

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Acido Ibandronico Sandoz 50 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 50 mg di acido ibandronico (in forma di sodio ibandronato monoidrato).

Eccipienti con effetti noti:

Ogni compressa rivestita con film contiene 0,90 mg di lattosio monoidrato

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Comprese rivestite con film.

Compressa bianca rotonda biconvessa

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Acido Ibandronico Sandoz è indicato negli adulti per la prevenzione degli eventi scheletrici (fratture patologiche, complicanze ossee che richiedono l'uso della radioterapia o della chirurgia) in pazienti affetti da tumore della mammella e metastasi ossee.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia con Acido Ibandronico Sandoz deve essere iniziata solamente da medici esperti nel trattamento del cancro.

Posologia

La dose raccomandata è di una compressa rivestita con film da 50 mg al giorno.

Pazienti con insufficienza epatica

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

Pazienti con insufficienza renale

Nei pazienti con insufficienza renale lieve ($CL_{Cr} \geq 50$ e < 80 ml/min) non è necessario alcun aggiustamento della dose.

Nei pazienti con insufficienza renale moderata ($CL_{Cr} \geq 30$ e < 50 ml/min) si raccomanda un aggiustamento della dose a una compressa rivestita con film da 50 mg ogni secondo giorno (vedere paragrafo 5.2).

Nei pazienti con insufficienza renale grave ($CL_{Cr} < 30$ ml/min) la dose raccomandata è di una compressa rivestita con film da 50 mg una volta alla settimana. Vedere le istruzioni per l'assunzione riportate sopra.

Popolazione anziana (> 65 anni)

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

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia dell'acido ibandronico nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Modo di somministrazione

Per uso orale.

Le compresse di Acido Ibandronico Sandoz devono essere assunte dopo un digiuno notturno (di almeno 6 ore) e prima dell'assunzione di cibi e bevande al mattino. Si devono anche evitare medicinali e supplementi (compreso il calcio) prima di assumere le compresse di Acido Ibandronico Sandoz. Il digiuno deve essere proseguito per almeno 30 minuti dopo avere assunto la compressa. L'acqua naturale può essere bevuta in qualsiasi momento durante il trattamento con Acido Ibandronico Sandoz (vedere paragrafo 4.5). Non deve essere utilizzata acqua ad elevata concentrazione di calcio. Si consiglia di utilizzare acqua in bottiglia con un basso contenuto di minerali se c'è un problema associato a livelli potenzialmente elevati di calcio nell'acqua del rubinetto (acqua dura).

- Le compresse devono essere inghiottite intere con un bicchiere pieno di acqua (da 180 a 240 ml) con il paziente in posizione seduta o in piedi.
- I pazienti non devono sdraiarsi per 60 minuti dopo l'assunzione di Acido Ibandronico Sandoz.
- I pazienti non devono masticare, succhiare o schiacciare la compressa per il rischio di ulcerazione orofaringea.
- L'acqua è l'unica bevanda che deve essere assunta con Acido Ibandronico Sandoz. Alcune acque minerali possono presentare una concentrazione elevata di calcio e perciò non devono essere utilizzate.

4.3 Controindicazioni

- Anomalie dell'esofago che ritardano lo svuotamento esofageo, come stenosi o acalasia
- Incapacità di mantenere la posizione eretta in piedi o da seduti per almeno 60 minuti
- Ipocalcemia
- Ipersensibilità all'acido ibandronico o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Vedere anche paragrafo 4.4.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Pazienti con disturbi del metabolismo osseo e minerale

L'ipocalcemia e gli altri disturbi del metabolismo osseo e minerale devono essere trattati efficacemente prima di iniziare la terapia con Acido Ibandronico Sandoz. È importante un'adeguata assunzione di calcio e vitamina D in tutte le pazienti. Le pazienti devono ricevere un supplemento di calcio e/o vitamina D se l'assunzione con gli alimenti è inadeguata.

