

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Acido Ibandronico Mylan 150 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 150 mg di acido ibandronico (come sodio ibandronato monoidrato)

Eccipiente con effetto noto:

Contiene lattosio monoidrato 171,78 mg.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresse rivestite con film, a forma di capsula, biconvesse, di colore bianco con "G" sopra "I-150" stampato su di un lato con inchiostro nero e lisce dall'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 e' stata stabilita l'efficacia sulle fratture del collo del femore.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata corrisponde a 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 Mylan deve essere assunto dopo un digiuno notturno (di almeno 6 ore) e 1 ora prima dell'assunzione dei primi cibi o bevande (diversi dall'acqua) del giorno (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 Mylan 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 1 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 1 compressa 1 volta al mese come programmato inizialmente.

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).

La durata ottimale del trattamento dell'osteoporosi con bisfosfonati non è stata stabilita. La necessità di continuare il trattamento deve essere rivalutata periodicamente sulla base dei benefici e dei potenziali rischi dell'acido ibandronico per ogni singolo paziente, particolarmente dopo 5 o più anni di utilizzo.

Popolazioni speciali

Pazienti con compromissione della funzionalità renale

In conseguenza della limitata esperienza clinica (vedere paragrafi 4.4 e 5.2) il trattamento con acido ibandronico non è raccomandato nelle pazienti con una clearance della creatinina minore di 30 ml/min.

Nelle pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata con clearance della creatinina maggiore o uguale a 30 ml/min non è necessario alcun aggiustamento della dose.

Pazienti con compromissione della funzionalità epatica

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

Popolazione anziana (> 65 anni)

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

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per l'uso di acido ibandronico nei bambini al di sotto dei 18 anni di età, e acido ibandronico non è stato studiato in questa popolazione (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Modo di somministrazione

Per uso orale

- La compressa deve essere ingoiata intera con un bicchiere di acqua (da 180 a 240 ml) mentre il paziente è seduto o in piedi in posizione eretta. Non deve essere ingerita acqua con una elevata concentrazione di calcio. Se si teme che l'acqua del rubinetto contenga alti livelli di calcio (acqua dura) si consiglia di usare l'acqua in bottiglia con un basso contenuto di minerali.
- Il paziente non deve sdraiarsi per 1 ora dopo aver preso Acido Ibandronico Mylan.
- L'acqua è la sola bevanda che deve essere assunta con Acido Ibandronico Mylan.
- Le pazienti non devono né masticare né succhiare le compresse per il rischio di ulcerazioni orofaringee.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità all'acido ibandronico o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Ipocalcemia
- Anormalità dell'esofago che possono ritardare lo svuotamento esofageo come stenosi o acalasia
- Incapacità a stare o sedere eretti per almeno 60 minuti

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Ipocalcemia

L'ipocalcemia preesistente deve essere corretta prima di iniziare la terapia con acido ibandronico. Anche gli altri disturbi del metabolismo osseo e minerale devono essere trattati efficacemente. È importante un'adeguata assunzione di calcio e vitamina D in tutte le pazienti.

Irritazione del tratto gastrointestinale

I bisfosfonati somministrati oralmente possono causare irritazioni locali della mucosa del tratto gastrointestinale superiore. A causa di questi possibili effetti irritanti e di un potenziale peggioramento di malattie concomitanti, si deve usare cautela quando l'acido ibandronico è somministrato a pazienti con problemi in atto al tratto gastrointestinale superiore (ad esempio casi noti di esofago di Barrett, disfagia, altre patologie esofagee, gastriti, duodeniti o ulcere).

Reazioni avverse come esofagiti, ulcere esofagee ed erosioni esofagee, in alcuni casi gravi e che hanno richiesto l'ospedalizzazione, raramente con sanguinamento o seguite da stenosi esofagea o perforazione, sono stati riportati in pazienti sottoposti a trattamento con bisfosfonati per via orale. Il rischio di severi eventi avversi esofagei sembra essere maggiore nelle pazienti che non rispettano le istruzioni sul dosaggio e/o che continuano a prendere bisfosfonati per via orale dopo aver sviluppato sintomi che suggeriscono un'irritazione esofagea. Le pazienti devono prestare particolare attenzione alle istruzioni per l'assunzione del medicinale ed essere in grado di seguirle scrupolosamente (vedere paragrafo 4.2).

I medici devono essere attenti a qualsiasi segno o sintomo indicatore di una possibile reazione esofagea, e le pazienti devono essere informate di sospendere la terapia con Acido Ibandronico Mylan e di rivolgersi al medico qualora presentassero disfagia, odinofagia, dolore retrosternale o comparsa o peggioramento di dispepsia.

