandibola*† Osteonecrosi del canale uditivo esterno (reazione avversa di classe dei bisfosfonati).
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Malattia simil influenzale*, affaticamento	Reazioni nella sede di iniezione, astenia		

\*Per ulteriori informazioni si veda sotto

† Identificate durante l'esperienza successiva alla commercializzazione

#### Descrizione di alcune reazioni avverse

##### Malattia simil-influenzale

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

##### Osteonecrosi della mandibola

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

##### Infiemmazione oculare

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

##### Reazione anafilattica/shock

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

### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

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

### **4.9 Sovradosaggio**

Non si hanno a disposizione informazioni specifiche sul trattamento del sovradosaggio con Acido Ibandronico Chemi.

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

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

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

#### *Meccanismo d'azione*

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

#### *Effetti farmacodinamici*

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

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

La somministrazione a lungo termine, sia giornaliera che intermittente (con prolungati intervalli tra una somministrazione e l'altra), nei ratti, cani e scimmie è stata associata con la formazione di osso nuovo di qualità normale e di resistenza meccanica conservata o aumentata, anche con dosi nell'intervallo di tossicità.

Nell'uomo l'efficacia dell'acido ibandronico sia per somministrazione giornaliera che intermittente con un intervallo di 9-10 settimane tra una dose e l'altra è stata confermata in uno studio clinico (MF 4411) nel quale l'acido ibandronico ha dimostrato la sua efficacia antifratturativa.

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

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

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

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

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

#### *Efficacia clinica*

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

#### Acido Ibandronico Chemi iniettabile 3 mg ogni 3 mesi.

##### *Densità minerale ossea (BMD, Bone Mineral Density)*

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

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

Tabella 2: Variazioni medie relative rispetto al basale della BMD della colonna vertebrale lombare, dell'anca in toto, del collo del femore e del trocantere dopo un anno (analisi primaria) e due anni di trattamento (popolazione per protocollo) nello studio BM 16550.



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

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

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

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

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

#### *Marcatore biochimici del turnover osseo*

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

Sulla base dei risultati dello studio BM 16550, si prevede che l'iniezione endovenosa da 3 mg di Acido Ibandronico Chemi ogni 3 mesi sia efficace almeno quanto il regime orale da 2,5 mg di acido ibandronico al giorno nella prevenzione delle fratture.

*Popolazione pediatrica (vedere paragrafi 4.2 e 5.2)*

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

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

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

*Assorbimento*

Non pertinente.

*Distribuzione*

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

*Biotrasformazione*

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

*Eliminazione*

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

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

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

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

## Farmacocinetica in speciali situazioni cliniche

### *Sesso*

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

### *Razza*

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

### *Pazienti con insufficienza renale*

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

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

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

### *Pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.2)*

Non esistono dati di farmacocinetica sull'acido ibandronico in pazienti affetti da insufficienza epatica.

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

### *Popolazione anziana (vedere paragrafo 4.2)*

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

### *Popolazione pediatrica (vedere paragrafo 4.2 e 5.1)*

Non esistono dati sull'uso di Acido Ibandronico Chemi in questi gruppi di età.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Nel cane sono stati osservati effetti tossici, ad esempio segni di danno renale, soltanto ad esposizioni considerate significativamente superiori all'esposizione

massima nell'uomo, il che depone per una scarsa rilevanza clinica di tale osservazione.

#### *Mutagenicità/Cancerogenicità*

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

#### *Tossicità riproduttiva*

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

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

### **6.2 Incompatibilità**

Acido Ibandronico Chemi soluzione iniettabile non deve essere miscelato con soluzioni contenenti calcio o con altri medicinali per uso endovenoso.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Siringa in plastica preriempita (5 ml) con capsula di chiusura in plastica e chiusa con pistone di gomma styrene-butadiene (SBR), contenente 3 ml di soluzione iniettabile.

Confezione da 1, 2, 4 o 5 siringhe preriempite e aghi per iniezione.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

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

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

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

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

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Chemi S.p.A

Via dei Lavoratori, 54

20092 Cinisello Balsamo (MI)

## **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

1 siringa preriempita in plastica da 3 mg/3 ml con ago: 041281015

2 siringhe preriempite in plastica da 3 mg/3 ml con aghi: 041281027

4 siringhe preriempite in plastica da 3 mg/3 ml con aghi: 041281039

5 siringhe preriempite in plastica da 3 mg/3 ml con aghi: 041281041

## **9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

3 Febbraio 2013

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:**

|  
|