

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Acido Ibandronico Synthron 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 acido ibandronico, sodio monoidrato).

### Eccipienti con effetti noti:

contiene 54 mg di lattosio monoidrato.

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Compresse rivestite con film di colore da bianco a biancastro, di forma oblunga, biconvesse, 9 mm di lunghezza, con inciso "I9BE" su un lato e "50" sull'altro lato.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Acido Ibandronico Synthron 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 affette da tumore della mammella e metastasi ossee.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia con Acido Ibandronico Synthron deve essere iniziata solamente da medici esperti nel trattamento dei tumori.

#### Posologia

Il dosaggio raccomandato è di una compressa rivestita con film da 50 mg al giorno.

#### *Pazienti con compromissione epatica*

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

#### *Pazienti con danno renale*

Nelle pazienti con danno renale lieve (CLcr  $\geq$ 50 e  $<$ 80 ml/min) non è necessario alcun aggiustamento del dose.

Nelle pazienti con danno renale moderato (CLcr  $\geq$ 30 e  $<$ 50 ml/min) si raccomanda un aggiustamento del dosaggio a una compressa rivestita con film da 50 mg ogni secondo giorno (vedere paragrafo 5.2).

Nelle pazienti con danno renale grave (CLcr <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.

### *Anziani*

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

### *Popolazione pediatrica*

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

### Modo di somministrazione

Per uso orale.

Le compresse di Acido Ibandronico Synthron 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 integratori (compreso il calcio) prima di assumere le compresse di acido ibandronico. Il digiuno deve essere proseguito per almeno 30 minuti dopo avere assunto la compressa. L'acqua può essere bevuta in qualsiasi momento durante il trattamento con acido ibandronico (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 deglutite intere con un bicchiere pieno di acqua naturale (da 180 a 240 ml) mentre la paziente è in posizione seduta o in piedi.
- Le pazienti non devono sdraiarsi per 60 minuti dopo l'assunzione di acido ibandronico.
- Le 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

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1..
- Ipopocalcemia
- 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

#### 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. 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.

##### *Irritazione gastrointestinale*

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 l'acido Ibandronico è somministrato a pazienti con problemi del tratto gastrointestinale superiore in corso (per esempio esofago di Barrett, disfagia, 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 segnalati 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 il dosaggio 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 il dosaggio (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 l'acido Ibandronico 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.

##### *Acido acetilsalicilico e FANS*

Dal momento che l'acido acetilsalicilico, i farmaci antinfiammatori non-steroidi (FANS) e i bifosfonati sono associati alla comparsa di gastrointestinale, è necessario prestare cautela durante la somministrazione concomitante.

##### *Osteonecrosi della mandibola/mascella*

Dopo l'immissione in commercio, l'osteonecrosi della mandibola/mascella è stata riscontrata molto raramente nei pazienti che

assumono acido ibandronico per indicazioni oncologiche (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'appropriate profilassi dentale e una valutazione del rapporto rischio/beneficio prima del trattamento con acido ibandronico 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 invasive dentali come ad esempio l'estrazioni dentarie

Tutti i pazienti devono essere incoraggiati a mantenere una buona igiene orale, a sottoporsi ai controlli odontoiatrici di routine, e a riportare immediatamente qualsiasi sintomo orale come mobilità dentale, dolore o gonfiore, ulcere non guarite o secrezione durante il trattamento con acido ibandronico. 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.

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 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. 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.

#### *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 a evidenze diagnostiche 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 segnalata 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.

#### *Funzionalità renale*

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

#### *Rare forme ereditarie*

Le compresse di acido ibandronico contengono lattosio e i pazienti affetti da rari problemi ereditari intolleranza al galattosio, deficit di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

#### *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 farmaco-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 Ibandronic acid Synthron. 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 l'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 H<sub>2</sub> 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 H<sub>2</sub>-antagonisti o altri farmaci che aumentano il pH gastrico.

##### *Acido acetilsalicilico e FANS*

Dal momento che l'acido acetilsalicilico, i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e i bifosfonati sono associati alla comparsa di irritazione gastrointestinale, è necessario prestare cautela durante la somministrazione concomitante (vedere paragrafo 4.4).

##### *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

Non vi sono dati sufficienti sull'uso di acido ibandronico nelle donne in gravidanza. 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 l'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

Le reazioni avverse segnalate di maggiore gravità sono state reazione anafilattica/shock, fratture atipiche del femore, osteonecrosi della mandibola/mascella, irritazione gastrointestinale e infiammazione oculare (vedere paragrafo "Descrizione di alcune reazioni avverse" e paragrafo 4.4). 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 2 studi principali di fase III (prevenzione di evento scheletrici in pazienti con carcinoma mammario e metastasi ossee: 286 pazienti trattati con l'acido ibandronico 50 mg

somministrato per via orale), e dall'esperienza successiva alla commercializzazione.