Pur non essendo stato osservato alcun aumento del rischio nell'ambito di studi clinici controllati, nel periodo successivo alla commercializzazione vi sono state segnalazioni di ulcere gastriche e duodenali associate all'uso orale di bisfosfonati, alcune gravi e con complicazioni.

Dato che i farmaci anti-infiammatori non steroidei e i bisfosfonati sono entrambi associati alla comparsa di irritazione gastrointestinale, si deve usare cautela durante la somministrazione contemporanea.

Osteonecrosi della mandibola

L'osteonecrosi della mandibola (*Osteonecrosis of the jaw, ONJ*) è stata riportata come evento molto raro negli studi clinici e nel periodo post-marketing in pazienti in trattamento con acido ibandronico per l'osteoporosi (vedere paragrafo 4.8).

L'inizio del trattamento o di un nuovo ciclo di trattamento deve essere rimandato in pazienti con lesioni aperte non rimarginate dei tessuti molli del cavo orale.

Prima di iniziare il trattamento con Acido Ibandronico Mylan in pazienti con fattori di rischio concomitanti, si raccomanda un esame odontoiatrico con le appropriate procedure odontoiatriche preventive ed una valutazione del beneficio-rischio individuale.

Durante la valutazione del rischio individuale di sviluppare ONJ devono essere considerati i seguenti fattori di rischio:

- Potenza del medicinale che inibisce il riassorbimento osseo (rischio più alto per prodotti con maggiore potenza), via di somministrazione (rischio più alto per somministrazioni parenterali) e dose cumulativa della terapia di riassorbimento osseo.
- Cancro, co-morbidity (es.: anemia, coagulopatie, infezioni), fumo
- Terapie concomitanti: corticosteroidi, chemioterapia, inibitori dell'angiogenesi, radioterapia al collo e alla testa
- Scarsa igiene orale, malattia parodontale, protesi con scarsa aderenza, anamnesi di patologie dentali, procedure dentistiche invasive (es. estrazioni dentali)

Tutti i pazienti devono essere incoraggiati a mantenere una buona igiene orale, a sottoporsi a controlli dentari di routine e a segnalare immediatamente qualsiasi sintomo orale come mobilità dentale, dolore, gonfiore o mancata rimarginazione di piaghe, oppure secrezione durante il trattamento con Acido ibandronico Mylan. Nel corso del trattamento, procedure dentarie invasive devono essere eseguite solo dopo un'attenta considerazione ed evitate in stretta prossimità della somministrazione di acido ibandronico.

Il programma di gestione dei pazienti che sviluppano osteonecrosi della mandibola deve essere stabilito in stretta collaborazione tra il medico curante e un dentista o un chirurgo del cavo orale competente in osteonecrosi della mandibola. Si deve prendere in considerazione l'interruzione temporanea del trattamento con Acido Ibandronico mylan fino a quando la condizione si risolve e i fattori di rischio concomitanti sono mitigati ove possibile.

Osteonecrosi del canale uditivo esterno

È stata riferita osteonecrosi del canale uditivo esterno in concomitanza con l'uso di bifosfonati, prevalentemente in associazione a terapie a 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 assumono trattati con bifosfonati che presentano sintomi a carico dell'orecchio, tra cui infezioni croniche dell'orecchio.

Fratture atipiche del femore

Sono state riportate fratture femorali sottotrocanteriche e della diafisi atipiche con terapie di bifosfonati, principalmente in pazienti sottoposti a trattamento a lungo termine dell'osteoporosi. Queste fratture trasverse o leggermente oblique possono verificarsi su tutta la lunghezza del femore da appena sotto il trocantere inferiore ad appena sopra la svasatura sovracondiloidea. Tali fratture si verificano a seguito di traumi minimi o senza trauma ed alcuni pazienti accusano dolori alla coscia o all'inguine, spesso associati a caratteristiche simili alle fratture da stress, settimane o mesi prima che si presentino come una frattura femorale completa. Le fratture sono spesso bilaterali; pertanto nei pazienti trattati con bisfosfonati che hanno subito una frattura della diafisi del femore deve essere esaminato il femore controlaterale. È stata anche segnalata una guarigione limitata di queste fratture. È consigliabile l'interruzione della terapia con bisfosfonati nei pazienti in cui si sospetti una frattura femorale atipica, in attesa della valutazione del paziente, sulla base di una stima individuale del rapporto beneficio/rischio.

Durante il trattamento con bisfosfonati le pazienti devono essere informate di comunicare qualsiasi dolore alla coscia, all'anca o all'inguine ed ogni paziente che presenta tali sintomi deve essere valutata per una frattura incompleta al femore.

Compromissione della funzione renale

In conseguenza della limitata esperienza clinica, l'acido ibandronico non è raccomandato per pazienti con una clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min. (vedi paragrafo 5.2).

Intolleranza al lattosio

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazione medicinale-cibo

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

Interazione con altri medicinali

Le interazioni metaboliche non sono considerate probabili, 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). L'acido ibandronico è eliminato solamente con l'escrezione renale e non è sottoposto ad alcuna biotrasformazione.

Integratori di calcio, antiacidi ed alcuni medicinali orali contenenti cationi polivalenti

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

Acido acetilsalicilico e FANS

Poiché l'acido acetilsalicilico, i farmaci antinfiammatori steroidei (FANS) e i bifosfonati sono associati ad irritazione gastrointestinale, si deve usare cautela durante la somministrazione concomitante (vedere paragrafo 4.4).

Bloccanti dei recettori H₂ e inibitori della pompa protonica

Delle oltre 1500 pazienti arruolate nello studio BM 16549, che metteva a confronto un regime posologico mensile con uno giornaliero di acido ibandronico, il 14% e il 18% assumeva bloccanti dei recettori H₂ 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 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 postmenopausa, la somministrazione di 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 Mylan viene somministrato in concomitanza con H₂-antagonisti o altre sostanze attive che aumentano il pH gastrico.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Acido Ibandronico Mylan deve essere utilizzato solo dalle donne in post-menopausa e non deve essere assunto dalle donne in età fertile.

Non vi sono dati adeguati sull'uso di acido ibandronico nelle donne in stato di gravidanza. Gli studi effettuati sui ratti hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Non si conoscono i potenziali rischi per gli esseri umani.

Acido Ibandronico Mylan non deve essere usato durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se l'acido ibandronico viene escreto nel latte materno. Studi condotti su ratti femmine che allattavano hanno mostrato bassi livelli di acido ibandronico nel latte materno dopo somministrazione endovenosa.

Acido Ibandronico Mylan non deve essere usato durante l'allattamento 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 l'acido ibandronico non abbia nessuna o abbia un'influenza trascurabile sulla capacità di guidare e azionare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse segnalate più gravi sono reazione anafilattica/shock, fratture atipiche del femore, osteonecrosi mandibolare, irritazione gastrointestinale ed infiammazione oculare (vedere paragrafo "Descrizione delle reazioni avverse selezionate" e paragrafo 4.4).

Le reazioni avverse riportate più frequentemente sono state artralgia e sintomi simil-influenzali. Questi sintomi si manifestano di norma alla somministrazione della prima dose, sono in genere di breve durata, di lieve o moderata intensità, e di solito si risolvono proseguendo il trattamento senza dover ricorrere a misure correttive (vedere paragrafo "Malattia simil-influenzale").

Elenco tabellare delle reazioni avverse

La tabella 1 presenta un elenco completo delle reazioni avverse note. La sicurezza del trattamento orale con 2,5 mg di acido ibandronico al giorno è stata valutata su 1251 pazienti trattate nel corso di 4 studi clinici controllati verso placebo; la grande maggioranza di queste pazienti proveniva dallo studio principale sulle fratture di tre anni (MF 4411)

In uno studio di due anni su donne in post-menopausa affette da osteoporosi (BM 16549) la sicurezza complessiva di 150 mg di acido ibandronico 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 riportato una reazione avversa al farmaco è stata del 22,7% e 25,0% con la somministrazione di 150 mg di acido ibandronico una volta al mese dopo uno e due anni, rispettivamente. Nella maggior parte dei casi non è stato necessario sospendere il 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 ($\geq 1/100$ 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

Tabella 1: Reazioni avverse al farmaco verificatesi in donne in postmenopausa trattate con 150 mg al mese o 2,5 mg al giorno di acido ibandronico negli studi di fase III BM16549 e MF4411 e nell'esperienza post-marketing.

Classificazione Sistemica Organica	Comune	Non comune	Rara	Molto rara
Disturbi del sistema immunitario		Esacerbazione dell'asma	Reazioni di ipersensibilità	Reazione anafilattica/shock *†
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Capogiri		
Patologie dell'occhio			Infiammazione oculare*†	
Patologie gastrointestinali*	Esofagite, Gastrite, Riflusso gastroesofageo, Dispepsia, Diarrea, Dolori addominali, Nausea	Esofagiti incluse ulcera esofagea o stenosi e disfagia, Vomito, Flatulenza	Duodenite	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea		Angioedema, Edema facciale, Orticaria	Sindrome di Steven Johnson †, Eritema multiforme †, Dermatite

Classificazione Sistemica Organica	Comune	Non comune	Rara	Molto rara
				bollosa
Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e delle ossa	Artralgia, Mialgia, Dolori muscoloscheletrici, Crampi muscolari, Rigidità muscoloscheletrica	Dolore alla schiena	Fratture femorali sottotrocateriche e della diafisi atipiche	Osteonecrosi mandibolare**† Osteonecrosi del canale uditivo esterno (reazione avversa per la classe dei bifosfonati)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Malattia simil-influenzale*	Affaticamento		

*vedi ulteriori informazioni riportate di seguito

†identificata nell'esperienza post-marketing

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Reazioni avverse gastrointestinali

Pazienti con storia pregressa di malattie gastrointestinali inclusi pazienti con ulcera peptica senza recenti sanguinamenti od ospedalizzazioni, e pazienti con dispepsia o reflusso controllato da medicazioni sono stati inclusi nello studio sul trattamento mensile. Per questi pazienti non c'è stata differenza nell'incidenza di eventi avversi nel tratto gastrointestinale superiore con il regime mensile da 150 mg rispetto al regime giornaliero da 2,5 mg.

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

Sono stati segnalati casi di osteonecrosi della mandibola, prevalentemente in pazienti affetti da cancro trattati con medicinali che inibiscono il riassorbimento osseo, come acido ibandronico (vedere paragrafo 4.4). Sono stati segnalati casi di osteonecrosi della mandibola nell'esperienza post-marketing con acido ibandronico.

Infiemmazione oculare

Casi di infiammazione oculare come uveiti, episcleriti e scleriti sono stati segnalati in pazienti trattati con acido ibandronico. In alcuni casi questi eventi non si sono risolti fino a quando è stato interrotto il trattamento con acido ibandronico.

Reazione anafilattica/shock

Sono stati segnalati casi di reazione anafilattica/shock, inclusi eventi fatali, in pazienti trattati con acido ibandronico per via endovenosa.

Segnalazione di sospetta reazione avversa

È importante la segnalazione di sospette reazioni avverse dopo che il medicinale è stato autorizzato. In questo modo è possibile tenere continuamente monitorato il rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta attraverso il sistema di segnalazione nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa".

4.9 Sovradosaggio

Non si hanno a disposizione informazioni specifiche sul trattamento del sovradosaggio con acido ibandronico.

Comunque, sulla base delle conoscenze di questa classe di medicinali, il sovradosaggio orale può determinare reazioni avverse del tratto gastrointestinale superiore (quali disturbi allo stomaco, dispepsia, esofagite, gastrite o ulcera) o ipocalcemia. Latte o antiacidi devono essere somministrati per legare l'acido ibandronico e ogni reazione avversa deve essere trattata sintomaticamente. A causa del rischio di irritazione esofagea, non indurre il vomito e tenere il paziente rigorosamente con il busto eretto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Prodotti medicinali per il trattamento delle malattie delle ossa, bisfosfonati
Codice ATC: M05BA06

Meccanismo di 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 di ricambio osseo verso i valori premenopausali nelle pazienti postmenopausali.

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 5000 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

Fattori di rischio indipendenti, come ad esempio bassa densità minerale ossea, età, l'esistenza di fratture precedenti, anamnesi familiare di fratture, alto ricambio osseo e basso indice di massa corporea devono essere presi in considerazione in modo da identificare le donne ad elevato rischio di fratture osteoporotiche.

Acido Ibandronico 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 un anno dallo studio BM 16549	
Variazioni relative medie rispetto ai valori iniziali % [IC 95%]	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)
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 basali.

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 ≥ 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. L'acido ibandronico 2,5 mg somministrato una volta al giorno ha 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=974)	Acido ibandronico 2.5 mg al giorno (N=977)
Riduzione del rischio relativo di nuove fratture vertebrali morfometriche		62 % (40.9, 75.1)
Incidenza di nuove fratture vertebrali morfometriche	9.56 % (7.5, 11.7)	4.68 % (3.2,6.2)
Riduzione del rischio relativo di fratture vertebrali cliniche		49 % (14.03, 69.49)
Incidenza di fratture vertebrali cliniche	5.33 % (3.73, 6.92)	2.75 % (1.61, 3.89)
BMD – variazione media a 3 anni rispetto al valore iniziale - colonna lombare	1.26 % (0.8, 1.7)	6.54 % (6.1, 7.0)
BMD – variazione media a 3 anni rispetto al valore iniziale – anca in toto	-0.69 % (-1.0, -0.4)	3.36 % (3.0, 3.7)

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 (N=575)
Riduzione del rischio relativo di nuove fratture vertebrali morfometriche		59 % (34.5, 74.3)
Incidenza di nuove fratture vertebrali morfometriche	12.54 % (9.53, 15.55)	5.36 % (3.31, 7.41)
Riduzione del rischio relativo di fratture vertebrali cliniche		50 % (9.49, 71.91)
Incidenza di fratture vertebrali cliniche	6.97 % (4.67, 9.27)	3.57 % (1.89, 5.24)
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 complessiva dello studio MF4411 non è stata osservata alcuna riduzione delle fratture non-vertebrali, l'acido ibandronico somministrato giornalmente si è tuttavia dimostrato efficace in una sotto-popolazione ad alto rischio (BMD T-score < -3.0 al collo del femore), dove è stata osservata una riduzione del rischio di frattura non-vertebrale 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 acido ibandronico 2,5 mg.

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 postmenopausa 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 paragrafo 5.2)

L'acido ibandronico non è stato studiato nella popolazione pediatrica, dunque per i pazienti di questa popolazione non sono disponibili dati sull'efficacia o sulla sicurezza.

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 Acido Ibandronico Mylan 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 Mylan.

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 farmaco), e perciò vi è un basso potenziale per interazioni farmacologiche con altri prodotti medicinali 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 postmenopausa) e la parte restante è eliminata immodificata dal rene. La frazione non assorbita di acido ibandronico è eliminata immodificata 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 dalla 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 bisfosfonati. 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 postmenopausa) 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 alcuno dei sistemi di trasporto acidi o basici coinvolti nell'escrezione di altre sostanze attive.

Inoltre, l'acido ibandronico non inibisce i principali isoenzimi epatici umani del P450 e non induce il sistema del citocromo epatico P450 nel ratto.

Farmacocinetica in speciali situazioni cliniche

Sesso

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

Razza

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 compromissione della funzionalità renale

La clearance renale dell'acido ibandronico nelle pazienti che presentano vari gradi di compromissione della funzionalità renale, è correlata linearmente alla clearance della creatinina.

Non sono necessari aggiustamenti di dose per le pazienti con compromissione della funzionalità renale da lieve a moderata (clearance della creatinina uguale o superiore a 30 ml/min), come dimostrato nello studio BM 16549 nel quale la maggior parte delle pazienti presentava compromissione della funzionalità renale da lieve a moderata.

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 della funzionalità epatica (vedere paragrafo 4.2)

Non esistono dati di farmacocinetica per l'acido ibandronico in pazienti con compromissione della funzionalità 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 della dose in pazienti con compromissione della funzionalità epatica.

Popolazione anziana (vedere paragrafo 4.2)

In un'analisi multivariata, l'età non è risultata un fattore indipendente per nessuno dei parametri farmacocinetici studiati. Dato che la funzionalità renale diminuisce con l'età, questo è l'unico fattore da tenere in considerazione (vedere paragrafo relativo alla compromissione della funzionalità renale).

Popolazione pediatrica (vedere paragrafo 4.5 e paragrafo 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/carcinogenicità:

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 F₁ 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 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 della compressa:

Lattosio monoidrato
Povidone
Cellulosa microcristallina
Crospovidone
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa:

Idrossipropilcellulosa
Macrogol 3350
Macrogol 400
Titanio diossido (E171)

Inchiostro:

Gomma lacca – 47.5%
Ossido di ferro nero
Glicole propilenico

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo prodotto medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Confezioni blister OPA-Al-PVC/Al con 1, 3, 6 e 12 compresse rivestite con film.

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 prodotti farmaceutici nell'ambiente deve essere ridotto al minimo.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE PER L'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.p.A., Via Vittor Pisani 20, 20124 Milano

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

040655019 "150 mg compresse rivestite con film" 1 compressa in blister OPA-AL-PVC/AL

040655021 "150 mg compresse rivestite con film" 3 compresse in blister OPA-AL-PVC/AL

040655033 "150 mg compresse rivestite con film" 6 compresse in blister OPA-AL-PVC/AL

040655045 "150 mg compresse rivestite con film" 12 compresse in blister OPA-AL-PVC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 10 giugno 2011

Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO