

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Acido Ibandronico Accord 2 mg concentrato per soluzione per infusione  
Acido Ibandronico Accord 6 mg concentrato per soluzione per infusione

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino da 2 ml di concentrato per soluzione per infusione contiene 2 mg di acido ibandronico (come sodio monoidrato).

Un flaconcino da 6 ml di concentrato per soluzione per infusione contiene 6 mg di acido ibandronico (come sodio monoidrato).

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile).  
Soluzione limpida e incolore.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

L'acido ibandronico è indicato negli adulti per:

- 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.
- Trattamento dell'ipercalemia indotta da tumori con o senza metastasi.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

I pazienti trattati con acido ibandronico devono ricevere il foglietto illustrativo e la scheda promemoria del paziente.

La terapia con l'acido ibandronico deve essere iniziata solamente da medici esperti nel trattamento dei tumori.

#### Posologia

#### Prevenzione degli eventi scheletrici in pazienti affette da cancro alla mammella e metastasi ossee

Il dosaggio raccomandato per la prevenzione degli eventi scheletrici in pazienti affette da cancro alla mammella e metastasi ossee è di 6 mg per iniezione endovenosa somministrati ogni 3-4 settimane. La dose deve essere infusa nell'arco di almeno 15 minuti.

Un tempo di infusione inferiore (ad es. 15 minuti) deve essere utilizzato solamente in pazienti con una funzionalità renale normale o con insufficienza renale lieve. Non vi sono dati disponibili che sostengano l'utilizzo di un tempo di infusione inferiore nei pazienti con una clearance della creatinina inferiore a 50 ml/min. I medici devono consultare il paragrafo *Pazienti con insufficienza renale* di seguito per le raccomandazioni relative al dosaggio e alla somministrazione del farmaco in questa popolazione di pazienti.

#### Trattamento dell'ipercalemia indotta da tumori

Prima del trattamento con l'acido ibandronico il paziente deve essere adeguatamente reidratato con una soluzione 9 mg/ml di cloruro di sodio (0,9%). Vanno considerati sia la gravità dell'ipercalcemia sia il tipo di tumore. In generale, pazienti con metastasi osteolitiche richiedono dosi inferiori rispetto ai pazienti con ipercalcemia di tipo umorale. Nella maggior parte dei pazienti con ipercalcemia severa (calcemia corretta per i valori di albumina\*  $\geq 3$  mmol/l o  $\geq 12$  mg/dl), 4 mg costituiscono una dose singola adeguata. Nei pazienti con moderata ipercalcemia (calcemia corretta per i valori di albumina  $< 3$  mmol/l o  $< 12$  mg/dl), 2 mg costituiscono un dosaggio efficace. La più alta dose usata negli studi clinici è stata di 6 mg, ma questo dosaggio non determina un ulteriore beneficio in termini di efficacia.

\* Si noti che le concentrazioni di calcio plasmatiche corrette per i valori di albumina sono calcolate come segue:

$$\text{Calcemia [mmol/l] corretta per i valori di albumina} = \text{calcemia [mmol/l]} - [0,02 \times \text{valori di albumina (g/l)}] + 0,8$$

**Oppure**

$$\text{Calcemia [mg/dl] corretta per i valori di albumina} = \text{calcemia [mg/dl]} + 0,8 \times [4 - \text{valori di albumina (g/dl)}]$$

Per convertire i valori di calcemia corretta per i valori di albumina da mmol/l a mg/dl, moltiplicare per 4.

Nella maggior parte dei casi un'aumentata calcemia può venire riportata a valori normali entro 7 giorni. Il tempo mediano della ricaduta (reincremento della calcemia corretta per i valori di albumina a livelli superiori a 3 mmol/l) è stato di 18-19 giorni per le dosi di 2 mg e 4 mg. Per la dose di 6 mg il tempo mediano della ricaduta è stato di 26 giorni.

Un numero limitato di pazienti (50 pazienti) ha ricevuto una seconda infusione per il ripresentarsi dell'ipercalcemia. Sono possibili trattamenti ripetuti in caso di ipercalcemia ricorrente o per insufficiente efficacia.

Acido Ibandronico concentrato per soluzione per infusione deve essere somministrato come infusione endovenosa nell'arco di 2 ore.

#### Popolazioni speciali

##### *Pazienti con insufficienza epatica*

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

##### *Pazienti con insufficienza renale*

Nelle pazienti con insufficienza renale lieve ( $CL_{Cr} \geq 50$  e  $< 80$  ml/min) non è necessario alcun aggiustamento della dose. Nelle pazienti con insufficienza renale moderata ( $CL_{Cr} \geq 30$  e  $< 50$  ml/min) o insufficienza renale severa ( $CL_{Cr} < 30$  ml/min) che sono in trattamento per la prevenzione degli eventi scheletrici conseguenti a carcinoma mammario e malattia ossea metastatica, devono essere seguite le seguenti raccomandazioni per il dosaggio (vedere paragrafo 5.2):

Clearance della creatinina (ml/min)	Dosaggio	Volume di infusione <sup>1</sup> e Tempo <sup>2</sup>
$\geq 50$ $CL_{Cr} < 80$	6 mg (6 ml di concentrato per soluzione per infusione)	100 ml oltre 15 minuti
$\geq 30$ $CL_{Cr} < 50$	4 mg (4 ml di concentrato per soluzione per infusione)	500 ml oltre 1 ora
$< 30$	2 mg (2 ml di concentrato per soluzione per infusione)	500 ml oltre 1 ora

<sup>1</sup> Soluzione allo 0,9% di cloruro di sodio o soluzione al 5% di glucosio

<sup>2</sup> Somministrazione ogni 3-4 settimane

Il tempo di infusione di 15 minuti non è stato studiato in pazienti affette da tumore con una clearance della creatinina ( $CL_{Cr}$ ) inferiore a 50 ml/min.