Le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi e la categoria di frequenza stabilite da MedDRA. Le categorie di frequenza sono definite mediante la seguente convenzione: 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 da farmaco segnalate per la somministrazione orale di acido ibandronico**

Classificazione per sistemi e organi	Comune	Non comune	Raro	Molto Raro	Non noto
<b>Patologie del sangue e</b>		Anemia			
<b>Patologie del sistema immunitario</b>				Ipersensibilità†, broncospasmo†, angioedema †, reazione anafilattica/shock†**	Esacerbazione dell'asma †
<b>Disturbi al metabolismo e della nutrizione</b>	Ipocalcemia**				
<b>Patologie del sistema nervoso</b>		Parestesia, disgeusia (alterazione del gusto)			
<b>Patologie dell'occhio</b>			Infiammazione oculare†**		
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Esofagite, dolore addominale, dispepsia, nausea	Emorragia, ulcera duodenale, gastrite, disfagia, secchezza della bocca			

<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>		Prurito		Sindrome di Stevens-Johnson †, Eritema Multiforme†, Dermatite Bollosa†	
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>			Fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore†	Osteonecrosi della mandibola/mascella†** Osteonecrosi del canale uditivo esterno (reazione avversa per la classe dei bisfosfonati)	
<b>Patologie renali e urinarie</b>		Azotemia (uremia)			
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative al sito di somministrazione</b>	Astenia	Dolore toracico, malattia similinfluenzale, malessere, dolore			
<b>Indagini</b>		Aumento dell'ormone paratiroideo nel sangue			

\*\* Vedere le ulteriori informazioni sotto riportate

† Identificato nell'esperienza successiva alla commercializzazione.

#### 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/mascella

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

Inflammatione oculare

Con l'utilizzo dell'acido ibandronico sono stati segnalati 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 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. 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: Farmaci 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 <sup>45</sup>Ca 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'appropriate 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 l'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 l'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 l'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	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 l'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 (telopeptide C-terminale rilasciato dal collagene di tipo I) sono state significativamente ridotte nel gruppo trattato con l'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	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 adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite. Non sono disponibili dati.

## **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). 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 dipendente dalla dose 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.

#### *Etnia*

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.

#### *Danno renale*

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 <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 ≥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. Nelle pazienti con danno renale lieve (CLcr ≥50 e <80 ml/min) non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio. Nelle pazienti con danno renale moderata (CLcr ≥ 30 e <50 ml/min) o danno renale grave (CLcr <30 ml/min) è raccomandato un aggiustamento della dose (vedere paragrafo 4.2).

#### *epatica Compromissione epatica (vedere paragrafo 4.2)*

Non vi sono dati di farmacocinetica per l'acido ibandronico in pazienti affetti da compromissione 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 compromissione 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.

#### *Anziani (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 in pazienti di età inferiore ai 18 anni.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

In studi non-clinici sono stati osservati effetti solo con esposizioni sufficientemente in eccesso rispetto alla massima esposizione umana, indicando una scarsa rilevanza per la pratica 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 farmaci (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:*

Lattosio monoidrato  
Crospovidone (E1202)  
Cellulosa microcristallina (E460)  
Silice colloidale anidra (E551)  
Sodio stearil fumarato

*Rivestimento della compressa:*

Alcol polivinilico  
Macrogol /PEG 3350  
Talco (E553b)  
Titanio diossido (E171)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni (OPA/Al/PVC:Al blister).  
3 anni (PVC/PVDC:Al blister).

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

Conservare nella confezione originale per tenerlo al riparo dall'umidità.

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

OPA/Al/PVC: Al scatole di cartone contenenti blister 1, 28, 30, 84, 90 e 100 compresse.

PVC/PVDC:Al scatole di cartone contenenti blister 1, 28, 30, 84, 90 e 100 compresse.

E' 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 minimizzato.

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

Synthon BV  
Microweg 22  
6545 CM, Nijmegen  
Paesi Bassi

## **8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

045076015 - "50 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 1 COMPRESSA  
IN BLISTER OPA/AL/PVC-AL

045076027 - "50 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE  
IN BLISTER OPA/AL/PVC-AL

045076039 - "50 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE  
IN BLISTER OPA/AL/PVC-AL

045076041 - "50 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 84 COMPRESSE  
IN BLISTER OPA/AL/PVC-AL

045076054 - "50 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 90 COMPRESSE  
IN BLISTER OPA/AL/PVC-AL

045076066 - "50 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 100 COMPRESSE  
IN BLISTER OPA/AL/PVC-AL

045076078 - "50 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 1 COMPRESSA IN  
BLISTER PVC/PVDC-AL

045076080 - "50 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE  
IN BLISTER PVC/PVDC-AL

045076092 - "50 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE  
IN BLISTER PVC/PVDC-AL

045076104 - "50 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 84 COMPRESSE  
IN BLISTER PVC/PVDC-AL

045076116 - "50 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 90 COMPRESSE  
IN BLISTER PVC/PVDC-AL

045076128 - "50 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 100 COMPRESSE  
IN BLISTER PVC/PVDC-AL

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

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

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

ACIDO IBANDRONICO SYNTHON 150 mg compresse rivestite con film

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 150 mg di acido ibandronico (come acido ibandronico, sodio monoidrato).

Eccipiente con effetti noti:

Contiene 163 mg di lattosio monoidrato.

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

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa rivestita con film.

Compresse rivestite con film di colore da bianco a biancastro, oblunghe, biconvesse, 14 mm di lunghezza marcate "I9BE" su un lato e "150" sull'altro lato.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

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

E' 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**

Posologia:

La dose raccomandata è una compressa rivestita con film da 150 mg una volta al mese. È preferibile assumere la compressa nello stesso giorno di ogni mese.

ACIDO IBANDRONICO SYNTHON deve essere assunto dopo un digiuno notturno (di almeno 6 ore) e 1 ora prima dell'assunzione di cibi e bevande (a parte l'acqua) del mattino (vedere paragrafo 4.5) o di qualsiasi altro medicinale o integratore orali (compreso il calcio):

In caso di dimenticanza di una somministrazione, alle pazienti va indicato di prendere una compressa di ACIDO IBANDRONICO SYNTHON da 150 mg il mattino successivo al giorno in cui si sono ricordate, a meno che non manchino meno di 7 giorni alla successiva assunzione programmata. In seguito le pazienti devono continuare ad assumere la compressa una volta al mese alla scadenza programmata inizialmente. Nel caso in cui manchino meno di 7 giorni alla successiva assunzione programmata, le pazienti devono attendere fino al giorno della successiva assunzione e quindi continuare ad assumere una compressa una volta al mese come programmato inizialmente.

Le pazienti non devono assumere due compresse nella stessa settimana.

Le pazienti devono ricevere un'integrazione di calcio e/o vitamina D se l'assunzione con gli alimenti è inadeguata (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

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 singolo paziente periodicamente in funzione dei benefici e rischi potenziali di ACIDO IBANDRONICO SYNTHON, in particolare dopo 5 o più anni d'uso.

#### Popolazioni speciali

##### *Pazienti con danno renale*

In conseguenza della limitata esperienza clinica (vedere paragrafi 4.4 e 5.2) il trattamento con ACIDO IBANDRONICO SYNTHON non è raccomandato nelle pazienti con una clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min.

Nelle pazienti con danno renale da lieve a moderato con clearance della creatinina pari o superiore a 30 ml/min non è necessario alcun aggiustamento della dose.

##### *Pazienti con compromissione epatica*

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

##### *Anziani (>65 anni)*

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

##### *Popolazione pediatrica*

Non vi è un uso indicato nei bambini sotto i 18 anni e ACIDO IBANDRONICO SYNTHON non è stato studiato in questa popolazione (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

#### Modo di somministrazione:

Per uso orale.

- Le compresse devono essere deglutite intere con l'aiuto di un bicchiere di acqua del rubinetto (da 180 a 240 ml) con la paziente in posizione seduta o in piedi. 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 pazienti non devono sdraiarsi per 1 ora dopo l'assunzione di ACIDO IBANDRONICO SYNTHON.
- L'acqua è l'unica bevanda che può essere assunta con ACIDO IBANDRONICO SYNTHON.
- Le pazienti non devono né masticare né succhiare le compresse per il rischio di ulcerazioni orofaringee.

### 4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Ipocalcemia
- 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.

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

#### *Ipocalcemia*

Un'esistente ipocalcemia deve essere corretta prima di iniziare la terapia con ACIDO IBANDRONICO SYNTHON. Anche altri disturbi del metabolismo osseo e minerale devono essere trattati efficacemente. Un'adeguata assunzione di calcio e vitamina D è importante in tutte le pazienti.

#### Irritazioni 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 SYNTHON è somministrato a pazienti con problemi del tratto gastrointestinale superiore in corso (per esempio esofago di Barrett, disfagia, 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 segnalati 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 il dosaggio 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 il dosaggio (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 SYNTHON 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 farmaci antinfiammatori non steroidei e i bisfosfonati sono entrambi associati alla comparsa di irritazione gastrointestinale, si deve usare cautela durante la somministrazione contemporanea.

#### *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'adeguata profilassi dentale e una valutazione individuale del rapporto rischio/beneficio prima del trattamento con acido ibandronico 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 parodontale, dentiere scarsamente fissate, storia di patologia dentale, procedure dentali invasive come ad esempio le estrazioni dentarie

Tutti i pazienti devono essere incoraggiati a mantenere una buona igiene orale, a sottoporsi ai controlli odontoiatrici di routine, e a riportare immediatamente qualsiasi sintomo orale come mobilità dentale, dolore o gonfiore, ulcere non guarite o secrezione durante il trattamento con acido ibandronico. 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.

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 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 segnalata 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.

#### *Fratture atipiche del femore*

Sono state segnalate 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 a evidenze diagnostiche 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 segnalata 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.

#### *Danno renale*

A causa della limitata esperienza clinica, ACIDO IBANDRONICO SYNTHON non è raccomandato nelle pazienti con una clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min (vedere paragrafo 5.2).

#### *Intolleranza al galattosio*

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo

medicinale.

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

##### Interazione farmaco-cibo

La biodisponibilità orale dell'acido ibandronico è generalmente ridotta dalla presenza di cibo. In particolare, i prodotti contenenti calcio, incluso il latte, e altri cationi polivalenti (quali alluminio, magnesio e ferro), possono interferire con l'assorbimento di ACIDO IBANDRONICO SYNTHON il che è in accordo con quanto rilevato negli studi sull'animale. Le pazienti, perciò, devono assumere ACIDO IBANDRONICO SYNTHON dopo un digiuno notturno (almeno 6 ore) e continuare a digiunare per 1 ora dopo l'assunzione di ACIDO IBANDRONICO SYNTHON (vedere paragrafo 4.2).

##### Interazioni con altri medicinali

Dato che l'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 esclusivamente mediante escrezione renale e non è sottoposto ad alcuna biotrasformazione.

Gli integratori a base di calcio, gli antiacidi e alcuni farmaci orali contenenti cationi polivalenti (quali alluminio, magnesio e ferro) possono interferire con l'assorbimento di ACIDO IBANDRONICO SYNTHON. Pertanto le pazienti non devono assumere altri farmaci per via orale per almeno 6 ore prima di assumere ACIDO IBANDRONICO SYNTHON e per 1 ora dopo l'assunzione di ACIDO IBANDRONICO SYNTHON.

##### Acido acetilsalicilico e FANS

Dal momento che l'acido acetilsalicilico, i farmaci antinfiammatori non-steroidi (FANS) e i bifosfonati sono associati a irritazione gastrointestinale, durante la somministrazione concomitante occorre prestare cautela (vedere paragrafo 4.4).

##### Bloccanti dei recettori H<sub>2</sub> o inibitori della pompa protonica

Delle oltre 1500 pazienti arruolate nello studio BM16549, che metteva a confronto un regime posologico mensile con uno giornaliero di acido ibandronico, il 14 % e il 18 % assumeva bloccanti dei recettori H<sub>2</sub> istaminergici o inibitori della pompa protonica, rispettivamente dopo uno e due anni. Tra queste pazienti, l'incidenza di eventi a carico del tratto superiore dell'apparato gastrointestinale in quelle trattate con 150 mg di ACIDO IBANDRONICO SYNTHON una volta al mese è risultata simile a

quella nelle pazienti trattate con 2,5 mg di acido ibandronico al giorno.

In volontari maschi sani e donne in post-menopausa, la ranitidina per via endovenosa ha determinato un aumento della biodisponibilità dell'acido ibandronico del 20 % circa, probabilmente come risultato della ridotta acidità gastrica. Dato che questo aumento, comunque, è nell'ambito della normale variabilità della biodisponibilità dell'acido ibandronico, non sono ritenuti necessari aggiustamenti di dose quando ACIDO IBANDRONICO SYNTHON viene somministrato in concomitanza con H<sub>2</sub>-antagonisti o altre sostanze attive che aumentano il pH gastrico.

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

##### Gravidanza

ACIDO IBANDRONICO SYNTHON è destinato a uso esclusivo delle donne in post-menopausa e non deve essere somministrato a donne in età fertile.

Non vi sono dati adeguati provenienti dall'uso dell'acido ibandronico in donne in gravidanza. Gli studi condotti nei ratti hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

ACIDO IBANDRONICO SYNTHON non deve essere usato 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 SYNTHON non deve essere usato 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 SYNTHON non ha nessuna 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/mascella, irritazione gastrointestinale e infiammazione oculare (vedere paragrafo “Descrizione di alcune reazioni avverse” e paragrafo 4.4).

Le reazioni avverse più frequentemente segnalate 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 trattati in 4 studi clinici controllati verso placebo, di cui la maggior parte dei pazienti proveniva dallo studio principale sulle fratture della durata di tre anni (MF4411).

Nello studio principale della durata di due anni su donne in post-menopausa affette da osteoporosi (BM 16549), la sicurezza complessiva di 150 mg di ACIDO IBANDRONICO SYNTHON una volta al mese è risultata simile a quella di 2,5 mg di acido ibandronico al giorno. La percentuale complessiva delle pazienti che hanno segnalato una reazione avversa è stata del 22,7 % e 25,0 % con la somministrazione di 150 mg di ACIDO IBANDRONICO SYNTHON una volta al mese, rispettivamente dopo uno e due anni. La maggioranza dei casi non hanno 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 da farmaco verificatesi in donne in post-menopausa in trattamento con ACIDO IBANDRONICO SYNTHON 150 mg una volta al mese o con acido ibandronico 2,5 mg al giorno negli studi di fase III BM16549 e MF4411 e nell'esperienza successiva alla commercializzazione.

<b>Classificazioni per sistemi ed</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	Vertigini		
Patologie dell'occhio			Infiammazione oculare*	
Patologie gastrointestinali*	Esofagite, gastrite, malattia da reflusso gastroesofageo, dispepsia, diarrea, dolore addominale, nausea	Esofagite incluse ulcerazioni esofagee o stenosi e disfagia, vomito, flatulenza	Duodenite	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	eruzione cutanea		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, crampi muscolari, rigidità muscoloscheletrica	dolore dorsale	Fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore †	Osteonecrosi della mandibola/mascella* †  Osteonecrosi del canale uditivo esterno (reazione avversa per la classe dei bisfosfonati)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Malattia simil influenzale *	Affaticamento		

\* Per ulteriori informazioni si veda sotto.

† identificate durante l'esperienza successiva alla commercializzazione.

#### Descrizione di alcune reazioni avverse

##### Reazioni avverse gastrointestinali

Nello studio sul trattamento mensile sono state incluse pazienti con anamnesi

positiva per patologie gastrointestinali, comprese le pazienti affette da ulcera peptica, in assenza di sanguinamento o ricovero ospedaliero recenti, e le pazienti affette da dispepsia o reflusso sotto controllo farmacologico. Per queste pazienti non sono emerse differenze nell'incidenza degli eventi avversi a carico del tratto superiore dell'apparato gastrointestinale tra il regime terapeutico con 150 mg una volta al mese e quello con 2,5 mg al giorno.

#### Malattia simil-influenzale

La malattia simil-influenzale comprende eventi segnalati come reazioni di fase acuta o sintomi quali mialgia, artralgia, febbre, brividi, affaticamento, nausea, perdita dell'appetito o dolore alle ossa.

#### Osteonecrosi della mandibola/mascella

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. Inflammatione oculare

Con l'utilizzo dell'acido ibandronico, sono stati segnalati 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 per via endovenosa.

#### 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](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

### **4.9 Sovradosaggio**

Non si hanno a disposizione informazioni specifiche sul trattamento del sovradosaggio con ACIDO IBANDRONICO SYNTHON. Comunque, sulla base delle conoscenze di questa classe di farmaci, il sovradosaggio orale può determinare reazioni avverse del tratto gastrointestinale superiore (quali disturbi di stomaco, dispepsia, esofagite, gastrite o ulcera) o ipocalcemia. Latte o antiacidi devono essere somministrati per legare ACIDO IBANDRONICO SYNTHON e ogni reazione avversa deve essere trattata sintomaticamente. Proprio per il rischio di irritazione esofagea, non deve essere indotto il vomito e la paziente deve restare in piedi.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

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

#### *Meccanismo d'azione*

L'acido ibandronico è un bisfosfonato estremamente potente, appartenente 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 nella massa ossea e a una ridotta incidenza di fratture mediante la riduzione dell'aumentato ricambio osseo verso i valori

premenopausali nelle pazienti post-menopausali.

#### *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 necessaria 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 i cross-linked telopeptidi N-terminali del collagene di tipo I (NTX)).

In uno studio di bioequivalenza di fase 1 condotto su 72 donne in post-menopausa trattate con 150 mg per os ogni 28 giorni, per un totale di quattro somministrazioni, l'inibizione del CTX sierico in seguito alla prima somministrazione è stata osservata già dopo 24 ore dalla stessa (inibizione mediana del 28 %); l'inibizione mediana massima (69 %) è stata osservata dopo 6 giorni. Successivamente alla terza e alla quarta somministrazione, l'inibizione mediana massima a 6 giorni dalla somministrazione è stata del 74 %, per scendere a un'inibizione mediana del 56 % 28 giorni dopo la quarta somministrazione. In assenza di ulteriori somministrazioni, la soppressione dei marcatori biochimici del riassorbimento osseo si riduce.

### *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 SYNTHON 150 mg una volta al mese

#### Densità minerale ossea (BMD)

In uno studio multicentrico, in doppio cieco, della durata di due anni (BM 16549) condotto su donne in post-menopausa con osteoporosi (BMD T-score basale della colonna lombare inferiore a -2,5 DS), 150 mg di acido ibandronico una volta al mese hanno dimostrato di essere efficaci almeno quanto 2,5 mg di acido ibandronico al giorno nell'incrementare la BMD. Ciò è stato dimostrato sia dall'analisi primaria a un anno che da quella di conferma relativa agli endpoint a due anni (Tabella 2).

Tabella 2: variazione relativa media rispetto ai valori iniziali della BMD della colonna lombare, dell'anca in toto, del collo del femore e del trocantere dopo un anno (analisi primaria) e dopo due anni di trattamento (popolazione per protocollo) nello studio BM 16549.

	Dati a un anno dallo studio BM 16549		Dati a due anni dallo studio BM	
	acido ibandronico 2,5 mg al giorno (N=318)	acido ibandronico 150 mg una volta al mese (N=320)	acido ibandronico 2,5 mg al giorno (N=294)	acido ibandronico 150 mg una volta al mese (N=291)
Variazioni relative medie rispetto ai valori iniziali % [IC 95%]				
BMD della colonna lombare L2-L4	3,9 [3,4-4,3]	4,9 [4,4-5,3]	5,0 [4,4-5,5]	6,6 [6,0-7,1]
BMD dell'anca in toto	2,0 [1,7- 2,3]	3,1 [2,8-3,4]	2,5 [2,1-2,9]	4,2 [3,8-4,5]
BMD del collo del femore	1,7 [1,3-2,1]	2,2 [1,9-2,6]	1,9 [1,4-2,4]	3,1 [2,7-3,6]
BMD del trocantere	3,2 [2,8-3,7]	4,6 [4,2-5,1]	4,0 [3,5-4,5]	6,2 [5,7-6,7]

Inoltre, in un'analisi pianificata prospettivamente, 150 mg di acido ibandronico una volta al mese si sono dimostrati superiori a 2,5 mg di acido ibandronico al giorno nell'incrementare i valori di BMD della colonna lombare, a un anno ( $p=0,002$ ) e a due anni ( $p<0,001$ ).

A un anno (analisi primaria), il 91,3% ( $p=0,005$ ) delle pazienti trattate con 150 mg di acido ibandronico una volta al mese ha ottenuto un incremento della BMD della colonna lombare superiore o pari ai valori iniziali (responder in termini di BMD) rispetto all'84,0% delle pazienti trattate con 2,5 mg di acido ibandronico al giorno. A due anni, sono

risultate responder il 93,5% ( $p=0,004$ ) e l'86,4% delle pazienti trattate con 150 mg di acido ibandronico una volta al mese o con 2,5 mg di acido ibandronico al giorno rispettivamente.

Per quanto riguarda la BMD dell'anca in toto, a un anno il 90,0% ( $p<0,001$ ) delle pazienti trattate con 150 mg di acido ibandronico una volta al mese e il 76,7% delle pazienti trattate con 2,5 mg di acido ibandronico al giorno hanno riportato aumenti della BMD dell'anca in toto superiori o pari ai valori iniziali. A due anni, il 93,4% ( $p<0,001$ ) delle pazienti trattate con 150 mg di acido ibandronico una volta al mese e il 78,4% delle pazienti trattate con 2,5 mg di acido ibandronico al giorno hanno riportato incrementi della BMD dell'anca in toto superiori o pari ai valori iniziali.

Utilizzando un criterio più restrittivo, che associa la BMD della colonna lombare e quella dell'anca in toto, l'83,9% ( $p<0,001$ ) e il 65,7% delle pazienti trattate rispettivamente con 150 mg di acido ibandronico una volta al mese o con 2,5 mg di acido ibandronico al giorno sono state classificate come responder a un anno. A due anni, l'87,1% ( $p<0,001$ ) e il 70,5% delle pazienti rispettivamente nel braccio dei 150 mg al mese e in quello dei 2,5 mg al giorno hanno soddisfatto tale criterio.

#### Marcatori biochimici del turnover osseo

Riduzioni clinicamente significative dei livelli sierici del CTX sono state osservate in corrispondenza di ogni misurazione, vale a dire a 3, 6, 12 e 24 mesi. Dopo un anno (analisi primaria), la variazione relativa mediana rispetto ai valori iniziali è stata pari a -76% con 150 mg di acido ibandronico una volta al mese e a -67% con 2,5 mg di acido ibandronico al giorno. A due anni, la variazione relativa mediana è stata pari a -68% e a -62% rispettivamente nel braccio dei 150 mg al mese e in quello dei 2,5 mg al giorno.

A un anno, l'83,5% ( $p=0,006$ ) delle pazienti trattate con 150 mg di acido ibandronico una volta al mese e il 73,9% delle pazienti trattate con 2,5 mg di acido ibandronico al giorno sono state classificate come responder (cioè hanno riportato una riduzione  $\geq 50$  % rispetto ai valori iniziali). A due anni, il 78,7% ( $p=0,002$ ) e il 65,6% delle pazienti sono state classificate come responder, rispettivamente nel braccio dei 150 mg al mese e in quello dei 2,5 mg al giorno.

Sulla base dei risultati dello studio BM 16549 si prevede che 150 mg di acido ibandronico una volta al mese siano efficaci almeno quanto 2,5 mg di acido ibandronico al giorno nella prevenzione delle fratture.

#### Acido ibandronico 2,5 mg al giorno

Una riduzione statisticamente significativa e clinicamente rilevante nell'incidenza di nuove fratture vertebrali radiologiche, morfometriche e cliniche è stata dimostrata nello studio iniziale sulle fratture della durata di tre anni, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo (MF 4411, Tabella 3). In questo studio, l'acido ibandronico è

stato valutato alle dosi orali di 2,5 mg al giorno e di 20 mg secondo un regime posologico intermittente esplorativo. L'acido ibandronico è stato assunto 60 minuti prima dell'assunzione di cibi e bevande del mattino (periodo di digiuno post-assunzione). Lo studio ha arruolato donne di età compresa tra i 55 e gli 80 anni, in post-menopausa da almeno 5 anni, con una BMD a livello della colonna lombare da 2 a 5 DS sotto il valore medio pre-menopausale (T-score) in almeno una vertebra (L1-L4) e che presentavano da una a quattro fratture vertebrali prevalenti. Tutte le pazienti hanno ricevuto 500 mg di calcio e 400 UI di vitamina D al giorno. L'efficacia è stata valutata in 2.928 pazienti. 2,5 mg di acido ibandronico somministrati una volta al giorno hanno mostrato una riduzione statisticamente significativa e clinicamente rilevante nell'incidenza di nuove fratture vertebrali. Questo regime ha ridotto l'incidenza di nuove fratture vertebrali apprezzabili radiologicamente del 62 % ( $p=0,0001$ ) nei tre anni di durata dello studio. Una riduzione del rischio relativo del 61 % è stata osservata dopo 2 anni ( $p=0,0006$ ). Dopo 1 anno di trattamento non è stata raggiunta una differenza statisticamente significativa ( $p=0,056$ ). L'effetto antifrattura è stato continuo per tutta la durata dello studio. Non vi sono state indicazioni di una riduzione dell'effetto nel tempo. Anche l'incidenza di fratture vertebrali cliniche è stata ridotta significativamente del 49 % ( $p=0,011$ ). Il forte effetto sulle fratture vertebrali si è anche riflesso in una riduzione statisticamente significativa del calo di statura rispetto al placebo ( $p<0,0001$ ).

Tabella 3: Risultati dello studio sulle fratture della durata di 3 anni MF 4411 (% , IC 95 %)

	Placebo (N=97)	acido ibandronico 2,5 mg al
Riduzione del rischio relativo di nuove fratture vertebrali morfometriche		62 % (40,9-75,1)
Incidenza di nuove fratture vertebrali	9,56 % (7,5-	4,68 % (3,2-
Riduzione del rischio relativo di fratture vertebrali cliniche		49 % (14,03-
Incidenza di fratture vertebrali cliniche	5,33 % (3,73-	2,75 % (1,61-
BMD - variazione media a 3 anni rispetto al valore iniziale - colonna	1,26 % (0,8-1,7)	6,54 % (6,1-7,0)
BMD - variazione media a 3 anni rispetto al valore iniziale - anca in	-0,69 % (-1,0 -	3,36 % (3,0-

L'effetto del trattamento con acido ibandronico è stato ulteriormente valutato con un'analisi della sottopopolazione di pazienti che all'inizio presentavano un T-score della BMD della colonna lombare inferiore a -2,5. La riduzione del rischio di fratture vertebrali è risultata fortemente in accordo con quella osservata nella popolazione globale.

Tabella 4: Risultati dello studio sulle fratture della durata di 3 anni MF 4411 (% , IC 95 %) nelle

pazienti che all'inizio presentavano un T-score della BMD della colonna lombare inferiore a -2,5

	Placebo (N=587)	acido ibandronico 2,5 mg al giorno
Riduzione del rischio relativo di nuove fratture vertebrali morfometriche		59 % (34,5-74,3)
Incidenza di nuove fratture vertebrali	12,54 % (9,53-	5,36 % (3,31-
Riduzione del rischio relativo di fratture		50 % (9,49-
Incidenza di fratture vertebrali cliniche	6,97 % (4,67-	3,57 % (1,89-
BMD - variazione media a 3 anni rispetto al valore iniziale - colonna lombare	1,13 % (0,6-1,7)	7,01 % (6,5-7,6)
BMD - variazione media a 3 anni rispetto al valore iniziale - anca in toto	-0,70 % (-1,1 -0,2)	3,59 % (3,1-4,1)

Nella popolazione generale dello studio MF 4411 non è stata osservata una riduzione delle fratture non-vertebrali; comunque l'acido ibandronico giornaliero si è dimostrato efficace in una sottopopolazione a rischio elevato (T-score della BMD del collo del femore < - 3,0), nella quale è stata osservata una riduzione del rischio di fratture non-vertebrali del 69%.

Il trattamento giornaliero con 2,5 mg ha dato come risultato un progressivo aumento della BMD dello scheletro a livello vertebrale e non vertebrale.

A tre anni l'aumento della BMD della colonna lombare in confronto a placebo è stato del 5,3 % e del 6,5 % rispetto al valore iniziale. Gli aumenti a livello dell'anca rispetto al valore iniziale sono stati del 2,8 % a livello del collo femorale, del 3,4 % a livello dell'anca in toto e del 5,5 % a livello del trocantere.

I marcatori biochimici di turnover osseo (quali il CTX urinario e l'osteocalcina sierica) hanno mostrato l'atteso quadro di soppressione ai livelli premenopausali e hanno raggiunto un massimo di soppressione in un periodo di 3-6 mesi.

È stata osservata una riduzione clinicamente significativa del 50 % dei marcatori biochimici del riassorbimento osseo già a un mese dall'inizio del trattamento con 2,5 mg di acido ibandronico.

Dopo l'interruzione del trattamento, si manifesta un ritorno ai valori patologici pre-trattamento di elevato riassorbimento osseo associato all'osteoporosi post-menopausale.

L'analisi istologica delle biopsie ossee dopo due e tre anni di trattamento in donne in post-menopausa ha mostrato che l'osso formato ha caratteristiche normali e che non esiste alcuna evidenza di un difetto di mineralizzazione.

#### *Popolazione pediatrica (vedere paragrafo 4.2 e 5.2)*

Acido Ibandronico Syntho 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 dell'acido ibandronico sull'osso non sono direttamente legati alle effettive concentrazioni plasmatiche, come dimostrato da vari studi condotti sull'animale e sull'uomo.

### *Assorbimento*

L'assorbimento dell'acido ibandronico nel tratto gastroenterico superiore è rapido dopo somministrazione orale e le concentrazioni plasmatiche crescono proporzionalmente alla dose fino all'assunzione orale di 50 mg, con incrementi più che proporzionali per dosi superiori. Le massime concentrazioni plasmatiche osservate sono state raggiunte in 0,5-2 ore (mediana 1 ora) a digiuno e la biodisponibilità assoluta è risultata di circa lo 0,6 %. L'entità dell'assorbimento è compromessa dall'assunzione contemporanea di cibo o bevande (a parte l'acqua). La biodisponibilità è ridotta di circa il 90 % quando l'acido ibandronico è somministrato con una colazione standard, in confronto alla biodisponibilità rilevata in soggetti a digiuno. Non si verifica una significativa riduzione della biodisponibilità se l'acido ibandronico è assunto 60 minuti prima dell'assunzione di cibi e bevande del mattino. Sia la biodisponibilità sia l'aumento della BMD sono ridotti qualora cibi o bevande siano assunti quando sono passati meno di 60 minuti dall'ingestione di acido ibandronico.

### *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 medicinale), e perciò vi è un basso potenziale per interazioni farmacologiche dovute a spiazzamento.

### *Biotrasformazione*

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

### *Eliminazione*

La frazione assorbita di acido ibandronico è rimossa dalla circolazione mediante l'assorbimento da parte dell'osso (stimata essere del 40-50 % nelle donne in post-menopausa) e la parte restante è eliminata imm modificata dal rene. La frazione non assorbita di acido ibandronico è eliminata imm modificata nelle feci.

L'intervallo delle emivite apparenti valutate è ampio, l'emivita terminale apparente è generalmente nell'ambito delle 10-72 ore. Dal momento che i valori calcolati dipendono in gran parte della durata dello studio, dalla posologia utilizzata e dalla sensibilità del test, è probabile che la vera emivita terminale sia notevolmente più lunga, come avviene per altri

bifosfonati. I livelli plasmatici iniziali diminuiscono rapidamente raggiungendo il 10 % del valore di picco rispettivamente entro 3 e 8 ore dalla somministrazione endovenosa e da quella orale.

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 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. 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 biodisponibilità e la farmacocinetica dell'acido ibandronico sono simili negli uomini e nelle donne.

#### *Etnia*

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

#### *Pazienti con danno renale*

La clearance renale dell'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 le pazienti con danno renale da lieve a moderato (clearance della creatinina uguale o superiore a 30 ml/min), come dimostrato nello studio BM 16549 nel quale la maggior parte delle pazienti presentava danno renale da lieve a moderato.

I soggetti affetti da insufficienza renale grave (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min) che hanno assunto 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 dell'acido ibandronico è stata di 44 ml/min. Dopo somministrazione endovenosa di 0,5 mg, le clearance totale, 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, non è raccomandato l'uso di acido ibandronico nelle pazienti con insufficienza renale grave (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). La farmacocinetica dell'acido ibandronico non è stata valutata in pazienti con malattia renale terminale non sottoposte a emodialisi. La farmacocinetica dell'acido ibandronico in queste pazienti è sconosciuta e l'acido ibandronico non deve essere utilizzato in questi casi.

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

Non esistono dati di farmacocinetica per l'acido ibandronico in pazienti affette da insufficienza epatica. Il fegato non svolge un ruolo significativo nell'eliminazione dell'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 affette da insufficienza epatica.

#### *Anziani (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, questo è l'unico fattore da tenere in considerazione (vedere paragrafo sull'insufficienza renale).

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

Non esistono dati sull'uso di acido ibandronico 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.

#### *Mutagenicità/Cancerogenicità*

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

#### *Tossicità riproduttiva*

Non vi sono evidenze di un effetto tossico fetale diretto o teratogeno dell'acido ibandronico in ratti e conigli trattati per os e non si sono verificati eventi avversi sullo sviluppo nella prole F<sub>1</sub> di ratto con un'esposizione estrapolata almeno 35 volte superiore all'esposizione nell'uomo. 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 osservati con i bisfosfonati come classe di farmaci. Tra di essi, un ridotto numero di siti d'impianto, l'interferenza con il parto naturale (distocia) e un aumento delle variazioni viscerali (sindrome reno-pelvico-ureterale).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

*Nucleo delict compressa*

Lattosio monoidrato  
Crospovidone (E1202)  
Cellulosa microcristallina (E460)  
Silice colloidale anidra (E551)  
Sodio stearil fumarato

Rivestimento della compressa:

Alcol polivinilico  
Macrogol /PEG 3350  
Talco (E553b)  
Titanio diossido (E171)

## 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

## 6.3 Periodo di validità

2 anni (OPA/Al/PVC:Al blister).  
3 anni (PVC/PVDC:Al blister).

## 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

OPA/Al/PVC:Al blister in scatola di cartone contenenti 1o 3 compresse.

PVC/PVDC:Al blister in scatola di cartone contenenti 1o 3 compresse.

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 minimizzato.

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

Synthon BV  
Microweg 22  
6545 CM, Nijmegen  
Paesi Bassi

**8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

045076130 - "150 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 1 COMPRESSA  
IN BLISTER OPA/AL/PVC-AL

045076142 - "150 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 3 COMPRESSE  
IN BLISTER OPA/AL/PVC-AL

045076155 - "150 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 1 COMPRESSA  
IN BLISTER PVC/PVDC-AL

045076167 - "150 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 3 COMPRESSE  
IN BLISTER PVC/PVDC-AL

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione:

Data del rinnovo più recente:

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**