Alterazioni gastrointestinali

I bifosfonati somministrati oralmente possono causare irritazione locale del tratto superiore della mucosa gastrointestinale. A causa di questi possibili effetti irritanti e del potenziale peggioramento della patologia di base, occorre usare cautela quando Acido Ibandronico Sandoz è somministrato a pazienti con problemi del tratto gastrointestinale superiore in corso (per esempio esofago di Barrett, disfgia, altre malattie esofagee, gastrite, duodenite o ulcere noti).

Eventi avversi quali esofagite, ulcere esofagee ed erosioni esofagee, in alcuni casi gravi e che richiedono l'ospedalizzazione, raramente con sanguinamento o seguite da stenosi esofagee o perforazione, sono stati riportati in pazienti in trattamento con bifosfonati orali. Il rischio di eventi avversi gravi a livello esofageo sembra essere maggiore nei pazienti che non si sono attenuti alle istruzioni per la dose e/o che continuano ad assumere bifosfonati per via orale dopo lo sviluppo di sintomi riferibili ad irritazione esofagea. I pazienti devono prestare particolare attenzione ed essere in grado di attenersi alle istruzioni per la dose (vedere paragrafo 4.2).

I medici devono essere attenti a qualsiasi segno o sintomo che segnala una possibile reazione esofagea e i pazienti devono essere informati di sospendere Acido Ibandronico Sandoz e rivolgersi al medico se sviluppano disfagia, odinofagia, dolore retrosternale o insorgenza o peggioramento di pirosi.

Mentre nessun aumento del rischio è stato osservato negli studi clinici controllati, vi sono state segnalazioni post-marketing di ulcere gastriche e duodenali con l'uso orale di bifosfonati, alcune delle quali gravi ed associate a complicanze.

Dato che i FANS sono associati alla comparsa di irritazione gastrointestinale, si deve usare cautela durante la contemporanea assunzione orale di Acido Ibandronico Sandoz.

Osteonecrosi della mandibola

L'osteonecrosi della mandibola, generalmente associata a estrazioni dentarie e/o infezioni locali (compresa l'osteomielite), è stata segnalata in pazienti con tumore trattati principalmente con bifosfonati somministrati per via endovenosa. La maggior parte di questi pazienti era anche in trattamento con chemioterapia e corticosteroidi. L'osteonecrosi della mandibola è stata riportata anche in pazienti con osteoporosi trattati con bifosfonati orali.

Si deve considerare una visita odontoiatrica con un'adeguata profilassi dentale prima del trattamento con bifosfonati in pazienti con concomitanti fattori di rischio (ad es. tumore, chemioterapia, radioterapia, corticosteroidi, scarsa igiene orale).

Durante il trattamento, questi pazienti devono evitare, ove possibile, procedure odontoiatriche invasive. Nei pazienti che sviluppano l'osteonecrosi della mandibola durante il trattamento con bifosfonati, la chirurgia dentale può peggiorare la condizione. Per i pazienti che necessitano di cure dentistiche, non vi sono dati disponibili che indichino se la sospensione del trattamento con bifosfonati riduce il rischio di osteonecrosi della mandibola. Il giudizio clinico del medico curante deve essere alla base della gestione di ciascun paziente, sulla base della valutazione individuale del rapporto rischio/beneficio.

Fratture atipiche del femore

In associazione con la terapia con bifosfonati sono state segnalate fratture a livello della regione subtrocanterica e diafisaria del femore, principalmente in pazienti sottoposti a trattamento a lungo termine per osteoporosi. Tali fratture trasverse o brevi oblique possono manifestarsi in qualunque punto del femore tra l'area immediatamente al di sotto del piccolo trocantere a quella immediatamente al di sopra della svasatura sovracondiloidea. Queste fratture si verificano a seguito di un trauma di minima entità o in assenza di trauma e alcuni pazienti accusano dolore a livello della coscia o dell'inguine che si associa a una diagnosi immaginografica di fratture da stress, settimane o mesi prima della manifestazione di una frattura femorale completa. Le fratture sono spesso bilaterali, pertanto nei pazienti trattati con bifosfonati che hanno subito una lesione della diafisi femorale è necessario esaminare il femore controlaterale. È stata riferita anche una scarsa guarigione di queste fratture. Nei pazienti in terapia con bifosfonati con sospetta frattura atipica del femore deve essere considerata la possibilità di un'interruzione del trattamento previa valutazione del paziente e del rapporto rischi-benefici per il soggetto.

Durante la terapia con bifosfonati i pazienti devono essere avvisati della necessità di riferire in merito a qualsiasi dolore a livello della coscia, dell'anca o dell'inguine e qualunque paziente che si presenti

all'osservazione con tale sintomatologia deve essere valutato per la presenza di una frattura femorale incompleta.

Funzione renale

Gli studi clinici non hanno dimostrato evidenze di deterioramento della funzionalità renale durante la terapia a lungo termine con acido ibandronico. Nondimeno, in accordo con la valutazione clinica del singolo paziente, si raccomanda che la funzionalità renale e i livelli sierici di calcio, fosfato e magnesio siano controllati nei pazienti trattati con acido ibandronico.

Patologie ereditarie rare

Le compresse di Acido Ibandronico Sandoz contengono lattosio e non devono essere somministrate ai pazienti affetti da rari problemi ereditari d'intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio.

Pazienti con accertata ipersensibilità ad altri bisfosfonati.

Essere prudenti con quei pazienti con nota ipersensibilità ad altri bifosfonati.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni medicinale-alimenti

I prodotti contenenti calcio e altri cationi polivalenti (quali alluminio, magnesio e ferro), compresi latte e alimenti, possono interferire con l'assorbimento delle compresse di Acido Ibandronico Sandoz.

L'assunzione, perciò, di tali prodotti, compresi gli alimenti, deve essere ritardata di almeno 30 minuti dopo l'assunzione orale del farmaco.

La biodisponibilità è approssimativamente ridotta del 75% quando le compresse di acido ibandronico sono assunte 2 ore dopo un pasto normale. Pertanto, si raccomanda di assumere le compresse dopo un digiuno notturno (di almeno 6 ore) e il digiuno deve essere proseguito per almeno 30 minuti dopo avere assunto la dose (vedere paragrafo 4.2).

Interazioni con altri medicinali

Dato che Acido Ibandronico non inibisce i principali isoenzimi epatici umani del P450 ed è stato dimostrato che non induce il sistema dei citocromi epatici P450 nel ratto (vedere paragrafo 5.2), non sono considerate probabili interazioni metaboliche. L'acido ibandronico è eliminato solamente con l'escrezione renale e non è sottoposto ad alcuna biotrasformazione.

Bloccanti dei recettori H₂ e altri medicinali che aumentano il pH gastrico

In volontari maschi sani e donne in postmenopausa, la ranitidina, per via endovenosa ha determinato un aumento della biodisponibilità di acido ibandronico del 20% circa (che è nell'ambito della normale variabilità della biodisponibilità di acido ibandronico), probabilmente come risultato della ridotta acidità gastrica. Non sono, in ogni caso, ritenuti necessari aggiustamenti di dose quando Acido Ibandronico viene somministrato in concomitanza con H₂-antagonisti o altri medicinali che aumentano il pH gastrico.

Aminoglicosidi

È necessario essere prudenti quando si somministrano bifosfonati assieme ad aminoglicosidi perché ambedue le sostanze possono abbassare la calcemia per periodi di tempo prolungati. Bisogna anche tenere conto di un'eventuale contemporanea ipomagnesemia.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di acido ibandronico in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi condotti nei ratti hanno dimostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per l'uomo è sconosciuto. Di conseguenza, l'acido ibandronico non deve essere somministrato durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se l'acido ibandronico venga escreto nel latte materno. Studi condotti nei ratti in fase di allattamento hanno dimostrato la presenza di bassi livelli di acido ibandronico nel latte dopo somministrazione endovenosa. L'acido ibandronico non deve essere usato durante l'allattamento.

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 non ha nessuna o ha un'influenza trascurabile sulla capacità di guidare e azionare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza per Acido Ibandronico Sandoz si basa su studi clinici controllati condotti nell'ambito dell'indicazione approvata per la somministrazione orale di Acido Ibandronico Sandoz alla dose raccomandata e sull'esperienza post-marketing.