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

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

#### *Popolazione pediatrica*

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

#### Modo di somministrazione

Per somministrazione endovenosa.

Il contenuto del flaconcino deve essere utilizzato come segue:

- prevenzione degli eventi scheletrici - aggiunto a 100 ml di soluzione isotonica di cloruro di sodio o 100 ml di soluzione di destrosio al 5% e infuso nell'arco di almeno 15 minuti. Vedere anche la sezione sopra indicata relativa a pazienti con insufficienza renale.
- Trattamento di ipercalcemia indotta da tumore - aggiunto a 500 ml di soluzione isotonica di cloruro di sodio o 500 ml di soluzione di destrosio al 5% e infuso nell'arco di 2 ore.

Solo per dose singola. La soluzione deve essere usata solo se si presenta limpida e priva di particelle. Acido Ibandronico concentrato per soluzione per infusione deve essere somministrato come infusione endovenosa.

Occorre assicurarsi di non somministrare Acido Ibandronico concentrato per soluzione per infusione per via endoarteriosa o paravenosa, poiché tale eventualità potrebbe determinare danni tissutali.

#### **4.3 Controindicazioni**

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

#### **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 l'acido ibandronico per la malattia metastatica ossea. È importante un'adeguata assunzione di calcio e vitamina D in tutti i pazienti. I pazienti devono ricevere un supplemento di calcio e/o vitamina D se l'assunzione con gli alimenti è inadeguata.

##### Reazione anafilattica/shock

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

Un adeguato supporto medico e misure di controllo devono essere prontamente disponibili quando l'iniezione di acido ibandronico viene effettuata per via endovenosa. Nel caso si verificassero reazioni anafilattiche o altre gravi reazioni di ipersensibilità/allergiche, interrompere immediatamente l'iniezione e avviare un trattamento appropriato.

##### Osteonecrosi della mandibola

L'osteonecrosi della mandibola (ONJ) è stata segnalata molto raramente in seguito all'immissione in commercio in pazienti trattati con acido ibandronico per indicazioni oncologiche (vedere paragrafo 4.8),

L'inizio del trattamento o di un nuovo ciclo di trattamento dovrebbe essere posticipato in pazienti con lesioni aperte non guarite del tessuto molle all'interno della bocca.

Si raccomanda una visita odontoiatrica con una profilassi dentale e una valutazione individuale del rapporto beneficio/rischio prima del trattamento con acido ibandronico in pazienti con concomitanti fattori di rischio.

I seguenti fattori di rischio devono essere considerati quando si valuta il rischio di un paziente di sviluppare ONJ:

- Potenza del medicinale che inibisce il riassorbimento osseo (rischio più elevato per composti altamente potenti), via di somministrazione (rischio più elevato con la somministrazione per via parenterale) e dose cumulativa della terapia del riassorbimento osseo
- Tumore, comorbidità (ad es. anemia, coagulopatie, infezione), fumo
- Terapie concomitanti: corticosteroidi, chemioterapia, inibitori dell'angiogenesi, radioterapia della regione testa-collo

Scarsa igiene orale, malattia parodontale, protesi dentarie non inserite correttamente, anamnesi di affezioni dentali, procedure odontoiatriche invasive, p.es. estrazioni dentarie

Durante il trattamento con acido ibandronico, tutti i pazienti dovrebbero essere incoraggiati a mantenere una buona igiene orale, sottoporsi a controlli odontoiatrici periodici, e segnalare immediatamente qualsiasi sintomo riscontrato a livello orale come mobilità dentale, dolore o gonfiore, oppure la mancata guarigione di piaghe o la presenza di secrezioni. Durante il trattamento, le procedure odontoiatriche invasive dovrebbero essere eseguite soltanto dopo un'attenta valutazione e devono essere evitate in prossimità della somministrazione di acido ibandronico.

Il programma di gestione dei pazienti che sviluppano ONJ dovrebbe essere definito in stretta collaborazione tra il medico curante e un dentista o un chirurgo maxillo-facciale con esperienza nel trattamento dell'ONJ. La sospensione temporanea del trattamento con acido ibandronico dovrebbe essere valutata fino alla risoluzione della malattia e, ove possibile, alla mitigazione dei fattori di rischio che hanno contribuito al suo insorgere.

#### Osteonecrosi del canale uditivo esterno

L'osteonecrosi del canale uditivo esterno è stata segnalata in concomitanza con l'uso di bifosfonati, principalmente in associazione a terapie di lungo termine. I possibili fattori di rischio dell'osteonecrosi del canale uditivo esterno includono l'uso di steroidi e la chemioterapia e/o fattori di rischio locali quali infezioni o traumi. La possibilità di osteonecrosi del canale uditivo esterno dovrebbe essere valutata nei pazienti trattati con bifosfonati che presentano sintomi a carico dell'orecchio, tra cui infezioni croniche all'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 riportata anche una limitata guarigione di queste fratture.

Nei pazienti con sospetta frattura atipica femorale si deve prendere in considerazione l'interruzione della terapia con bisfosfonati in attesa di una valutazione del paziente basata sul rapporto beneficio rischio individuale.

Durante il trattamento con bisfosfonati i pazienti devono essere informati di segnalare qualsiasi dolore alla coscia, all'anca o all'inguine e qualsiasi paziente che manifesti tali sintomi deve essere valutato per la presenza di un'incompleta frattura del femore.

#### Pazienti con insufficienza renale

Gli studi clinici non hanno dimostrato evidenze di deterioramento della funzionalità renale durante la terapia a lungo termine con l'acido ibandronico. Tuttavia, in accordo con la valutazione clinica del singolo paziente, si raccomanda che la funzionalità renale e i livelli sierici di calcio, fosfato e magnesio siano controllati nei pazienti trattati con l'acido ibandronico (vedere paragrafo 4.2).

#### Pazienti con insufficienza epatica

Poiché non sono disponibili dati clinici, non possono essere raccomandate le dosi per pazienti con insufficienza epatica severa (vedere paragrafo 4.2).

#### Pazienti con insufficienza cardiaca

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

#### Pazienti con accertata ipersensibilità ad altri bisfosfonati

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

#### Eccipienti con effetto noto

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per flaconcino, cioè è praticamente 'senza sodio'

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

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

È necessario essere prudenti quando si somministrano bisfosfonati 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 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 di maggiore gravità sono state reazione anafilattica/shock, fratture atipiche del femore, osteonecrosi della mandibola e infiammazione oculare (vedere paragrafo “Descrizione di alcune reazioni avverse” e paragrafo 4.4)

Il trattamento dell’ipercalcemia indotta da tumore è più frequentemente associato ad un aumento della temperatura corporea. Meno frequentemente, si segnala una diminuzione dei livelli sierici di calcio al di sotto dei valori di normalità (ipocalcemia). Nella maggior parte dei casi non è necessario alcun trattamento specifico e i sintomi scompaiono dopo un paio di ore/giorni.

Nella prevenzione degli eventi scheletrici in pazienti con carcinoma mammario e metastasi ossee, il trattamento è più frequentemente associato ad astenia seguita da un aumento della temperatura corporea e mal di testa.

### Elenco tabellare delle reazioni avverse

La tabella 1 elenca le reazioni avverse riportate da studi principali di fase III (trattamento dell’ipercalcemia indotta da tumore: 311 pazienti trattati con 2 mg o 4 mg di acido ibandronico; prevenzione di eventi scheletrici in pazienti con carcinoma mammario e metastasi ossee: 152 pazienti trattati con 6 mg di acido ibandronico) 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 verificatesi in pazienti trattati con acido ibandronico somministrato per via endovenosa**

<b>Classificazione per sistemi ed organi</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Raro</b>	<b>Molto raro</b>	<b>Non nota</b>
<b>Infezioni e infestazioni</b>	Infezioni	Cistite, vaginite, candidiasi orale			
<b>Tumori benigni, maligni e non specificati</b>		Neoplasia benigna della cute			
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>		Anemia, discrasia ematica			
<b>Patologie del sistema immunitario</b>				Ipersensibilità†, broncospasmo†, angioedema† reazione anafilattica / shock†**	Esacerbazione e dell’asma†
<b>Patologie endocrine</b>	Disturbi delle paratiroidi				
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	Ipocalcemia* *	Ipofosfatemia			
<b>Disturbi psichiatrici</b>		Disturbi del sonno, ansia,			

		labilità affettiva			
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Cefalea, vertigini, disgeusia (alterazione del gusto)	Disturbi cerebrovascolari, lesione delle radici nervose, amnesia, emicrania, nevralgia, ipertonia, iperestesie, parestesie periorali, parosmia			
<b>Patologie dell'occhio</b>	Cataratta		Infiammazione oculare†**		
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>		Sordità			
<b>Patologie cardiache</b>	Blocco di branca	Ischemia del miocardio, disturbi cardiovascolari, palpitazioni			
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	Faringite	Edema polmonare, stridore			
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Diarrea, vomito, dispepsia, dolore gastrointestinale, disordini dentari	Gastroenterite, gastrite, ulcerazioni del cavo orale, disfagia, cheilite			
<b>Patologie epatobiliari</b>		Colelitiasi			
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	Disturbi cutanei, ecchimosi	Eruzione cutanea, alopecia		Sindrome di Stevens-Johnson†, eritema multiforme†, dermatite bollosa†	
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	Osteoartrite, mialgia, artralgia, disturbi articolari, dolore osseo		Fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie femorali†	Osteonecrosi della mandibola†* * Osteonecrosi del canale uditivo esterno (reazione avversa alla classe dei bifosfonati)†	

<b>Patologie renali e urinarie</b>		Ritenzione urinaria, cisti renale			
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>		Dolore pelvico			
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione e</b>	Piressia, sindrome simil-influenzale* *, edemi periferici, astenia, sete	Ipotermia			
<b>Esami diagnostici</b>	Aumento delle gamma-GT, aumento della creatinina	Aumento delle fosfatasi alcaline plasmatiche, riduzione del peso corporeo			
<b>Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura</b>		Trauma, dolore al sito di iniezione			

\*\* Vedere le ulteriori informazioni sotto riportate

† Identificato nell'esperienza successiva alla commercializzazione.

#### Descrizione di alcune reazioni avverse

##### *Ipocalcemia*

Una diminuzione dell'escrezione renale del calcio può essere accompagnata da una riduzione dei livelli sierici del fosfato che, comunque, non richiede interventi terapeutici. I livelli sierici di calcio possono scendere a valori di ipocalcemia.

##### *Malattia simil-influenzale*

Si è verificata una malattia simil-influenzale con febbre, brividi, dolori ossei e/o muscolari. Nella maggior parte dei casi non è stato necessario alcun trattamento specifico e i sintomi sono scomparsi dopo un paio di ore/giorni.

##### *Osteonecrosi della mandibola*

Casi di osteonecrosi della mandibola sono stati segnalati principalmente in pazienti con tumore trattati con medicinali che inibiscono il riassorbimento osseo, quali l'acido ibandronico (vedere paragrafo 4.4.). Casi di ONJ si sono manifestati successivamente all'immissione in commercio dell'acido ibandronico.

##### *Infiammazione oculare*

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

##### *Reazione anafilattica/shock*

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

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

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del

medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

#### 4.9 Sovradosaggio

Fino ad ora non si è venuti a conoscenza di casi di intossicazione acuta con Acido Ibandronico concentrato per soluzione per infusione. Poiché, durante gli studi preclinici, effettuati con dosaggi elevati, sia i reni che il fegato sono risultati essere organi bersaglio per la tossicità, devono essere controllate la funzionalità renale e quella epatica. L'ipocalcemia rilevante dal punto di vista clinico deve venire corretta tramite la somministrazione endovenosa di gluconato di calcio.

### 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

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'appropriata 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 nel trattamento dell'ipercalcemia indotta da tumori

Studi clinici condotti sull'ipercalcemia da neoplasie hanno dimostrato che l'effetto inibitore dell'acido ibandronico nei confronti dell'osteolisi indotta da tumori e specificatamente nell'ipercalcemia indotta da tumori è caratterizzato da una diminuzione dei livelli sierici e dell'escrezione urinaria del calcio.

Durante gli studi clinici, nell'intervallo di dosaggi raccomandati per il trattamento, sono state osservate, in pazienti con un valore basale di calcemia corretta per i valori di albumina  $\geq 3,0$  mmol/l, dopo adeguata reidratazione, le seguenti percentuali di risposta con i rispettivi intervalli di confidenza.

Dose di acido ibandronico	% di pazienti con risposta	Intervallo di confidenza 90%
2 mg	54	44-63
4 mg	76	62-86

6 mg	78	64-88
------	----	-------

Per questi pazienti e a queste dosi, il tempo mediano per raggiungere la normocalcemia è stato di 4-7 giorni. Il tempo medio della ricaduta (reincremento della calcemia sierica corretta per i valori di albumina a livelli superiori a 3,0 mmol/l) è stato di 18-26 giorni.

Studi clinici nella prevenzione degli eventi scheletrici in pazienti affette da cancro alla mammella e metastasi ossee

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 6 mg somministrato per via endovenosa è stata valutata in uno studio di fase III randomizzato e controllato 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 (158 pazienti) o Acido Ibandronico 6 mg (154 pazienti). I risultati di questo studio sono riassunti più sotto.

*Endpoint principali di efficacia*

L'endpoint principale dello studio 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. I dati ottenuti da questo studio hanno dimostrato un vantaggio significativo per Acido Ibandronico 6 mg per via endovenosa rispetto a placebo nella riduzione degli SRE misurati con il SMPR aggiustato per il tempo ( $p=0,004$ ). Anche il numero di SRE è stato significativamente ridotto dal trattamento con Acido Ibandronico 6 mg e vi è stata una riduzione del 40% del rischio di un SRE rispetto a placebo (rischio relativo 0,6;  $p=0,003$ ). 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=158	Acido Ibandronico 6 mg n=154	valore di p
SMPR (per paziente-anno)	1,48	1,19	$p=0,004$
Numero di eventi (per paziente)	3,64	2,65	$p=0,025$
Rischio relativo SRE	-	0,60	$p=0,003$

*Endpoint secondari di efficacia*

È stato dimostrato un miglioramento statisticamente significativo nel punteggio del dolore osseo per Acido Ibandronico 6 mg per via endovenosa 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. Il deterioramento della qualità della vita è stato

significativamente inferiore nei pazienti trattati con l'acido ibandronico rispetto al placebo. Un riassunto di questi 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=158	Acido Ibandronico 6 mg n=154	valore di p
Dolore osseo*	0,21	-0,28	p<0,001
Utilizzo di analgesici*	0,90	0,51	p=0,083
Qualità della vita*	-45,4	-10,3	p=0,004

\* Media della variazione dal basale all'ultima valutazione.

I pazienti trattati con l'acido ibandronico hanno presentato una marcata riduzione dei markers urinari di riassorbimento osseo (piridinolina e deossipiridinolina) che è risultata statisticamente significativa rispetto a placebo.

La sicurezza dell'acido ibandronico infuso nell'arco di tempo di 1 ora o di 15 minuti è stata confrontata in uno studio con 130 pazienti affette da carcinoma mammario metastatico. Non è stata osservata nessuna differenza negli indicatori della funzionalità renale. Il profilo globale delle reazioni avverse di acido ibandronico dopo un tempo di infusione di 15 minuti è risultato essere in accordo con il profilo di sicurezza conosciuto con tempi di infusione più lunghi e nessun nuovo problema di sicurezza è stato identificato relativamente all'utilizzo di un tempo di infusione di 15 minuti.

Il tempo di infusione di 15 minuti non è stato studiato in pazienti affette da tumore con una clearance della creatinina inferiore a 50 ml/min.

#### *Popolazione pediatrica*

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

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Dopo un'infusione di 2 ore di 2, 4 e 6 mg di acido ibandronico, i parametri farmacocinetici sono risultati proporzionali alla dose.

#### *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*

L'intervallo nelle emivite apparenti osservate è ampio e dipende 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. Non è stato osservato alcun accumulo sistemico quando l'acido ibandronico è stato somministrato per via endovenosa una volta ogni 4 settimane per 48 settimane a pazienti affetti da malattia metastatica ossea.

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.

##### *Pazienti affetti da insufficienza renale*

L'esposizione ad acido ibandronico in pazienti affette da insufficienza renale di vari gradi presenta una relazione con la clearance della creatinina (CLCr). In soggetti con insufficienza renale severa (CLCr media stimata = 21,2 ml/min), l'AUC<sub>0-24h</sub> media aggiustata per la dose è aumentata del 110% rispetto ai volontari sani. Nello studio di farmacologia clinica WP18551, dopo somministrazione endovenosa di una dose singola di 6 mg (tempo di infusione di 15 minuti), l'AUC<sub>0-24</sub> media è aumentata del 14% e dell'86%, rispettivamente, in soggetti affetti da insufficienza renale lieve (CLCr media stimata=68,1 ml/min) e moderata (CLCr media stimata=41,2 ml/min) in confronto a quella di volontari sani (CLCr media stimata=120 ml/min). La C<sub>max</sub> media non è aumentata nelle pazienti affette da insufficienza renale lieve ed è aumentata del 12% in quelle con insufficienza renale moderata. Nelle pazienti con insufficienza renale lieve (CLCr  $\geq$ 50 e  $<$ 80 ml/min) non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio. Nelle pazienti con insufficienza renale moderata (CLCr  $\geq$ 30 e  $<$ 50 ml/min) o insufficienza renale severa (CLCr  $<$ 30 ml/min) che sono in trattamento per la prevenzione degli eventi scheletrici conseguenti a carcinoma mammario e malattia ossea metastatica, si raccomanda un aggiustamento del dosaggio (vedere paragrafo 4.2).

##### *Pazienti affetti da insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.2)*

Non vi sono dati di farmacocinetica per l'acido ibandronico in pazienti affetti da insufficienza epatica. Il fegato non ha un ruolo rilevante nella clearance dell'acido ibandronico, dato che non è metabolizzato ma eliminato tramite escrezione renale e con la captazione da parte dell'osso. Non sono perciò necessari aggiustamenti di dose nei pazienti affetti da insufficienza epatica. Inoltre, dato che il legame alle proteine plasmatiche dell'acido ibandronico è approssimativamente dell'87% a concentrazioni terapeutiche, è improbabile che l'ipoproteinemia dell'insufficienza epatica severa 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 paragrafo 4.2 e paragrafo 5.1)*

Non vi sono dati sull'utilizzo dell'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. Negli studi di riproduzione condotti nei ratti utilizzando la somministrazione orale, gli effetti sulla fertilità consistevano in una aumentata perdita di preimpianto alla dose di 1 mg/kg/die o superiore. Negli studi di riproduzione condotti nei ratti utilizzando la somministrazione endovenosa, l'acido ibandronico ha diminuito la conta degli spermatozoi alle dosi di 0,3 e 1 mg/kg/die e ha ridotto la fertilità nei maschi alla dose di 1 mg/kg/die e nelle femmine alla dose di 1,2 mg/kg/die. Gli effetti avversi dell'acido ibandronico negli studi di tossicità riproduttiva condotti sul ratto sono stati quelli attesi per questa classe di medicinali (bifosfonati). Essi comprendono un ridotto numero di siti d'impianto, interferenza con il parto naturale (distocia), un aumento delle modificazioni viscerali (sindrome nefro-pelvico-ureterale) e anomalie dentarie nella prole F1 dei ratti.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

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

### **6.2 Incompatibilità**

Onde evitare eventuali incompatibilità, Acido Ibandronico concentrato per soluzione per infusione deve venire diluito esclusivamente in soluzione isotonica di cloruro di sodio o in soluzione di glucosio al 5%.

Acido Ibandronico concentrato per soluzione per infusione non deve essere miscelato con soluzioni contenenti calcio.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

Dopo la diluizione:

La stabilità chimica e fisica durante l'uso dopo la diluizione in una soluzione di 9 mg/ml (0,9%) di cloruro di sodio o soluzione al 5% di glucosio è stata dimostrata per 36 ore a 25°C e da 2°C a 8°C.

Da un punto di vista microbiologico, la soluzione per infusione deve essere usata immediatamente. Se non viene usata immediatamente, il periodo e le condizioni di conservazione durante l'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e non devono normalmente superare le 24 ore a temperatura compresa tra 2°C e 8°C, a meno che la diluizione sia avvenuta in condizioni di asepsi controllate e validate.

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

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare per la conservazione. Per le condizioni di conservazione del medicinale diluito, vedere paragrafo 6.3.

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

Flaconcino da 6 ml, in vetro (tipo I) con tappo in gomma etilene tetrafluoroetilene e sigilli in alluminio con capsula lavanda rimovibile. È fornito in confezioni contenenti 1 flaconcino con 2 ml di concentrato.

Flaconcino da 6 ml, in vetro (tipo I) con tappo in gomma etilene tetrafluoroetilene e sigilli in alluminio con capsula rosa rimovibile. È fornito in confezioni contenenti 1, 5 o 10 flaconcini con 6 ml di concentrato.

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.

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

Accord Healthcare Limited  
Sage House  
319, Pinner Road  
North Harrow  
Middlesex HA1 4HF  
Regno Unito

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

EU/1/12/798/001

EU/1/12/798/002

EU/1/12/798/003

EU/1/12/798/004

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 19- novembre-2012

Data dell'ultimo rinnovo:

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

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

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Acido Ibandronico Accord 3 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una siringa preriempita da 3 ml di soluzione contiene 3 mg di acido ibandronico (come sodio monoidrato).

Ogni ml di soluzione contiene 1 mg di acido ibandronico.

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniezione).

Soluzione limpida e incolore.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

I pazienti trattati con acido ibandronico devono ricevere il foglietto illustrativo e la scheda promemoria del paziente.

#### Posologia

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

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

In caso di dimenticanza di una somministrazione, effettuare l'iniezione appena possibile.

Successivamente, programmare le iniezioni ad intervalli di 3 mesi dalla data dell'ultima iniezione.

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

#### Popolazioni particolari

##### *Pazienti con insufficienza renale*

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

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

#### *Pazienti con insufficienza epatica*

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

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

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

#### *Popolazione pediatrica*

Non vi è un uso indicato dell'acido ibandronico nei bambini sotto i 18 anni e l'acido ibandronico non è stato studiato in questa popolazione (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

#### Modo di somministrazione:

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

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

### **4.3 Controindicazioni**

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

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Fallimenti della somministrazione

Fare attenzione a non somministrare acido ibandronico per iniezione intrarteriosa o paravenosa, poiché ciò potrebbe provocare danni tissutali.

#### Ipocalcemia

Come altri bisfosfonati somministrati per via endovenosa, l'acido ibandronico può provocare una riduzione transitoria dei valori della calcemia.

Un'esistente ipocalcemia deve essere corretta prima di iniziare la terapia con acido ibandronico iniettabile. Anche altri disturbi del metabolismo osseo e minerale devono essere trattati efficacemente prima di iniziare la terapia iniettiva con acido ibandronico.

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

#### Reazione anafilattica/shock

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

Un adeguato supporto medico e misure di controllo devono essere prontamente disponibili quando l'iniezione di acido ibandronico viene effettuata per via endovenosa. Nel caso si verificassero reazioni anafilattiche o altre gravi reazioni di ipersensibilità/allergiche, interrompere immediatamente l'iniezione e avviare un trattamento appropriato.

#### Insufficienza renale

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

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

#### Pazienti con insufficienza cardiaca

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

### Osteonecrosi della mandibola

L'osteonecrosi della mandibola (ONJ) è stata segnalata molto raramente in seguito all'immissione in commercio in pazienti trattati con l'acido ibandronico per l'osteoporosi (vedere paragrafo 4.8)..

L'inizio del trattamento o di un nuovo ciclo di trattamento dovrebbe essere posticipato in pazienti con lesioni aperte non guarite del tessuto molle all'interno della bocca.

Si raccomanda una visita odontoiatrica con una profilassi dentale e una valutazione individuale del rapporto beneficio/rischio prima del trattamento con acido ibandronico in pazienti con concomitanti fattori di rischio.

I seguenti fattori di rischio devono essere considerati quando si valuta il rischio di un paziente di sviluppare ONJ:

- Potenza del medicinale che inibisce il riassorbimento osseo (rischio più elevato per composti altamente potenti), via di somministrazione (rischio più elevato con la somministrazione per via parenterale) e dose cumulativa della terapia del riassorbimento osseo
- Tumore, comorbidità (ad es. anemia, coagulopatie, infezione), fumo
- Terapie concomitanti: corticosteroidi, chemioterapia, inibitori dell'angiogenesi, radioterapia della regione testa-collo
- Scarsa igiene orale, malattia parodontale, protesi dentarie non inserite correttamente, anamnesi di affezioni dentali, procedure odontoiatriche invasive, p.es. estrazioni dentarie

Durante il trattamento con acido ibandronico, tutti i pazienti dovrebbero essere incoraggiati a mantenere una buona igiene orale, sottoporsi a controlli odontoiatrici periodici, e segnalare immediatamente qualsiasi sintomo riscontrato a livello orale come mobilità dentale, dolore o gonfiore, oppure la mancata guarigione di piaghe o la presenza di secrezioni. Durante il trattamento, le procedure odontoiatriche invasive dovrebbero essere eseguite soltanto dopo un'attenta valutazione e devono essere evitate in prossimità della somministrazione di acido ibandronico.

Il programma di gestione dei pazienti che sviluppano ONJ dovrebbe essere definito in stretta collaborazione tra il medico curante e un dentista o un chirurgo maxillo-facciale con esperienza nel trattamento dell'ONJ. La sospensione temporanea del trattamento con acido ibandronico dovrebbe essere valutata fino alla risoluzione della malattia e, ove possibile, alla mitigazione dei fattori di rischio scatenanti.

### Osteonecrosi del canale uditivo esterno

L'osteonecrosi del canale uditivo esterno è stata segnalata in concomitanza con l'uso di bifosfonati, principalmente in associazione a terapie di lungo termine. I possibili fattori di rischio dell'osteonecrosi del canale uditivo esterno includono l'uso di steroidi e la chemioterapia e/o fattori di rischio locali quali infezioni o traumi. La possibilità di osteonecrosi del canale uditivo esterno dovrebbe essere valutata nei pazienti trattati con bifosfonati che presentano sintomi a carico dell'orecchio, tra cui infezioni croniche all'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 riportata anche una limitata guarigione di queste fratture. Nei pazienti con sospetta frattura atipica femorale si deve prendere in considerazione l'interruzione della terapia con bisfosfonati in attesa di una valutazione del paziente basata sul rapporto beneficio rischio individuale.

Durante il trattamento con bisfosfonati i pazienti devono essere informati di segnalare qualsiasi dolore alla coscia, all'anca o all'inguine e qualsiasi paziente che manifesti tali sintomi deve essere valutato per la presenza di una frattura incompleta del femore.

Eccipienti con effetti noti

Acido ibandronico iniettabile è essenzialmente privo di sodio.

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

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

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

##### Gravidanza

L'acido ibandronico 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 per valutare l'utilizzo di acido ibandronico in donne in gravidanza. Gli studi condotti nei ratti hanno dimostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il potenziale rischio per gli esseri umani non è noto. L'acido ibandronico non deve essere utilizzato durante la gravidanza.

##### Allattamento

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

##### Fertilità

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

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

Sulla base del profilo farmacodinamico e farmacocinetico e delle segnalazioni di reazioni avverse, si può prevedere che l'acido ibandronico non alteri o alteri in modo trascurabile la capacità di guidare o di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

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

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

##### Tabella 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, la cui maggior parte dei pazienti proveniva dallo studio principale sulle fratture della durata di tre anni (MF4411).

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

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

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

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Raro</b>	<b>Molto raro</b>
Disturbi del sistema immunitario		Esacerbazione dell'asma	Reazioni di ipersensibilità	Reazione anafilattica / shock*†
Patologie del sistema nervoso	Cefalea			
Patologie dell'occhio			Infiammazione oculare*†	
Patologie vascolari		Flebiti/tromboflebiti		
Patologie gastrointestinali	Gastrite, dispepsia, diarrea, dolore addominale, nausea, costipazione			
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Rash		Angioedema, edema del volto, orticaria	Sindrome di Stevens-Johnson †, Eritema Multiforme†, Dermatite bollosa†
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia, mialgia, dolore muscoloscheletrico, lombalgia	Dolore alle ossa	Fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore†	Osteonecrosi della mandibola*† Osteonecrosi del canale uditivo esterno (reazione avversa alla classe dei bifosfonati)†
Patologie	Malattia simil-	Reazioni nella sede		

sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	influenzale*, affaticamento	di iniezione, astenia		
--	-----------------------------	-----------------------	--	--

\* Per ulteriori informazioni si veda sotto.

† Identificate durante l'esperienza successiva alla commercializzazione.

#### Descrizione di alcune reazioni avverse

##### Malattia simil-influenzale

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

##### Osteonecrosi della mandibola

Casi di osteonecrosi della mandibola sono stati segnalati principalmente in pazienti oncologici trattati con medicinali che inibiscono il riassorbimento osseo, quali l'acido ibandronico (vedere paragrafo 4.4.). Casi di ONJ si sono manifestati successivamente all'immissione in commercio dell'acido ibandronico.

##### Infiammazione oculare

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

##### Reazione anafilattica/shock

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

##### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

## **4.9 Sovradosaggio**

Non si hanno a disposizione informazioni specifiche sul trattamento di un sovradosaggio con acido ibandronico iniettabile.

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

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

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

#### Meccanismo d'azione

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

#### Effetti farmacodinamici

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

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

La somministrazione a lungo termine, sia giornaliera che intermittente (con prolungati intervalli tra una somministrazione e l'altra), nei ratti, cani e scimmie è stata associata con la formazione di osso nuovo di qualità normale e di resistenza meccanica conservata o aumentata, anche con dosi nell'intervallo di tossicità. Nell'uomo l'efficacia dell'acido ibandronico sia per somministrazione giornaliera che intermittente con un intervallo di 9-10 settimane tra una dose e l'altra è stata confermata in uno studio clinico (MF4411) nel quale l'acido ibandronico ha dimostrato la sua efficacia antifratturativa.

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

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

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

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

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

#### Efficacia clinica

I fattori di rischio indipendenti come, ad esempio, una bassa 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 iniettabile 3 mg ogni 3 mesi

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

L'iniezione endovenosa di acido ibandronico 3 mg, somministrata ogni 3 mesi, ha dimostrato di essere efficace almeno quanto 2,5 mg di acido ibandronico orale al giorno in uno studio della durata di 2 anni, randomizzato, in doppio cieco, multicentrico, di non inferiorità (BM16550), condotto su donne in post-menopausa (1.386 donne di età compresa tra 55 e 80 anni) con osteoporosi (T-score della BMD della colonna vertebrale lombare inferiore a -2,5 DS al basale). Ciò è stato dimostrato sia dall'analisi primaria ad un anno che dall'analisi di conferma a due anni (Tabella 2).

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

Tabella 2: Variazioni medie relative rispetto al basale della BMD della colonna vertebrale lombare, dell'anca in toto, del collo del femore e del trocantere dopo un anno (analisi primaria) e due anni di trattamento (popolazione per protocollo) nello studio BM16550.

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

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

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

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

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

### Marcatori biochimici del turnover osseo

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

Sulla base dei risultati dello studio BM16550, si prevede che l'iniezione endovenosa di acido ibandronico 3 mg ogni 3 mesi sia efficace almeno quanto il regime orale da 2,5 mg di acido ibandronico al giorno nella prevenzione delle fratture.

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

Nello studio iniziale sulle fratture della durata di tre anni, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo (MF4411), è stata dimostrata una riduzione statisticamente significativa e clinicamente rilevante nell'incidenza di nuove fratture vertebrali dal punto di vista radiologico, morfometrico e clinico (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 vertebrale 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 antifratturativo è risultato costante per tutta la durata dello studio. Non sono emerse indicazioni di una riduzione dell'effetto nel tempo.

Anche l'incidenza di fratture vertebrali cliniche è stata ridotta significativamente del 49% dopo 3 anni ( $p=0,011$ ). 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 MF4411 (% , 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 nuove fratture vertebrali cliniche	5,33% (3,73-6,92)	2,75% (1,61-3,89)
BMD – variazione media a 3 anni rispetto al basale - colonna vertebrale lombare	1,26% (0,8-1,7)	6,54% (6,1-7,0)
BMD – variazione media a 3 anni rispetto al basale - 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 al basale presentavano un T-score della BMD della colonna vertebrale lombare inferiore a -2,5 (Tabella 4). 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 MF4411 (% , IC 95%) nelle pazienti che al basale hanno presentato un T-score della BMD della colonna vertebrale 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 basale - colonna vertebrale lombare	1,13% (0,6-1,7)	7,01% (6,5-7,6)
BMD – variazione media a 3 anni rispetto al basale - anca in toto	-0,70% (-1,1 - -0,2)	3,59% (3,1-4,1)

Nella popolazione generale dello studio MF4411 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 orale giornaliero con 2,5 mg di acido ibandronico in compresse 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 vertebrale lombare in confronto a placebo è risultato del 5,3% e del 6,5% rispetto al valore basale. Gli aumenti a livello dell'anca rispetto al basale 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 CTX urinario e l'osteocalcina sierica) hanno mostrato l'atteso quadro di soppressione ai livelli pre-menopausali e hanno raggiunto un massimo di soppressione in un periodo di 3-6 mesi dall'inizio dell'assunzione giornaliera di 2,5 mg di acido ibandronico.

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.

Popolazione pediatrica (vedere paragrafi 4.2 e 5.2)

L'acido ibandronico 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.

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

### Assorbimento

Non pertinente.

### Distribuzione

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

#### Biotrasformazione

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

#### Eliminazione

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

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

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

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

#### Farmacocinetica in speciali situazioni cliniche

##### *Sesso*

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

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

##### *Pazienti con insufficienza renale*

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

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

I soggetti affetti da insufficienza renale grave (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min) che assumevano una dose giornaliera orale di acido ibandronico di 10 mg per 21 giorni, hanno presentato concentrazioni plasmatiche 2 - 3 volte superiori rispetto ai soggetti con funzionalità renale normale e la clearance totale dell'acido ibandronico è stata di 44 ml/min. Dopo somministrazione endovenosa di 0,5 mg di acido ibandronico, 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, l'uso dell'acido ibandronico non è raccomandato nelle pazienti con insufficienza renale grave (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Nella nefropatia terminale, la farmacocinetica dell'acido ibandronico è stata valutata solo in un numero limitato di pazienti in emodialisi, per cui la farmacocinetica dell'acido ibandronico nei soggetti non sottoposti a emodialisi non è nota. A causa della limitatezza dei dati disponibili, l'acido ibandronico non deve essere utilizzato nelle pazienti con nefropatia terminale.

*Pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.2)*

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

*Popolazione anziana (vedere paragrafo 4.2)*

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

*Popolazione pediatrica (vedere paragrafo 4.2 e 5.1)*

Non esistono dati sull'uso dell'acido ibandronico nei pazienti di età inferiore a 18 anni.

### **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 deprime per una scarsa rilevanza clinica di tale osservazione.

*Mutagenicità/Cancerogenicità*

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

*Tossicità riproduttiva*

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

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

### **6.2 Incompatibilità**

La soluzione iniettabile di acido ibandronico non deve essere miscelata con soluzioni contenenti calcio o con altri medicinali somministrati per via endovenosa.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

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

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

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

Siringhe preriempite in vetro incolore, con tappo del pistone e capsula di chiusura in gomma grigia, contenenti 3 ml di soluzione iniettabile.

Confezioni da 1 siringa preriempita e 1 ago per iniezione o 4 siringhe preriempite e 4 aghi per iniezione.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

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

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

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

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

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

Accord Healthcare Limited  
Sage House  
319, Pinner Road  
North Harrow  
Middlesex HA1 4HF  
Regno Unito

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

EU/1/12/798/005

EU/1/12/798/006

### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 19- novembre-2012

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

Agenzia Italiana del Farmaco

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

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

Accord Healthcare Ltd.  
Sage House  
319 Pinner Road  
North Harrow,  
Middlesex HA1 4HF  
Regno Unito

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

**Acido Ibandronico Accord 2 mg e 6 mg concentrato per soluzione per infusione (per indicazioni oncologiche):**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

**Acido Ibandronico Accord 3 mg soluzione iniettabile (per indicazioni nel trattamento dell'osteoporosi):**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, par. 7 della Direttiva 2001/83/CE e successive aggiornamenti e modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure di minimizzazione del rischio supplementari**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che una scheda promemoria del paziente riguardo l'osteonecrosi della mandibola venga implementata.

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Agenzia Italiana del Farmaco