Nel database congiunto dei 2 studi principali di fase III (286 pazienti trattate con acido ibandronico 50 mg), la percentuale di pazienti che ha lamentato una reazione avversa con una causalità possibile o probabile per acido ibandronico è stata del 24%. Il trattamento è stato più frequentemente associato ad una diminuzione dei livelli sierici di calcio al di sotto dei livelli di normalità (ipocalcemia), seguita da dispepsia

Elenco tabellare delle reazioni avverse

La tabella 1 elenca le reazioni avverse riportate da studi principali di fase III (prevenzione di eventi scheletrici in pazienti con carcinoma mammario e metastasi ossee: 286 pazienti trattati con Acido Ibandronico Sandoz 50 mg somministrato per via orale), e dall'esperienza successiva alla commercializzazione

Tabella 1 Reazioni avverse verificatesi in pazienti trattati con Acido Ibandronico somministrato per via orale

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 ($\geq 1/100$ a < 1/10), non comune ($\geq 1/1.000$ a < 1/100), raro ($\geq 1/10.000$ a < 1/1.000), molto raro (< 1/10.000), non noto (non può essere valutato dai dati disponibili). All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro
Patologie del sistema immunitario					Ipersensibilità†, broncospasmo†, angioedema †, reazione anafilattica†**
Patologie del sistema emolinfopoietico			Anemia		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Ipocalcemia			
Patologie del sistema nervoso			Parestesia, disgeusia (alterazione del gusto)		
Patologie dell'occhio				Infiammazione oculare†**	
Patologie gastrointestinali		Esofagite, dolore addominale, dispepsia, nausea	Emorragia, ulcera duodenale, gastrite, disfagia, secchezza delle fauci		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Prurito		
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo				Fratture femorali diafisi arie e subtrocanteriche atipiche†	Osteonecrosi della mandibola†**
Patologie renali e urinarie			Azotemia (uremia)		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia	Dolore toracico, sindrome simil-influenzale, malessere, dolore		

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 ($\geq 1/100$ a < 1/10), non comune ($\geq 1/1.000$ a < 1/100), raro ($\geq 1/10.000$ a < 1/1.000), molto raro (< 1/10.000), non noto (non può essere valutato dai dati disponibili). All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità					
Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro
Esami diagnostici			Incremento dei livelli ematici di ormone paratiroideo		

**Vedere di seguito per maggiori informazioni

†Identificato nell'esperienza post-marketing

Descrizione di alcune reazioni avverse

Ipocalcemia

La diminuzione dell'escrezione renale del calcio può essere accompagnata da una riduzione dei livelli sierici di fosfato che non richiede interventi terapeutici. Il livello di calcio nel siero può scendere a valori di ipocalcemia.

Osteonecrosi della mandibola

L'osteonecrosi della mandibola è stata segnalata in pazienti in trattamento con bifosfonati. La maggior parte dei casi si riferisce a pazienti con tumore, ma alcuni casi si sono manifestati anche in pazienti trattati per l'osteoporosi. L'osteonecrosi della mandibola è generalmente associata a estrazioni dentarie e/o infezioni locali (compresa l'osteomielite). Anche la diagnosi di tumore, la chemioterapia, la radioterapia, i corticosteroidi e la scarsa igiene orale sono ritenuti fattori di rischio (vedere paragrafo 4.4).

Infiammazione oculare

In associazione alla somministrazione di acido ibandronico sono state segnalate manifestazioni di infiammazione oculare quali uveite, episclerite e sclerite che in alcuni casi non si sono risolte se non con la 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 nell'Allegato V*.

Il materiale cartaceo non deve contenere alcun riferimento all'Allegato V. I termini sopra evidenziati in grigio appariranno solo nella versione pubblicata degli allegati informativi sul prodotto approvato sul sito Web di EMA. Le informazioni correnti del sistema nazionale di segnalazione (come riportato nell'Allegato V) degli Stati Membri interessati saranno disponibili sulla versione stampata. Possono inoltre essere necessari adattamenti linguistici in base alle regole della lingua utilizzata.

4.9 Sovradosaggio

Non si hanno a disposizione informazioni specifiche sul trattamento del sovradosaggio con acido ibandronico. Il sovradosaggio per via orale, in ogni caso, può determinare effetti al tratto gastrointestinale superiore, come irritabilità gastrica, bruciori di stomaco, esofagite, gastrite o ulcera. Per legare l'acido ibandronico devono essere somministrati latte o antiacidi. Per il rischio di irritazione esofagea, si deve evitare di indurre il vomito e la paziente deve rimanere in posizione eretta.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: medicinali per il trattamento delle patologie ossee, bifosfonati, codice ATC: M05BA06

L'acido ibandronico appartiene al gruppo dei bifosfonati, una categoria di farmaci che agisce in maniera specifica sulla sostanza ossea. La loro selettività nei confronti del tessuto osseo è dovuta all'elevata affinità dei bifosfonati nei confronti dei componenti minerali. Il meccanismo d'azione dei bifosfonati si basa sull'inibizione dell'attività osteoclastica, anche se il meccanismo preciso non è ancora stato chiarito.

In vivo, l'acido ibandronico previene la distruzione ossea indotta sperimentalmente attraverso l'interruzione della funzione delle gonadi, retinoidi, tumori o estratti di tumori. L'inibizione dell'assorbimento di sostanza ossea endogena è anche stata documentata attraverso studi cinetici con ⁴⁵Ca e con la liberazione di tetracicline radioattive precedentemente incorporate nello scheletro.

A dosaggi considerevolmente più elevati rispetto a quelli farmacologicamente efficaci, l'acido ibandronico non ha evidenziato alcun effetto sulla mineralizzazione ossea.

Il riassorbimento osseo dovuto alla malattia maligna è caratterizzato da un eccesso di riassorbimento osseo non bilanciato da un'adeguata deposizione di osso. L'acido ibandronico inibisce selettivamente l'attività osteoclastica, riducendo il riassorbimento osseo e riducendo perciò le complicazioni scheletriche della malattia maligna.

Studi clinici condotti su pazienti affette da cancro alla mammella e metastasi ossee hanno dimostrato che esiste un effetto inibitorio dose-dipendente sull'osteolisi dell'osso, espressa dai marcatori del riassorbimento osseo, e un effetto dose-dipendente sugli eventi scheletrici.

La prevenzione degli eventi scheletrici in pazienti affette da cancro alla mammella e metastasi ossee con acido ibandronico 50 mg compresse è stato valutato in due studi di fase III randomizzati e controllati verso placebo della durata di 96 settimane. Le pazienti affette da tumore della mammella e metastasi ossee confermate radiologicamente sono state randomizzate a ricevere placebo (277 pazienti) o acido ibandronico 50 mg (287 pazienti). I risultati di questi studi sono riassunti più sotto.

Endpoint principali di efficacia

L'endpoint principale degli studi è stato il tasso di morbilità scheletrica per periodo (SMPR). Questo è un endpoint composito che ha i seguenti eventi scheletrici correlati (SRE) come sotto-componenti:

- radioterapia dell'osso per il trattamento/prevenzione di fratture
- chirurgia ossea per il trattamento di fratture
- fratture vertebrali
- fratture non vertebrali

L'analisi del SMPR è stata aggiustata per il tempo e ha considerato che uno o più eventi verificatisi in un singolo periodo di 12 settimane potessero essere potenzialmente correlati. Ai fini dell'analisi, eventi multipli sono stati perciò contati una volta sola in ciascun periodo di 12 settimane. I dati cumulati ottenuti da questi studi hanno dimostrato un vantaggio significativo per acido ibandronico 50 mg per os rispetto a placebo nella riduzione degli SRE misurati con il SMPR ($p=0,041$). Vi è stata anche una riduzione del 38% del rischio di sviluppare un SRE per i pazienti trattati con acido ibandronico rispetto a placebo (rischio relativo 0,62; $p=0,003$). I risultati di efficacia sono riassunti nella tabella 2.

Tabella 2 Risultati di efficacia (pazienti affette da tumore della mammella con malattia metastatica ossea)

	Tutti gli eventi scheletrici correlati (SRE)		
	Placebo n=277	Acido ibandronico 50 mg n=287	valore di p
SMPR (per paziente-anno)	1,15	0,99	$p=0,041$
Rischio relativo SRE	-	0,62	$p=0,003$

Endpoint secondari di efficacia

È stato dimostrato un miglioramento statisticamente significativo nel punteggio del dolore osseo per acido ibandronico 50 mg nei confronti del placebo. La riduzione del dolore è stata consistentemente inferiore al valore basale per tutta la durata dello studio e accompagnata da una riduzione significativa nell'uso di analgesici rispetto al placebo. Il deterioramento della qualità della vita e del performance status secondo l'OMS è stato significativamente inferiore nei pazienti trattati con acido ibandronico rispetto al placebo. Le concentrazioni urinarie dei marker di riassorbimento osseo CTx (telo peptide C-terminale rilasciato dal collagene di tipo I) sono state significativamente ridotte nel gruppo trattato con acido ibandronico rispetto a placebo. Questa riduzione nei livelli dei CTx urinari è risultata significativamente correlata con l'endpoint primario di efficacia SMPR (Kendall-tau-b; $p<0,001$). Un riassunto dei risultati secondari di efficacia è presentato nella tabella 3.

Tabella 3 Risultati secondari di efficacia (pazienti affette da tumore della mammella con malattia metastatica ossea)

	Placebo n=277	Acido ibandronico 50 mg n=287	valore di p
Dolore osseo*	0,20	-0,10	$p=0,001$
Utilizzo di analgesici*	0,85	0,60	$p=0,019$
Qualità della vita*	-26,8	-8,3	$p=0,032$
Performance status secondo l'OMS*	0,54	0,33	$p=0,008$
CTx urinario**	10,95	-77,32	$p=0,001$

* Media della variazione dal basale all'ultima valutazione.

** Mediana della variazione dal basale all'ultima valutazione.

Popolazione pediatrica (vedere paragrafi 4.2 e 5.2)

La sicurezza e l'efficacia dell'acido ibandronico nei bambini e negli adolescenti d'età inferiore ai 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'assorbimento di acido ibandronico nel tratto gastrointestinale superiore è rapido dopo la somministrazione orale. Le concentrazioni plasmatiche massime osservate sono state raggiunte tra 0,5 e 2 ore (mediana 1 ora) a digiuno e la biodisponibilità assoluta è stata di circa lo 0,6%. L'entità dell'assorbimento è ridotta quando il farmaco è assunto insieme con cibo o bevande (diverse dall'acqua naturale). La biodisponibilità è ridotta di circa il 90% quando l'acido ibandronico è somministrato con una colazione standard rispetto alla biodisponibilità osservata in soggetti a digiuno. Quando assunto 30 minuti prima di un pasto, la riduzione nella biodisponibilità è di circa il 30%. Non vi sono riduzioni significative della biodisponibilità se l'acido ibandronico è assunto 60 minuti prima di un pasto.

La biodisponibilità è risultata ridotta di circa il 75% quando le compresse di acido ibandronico sono state somministrate 2 ore dopo un pasto standard. Perciò si raccomanda che le compresse siano assunte dopo un digiuno notturno (minimo 6 ore) e il digiuno deve essere proseguito per almeno 30 minuti dopo l'assunzione della dose (vedere paragrafo 4.2).

Distribuzione

Dopo l'esposizione sistemica iniziale, l'acido ibandronico si lega rapidamente all'osso o è escreto nelle urine. Nell'uomo, il volume apparente terminale di distribuzione è di almeno 90 l e la percentuale della dose che raggiunge l'osso è stimata essere il 40-50% della dose circolante. Il legame alle proteine plasmatiche nell'uomo è approssimativamente dell'87% a concentrazioni terapeutiche e perciò sono improbabili interazioni con altri medicinali dovute a fenomeni di spiazzamento.

Biotrasformazione

Non vi sono evidenze che l'acido ibandronico venga metabolizzato, sia negli animali che nell'uomo.

Eliminazione

La frazione assorbita di acido ibandronico è rimossa dalla circolazione sanguigna tramite la captazione ossea (stimata essere il 40-50%) e la quota restante è eliminata immodificata per via renale. La frazione non assorbita di acido ibandronico è eliminata immodificata con le feci.

L'intervallo nelle emivite apparenti osservate è ampio e dipende dalle dosi e dalla sensibilità del test, ma il valore dell'emivita terminale apparente è generalmente nell'intervallo compreso tra 10 e 60 ore. I livelli plasmatici iniziali, comunque, scendono rapidamente, raggiungendo il 10% del valore al picco entro 3 e 8 ore dalla somministrazione endovenosa o orale, rispettivamente.

La clearance totale dell'acido ibandronico è bassa con valori medi compresi tra 84 e 160 ml/min. La clearance renale (circa 60 ml/min in donne sane in postmenopausa) rappresenta il 50-60% della clearance totale ed è correlata alla clearance della creatinina. La differenza tra la clearance totale apparente e quella renale si pensa rifletta la captazione da parte dell'osso.

La via secretoria di eliminazione renale non sembra comprendere sistemi di trasporto noti di tipo acido o basico coinvolti nell'escrezione di altre sostanze attive. Inoltre, l'acido ibandronico non inibisce i principali isoenzimi P450 epatici umani e non induce il sistema del citocromo P450 epatico nei ratti.

Farmacocinetica in popolazioni speciali

Sesso

La biodisponibilità e la farmacocinetica dell'acido ibandronico sono simili in uomini e donne.

Razza

Non vi sono evidenze di differenze interetniche clinicamente rilevanti tra asiatici e caucasici nella disponibilità di acido ibandronico. Vi sono solo pochi dati disponibili su pazienti di origine africana.

Pazienti affetti da insufficienza renale (vedere paragrafo 4.2)

L'esposizione ad acido ibandronico in pazienti affette da insufficienza renale di vari gradi presenta una relazione con la clearance della creatinina (CLcr). I soggetti con grave insufficienza renale (CLcr \leq 30 ml/min) trattati con una somministrazione orale di 10 mg di acido ibandronico al giorno per 21 giorni, hanno presentato concentrazioni plasmatiche di 2-3 volte superiori a quelle dei soggetti con funzionalità renale normale (CLcr \geq 80 ml/min). La clearance totale di acido ibandronico è ridotta a 44 ml/min nei soggetti con grave insufficienza renale rispetto a 129 ml/min in soggetti con normale funzionalità renale. Nei pazienti con insufficienza renale lieve (CLcr \geq 50 e $<$ 80 ml/min) non è necessario alcun aggiustamento della dose. Nei pazienti con insufficienza renale moderata (CLcr \geq 30 e $<$ 50 ml/min) o insufficienza renale grave (CLcr $<$ 30 ml/min) è raccomandato un aggiustamento della dose (vedere paragrafo 4.2).

Pazienti affetti da insufficienza epatica

Non vi sono dati di farmacocinetica per l'acido ibandronico in pazienti affetti da insufficienza epatica. Il fegato non ha un ruolo rilevante nella clearance dell'acido ibandronico, dato che non è metabolizzato ma eliminato tramite escrezione renale e con la captazione da parte dell'osso. Non sono perciò necessari aggiustamenti di dose nei pazienti affetti da insufficienza epatica. Inoltre, dato che il legame alle proteine plasmatiche dell'acido ibandronico è approssimativamente dell'87% a concentrazioni terapeutiche, è improbabile che l'ipoproteinemia dell'insufficienza epatica grave porti ad aumenti clinicamente significativi delle concentrazioni plasmatiche libere.

Popolazione anziana (vedere paragrafo 4.2)

Mediante un'analisi multivariata, l'età non si è dimostrata un fattore indipendente per alcuno dei parametri farmacocinetici valutati. Dato che la funzionalità renale diminuisce con l'età, questo è l'unico fattore che deve essere considerato (vedere sezione sull'insufficienza renale).

Popolazione pediatrica (vedere paragrafi 4.2 e 5.1)

Non vi sono dati sull'utilizzo di Acido Ibandronico Sandoz in pazienti di età inferiore ai 18 anni.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi non-clinici sono stati osservati effetti soltanto ad esposizioni considerate significativamente superiori all'esposizione umana massima, il che depone per una scarsa rilevanza clinica. Come con altri bifosfonati, il rene è stato identificato come il principale organo bersaglio della tossicità sistemica.

Mutagenicità/Cancerogenicità

Non è stata osservata alcuna indicazione di potenziale cancerogeno. I test di genotossicità non hanno evidenziato effetti dell'acido ibandronico sull'attività genetica.

Tossicità riproduttiva

Non sono state riscontrate evidenze di tossicità fetale diretta o effetti teratogeni per l'acido ibandronico in ratti e conigli trattati per via endovenosa o orale. 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 effetti avversi dell'acido ibandronico negli studi di tossicità riproduttiva condotti sul ratto sono stati quelli attesi per questa classe di medicinali (bifosfonati). Essi comprendono un ridotto numero di siti d'impianto, interferenza con il parto naturale (distocia), un aumento delle modificazioni viscerali (sindrome nefro-pelvico-ureterale) e anomalie dentarie nella prole F1 dei ratti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Povidone
Cellulosa microcristallina
Crospovidone
Amido di mais pregelatinizzato
Glicerolo dibeenato
Silice colloidale anidra

Rivestimento della compressa

Lattosio monoidrato
Macrogol 4000
Ipromellosa (E464)
Titanio diossido E171

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Acido Ibandronico Sandoz 50 mg compresse rivestite con film viene confezionato in blister di Poliamide/Al/PVC – foglio di alluminio con 3, 6, 9, 28 o 84 compresse, confezionato in una scatola di cartone.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. Il rilascio di medicinali nell'ambiente deve essere ridotto al minimo.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz Pharmaceuticals GmbH
Raiffeisenstraße 11, 83607 Holzkirchen
Germania

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/685/001
EU/1/11/685/002
EU/1/11/685/003
EU/1/11/685/004
EU/1/11/685/005

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 26 Luglio 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.

ALLEGATO II

- A. TITOLARI DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILI) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

**A. TITOLARE(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE
RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome ed indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion
EL-15351 Pallini Attiki
Grecia

Pharmathen International S.A.
Industrial park Sapes, Street Block 5
69300 Sapes, Prefecture of Rodopi
Grecia

Lek S.A.
ul. Domaniewska 50 C
02-672 Warszawa
Polonia

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57, 1526 Ljubljana
Slovenia

Lek S.A.
ul. Podlipie 16, 95-010 Stryków
Polonia

Salutas Pharma GmbH
Otto-von-Guericke-Allee 1, 39179 Barleben
Germania

Salutas Pharma GmbH
Dieselstrasse 5, 70839 Gerlingen
Germany

S.C. Sandoz, S.R.L.
Str. Livezeni nr. 7A, RO-540472 Targu-Mures
Romania

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

**B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**

**Condizioni o limitazioni di fornitura e di utilizzazione imposte al titolare dell'autorizzazione
all'immissione in commercio**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (Vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

- **Condizioni o restrizioni per quanto riguarda l'uso sicuro ed efficace del medicinale**

Non pertinente.

- **Altre condizioni**

Sistema di farmacovigilanza

Il titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio deve assicurare che il sistema di farmacovigilanza, presentato nel Modulo 1.8.1 della Domanda di autorizzazione all'Immissione in Commercio, esista e sia operativo prima e durante la commercializzazione del medicinale.

Rapporto Periodico di Aggiornamento sulla Sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*)

Il ciclo di presentazione degli PSUR per Acido Ibandronico Sandoz 50 mg compresse rivestite con film e concentrato per soluzione per infusione deve seguire il ciclo di presentazione degli PSUR relativi al medicinale di riferimento.

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO