

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

KALOSSO 2 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 (pari a 2,25 mg di ibandronato sodico monoidrato).

1 ml di concentrato per soluzione per infusione contiene 1 mg di acido ibandronico.

Eccipienti:

Un flaconcino da 2 ml di concentrato per soluzione per infusione contiene 7,03 mg sodio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.

Soluzione limpida, incolore, praticamente priva di particelle, pH 3.5 – 4.5.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

KALOSSO è indicato negli adulti per:

- Prevenzione degli eventi scheletrici (fratture patologiche, complicanze ossee che richiedono radioterapia o 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

La terapia con KALOSSO deve essere iniziata solamente da medici esperti nel trattamento dei tumori.

Posologia

Prevenzione degli eventi scheletrici in pazienti affette da tumore della mammella e metastasi ossee

La dose raccomandata per la prevenzione degli eventi scheletrici in pazienti affette da tumore della 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. Per l'infusione, il contenuto del flaconcino deve essere aggiunto solamente a 100 ml di soluzione isotonica di cloruro di sodio o 100 ml di una soluzione al 5% di glucosio.

Un tempo di infusione inferiore (ad es. 15 minuti) deve essere utilizzato solamente in pazienti con una funzione renale normale o con compromissione 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 compromissione renale* (vedere paragrafo 4.2)

per le raccomandazioni relative al dosaggio e alla somministrazione del farmaco in questo gruppo di pazienti.

Trattamento dell'ipercalcemia indotta da tumori

Prima del trattamento con KALOSSO il paziente deve essere adeguatamente reidratato con 9 mg/ml di cloruro di sodio (0,9%). Si devono considerare sia la gravità dell'ipercalcemia sia il tipo di tumore. In generale, pazienti con metastasi ossee osteolitiche richiedono dosi inferiori rispetto ai pazienti con ipercalcemia di tipo umorale. Nella maggior parte dei pazienti con grave ipercalcemia (calcemia corretta per i valori di albumina* ≥ 3 mmol/l o ≥ 12 mg/dl), 4 mg costituiscono un dosaggio singolo adeguato. Nei pazienti con moderata ipercalcemia (calcemia corretta per i valori di albumina < 3 mmol/l o < 12 mg/dl), 2 mg costituiscono una dose efficace. La più alta dose usata negli studi clinici è stata di 6 mg, ma questa dose 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:

Calcemia [mmol/l] corretta per i valori di albumina = calcemia [mmol/l] - [0,02 x valori di albumina (g/l)] + 0,8

Oppure

Calcemia [mg/dl] corretta per i valori di albumina = calcemia [mg/dl] + 0,8 x [4 - 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 (ritorno 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.

Pazienti con compromissione epatica

Non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti con compromissione renale

Nelle pazienti con compromissione renale lieve (CLcr ≥ 50 e < 80 ml/min) non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio. Nelle pazienti con compromissione renale moderata (CLcr ≥ 30 e < 50 ml/min) o compromissione renale grave (CLcr < 30 ml/min) che sono in trattamento per la prevenzione degli eventi scheletrici in pazienti con carcinoma mammario e malattia ossea metastatica, devono essere seguite le seguenti raccomandazioni per il dosaggio (vedere paragrafo 5.2):

Clearance della creatinina	Dosaggio/tempo di infusione ¹	Volume di infusione ²
≥ 50 CLcr < 80 ml/min	4 mg/15 minuti	100 ml
≥ 30 CLcr < 50 ml/min	2 mg/15 minuti	100 ml
< 30 CLcr	2 mg/15 minuti	50 ml

¹ Somministrazione ogni 3-4 settimane

² Soluzione allo 0,9% di cloruro di sodio o soluzione al 5% di glucosio

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.

Anziani

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.

Popolazione pediatrica

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

Modo di somministrazione

Per somministrazione endovenosa.

Solo per uso singolo. La soluzione deve essere usata solo se si presenta limpida e priva di particelle. KALOSSO concentrato per soluzione per infusione deve essere somministrato come infusione endovenosa. A questo scopo, il contenuto dei flaconcini va aggiunto a 500 ml di soluzione isotonica di cloruro di sodio (o 500 ml di una soluzione al 5% di glucosio) e infuso nell'arco di due ore.

Poiché una involontaria somministrazione intra-arteriosa di preparati non espressamente raccomandati per questo scopo o una somministrazione paravenosa possono provocare danni tissutali, bisogna assicurarsi che KALOSSO concentrato per soluzione per infusione venga somministrato per via endovenosa.

4.3 Controindicazioni

- Ipsensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Fare attenzione nel caso di pazienti con accertata ipersensibilità ad altri bifosfonati.
- 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.

Osteonecrosi della mandibola

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

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

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

Fratture atipiche del femore

Con la terapia a base di bifosfonati, sono state segnalate fratture atipiche della regione subtrocanterica e diafisaria del femore, principalmente in pazienti in trattamento a lungo termine per l'osteoporosi. Queste fratture trasversali o fratture brevi possono verificarsi in qualsiasi punto del femore - appena sotto il piccolo

trocantere fino ad appena sopra della linea sovracondiloidea. Queste fratture si verificano in assenza di trauma o con trauma minimo e alcuni pazienti hanno manifestato dolore alla coscia o all'inguine, spesso associato a reperti di diagnostica per immagini delle fratture da stress, per settimane o mesi prima di presentare una frattura femorale completa. Le fratture sono spesso bilaterali; pertanto nei pazienti trattati con bifosfonati che hanno sofferto di una frattura della diafisi femorale si deve esaminare il femore contro laterale. È stata anche segnalata scarsa guarigione di queste fratture. Nei pazienti in cui si sospetta una frattura atipica del femore si deve tenere in considerazione l'interruzione della terapia con bifosfonati fino alla valutazione del paziente, sulla base di una valutazione individuale del rapporto rischio/beneficio.

Durante il trattamento con bifosfonati, i pazienti devono essere avvertiti di riferire qualsiasi dolore alla coscia, all'anca o all'inguine e i pazienti che presentano questi sintomi devono essere valutati per una frattura del femore incompleta.

Pazienti con compromissione renale

Gli studi clinici non hanno dimostrato evidenze di deterioramento della funzione 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 funzione renale e i livelli serici di calcio, fosfato e magnesio siano controllati nei pazienti trattati con l'acido ibandronico.

Pazienti con compromissione epatica

Poiché non sono disponibili dati clinici, non possono essere raccomandati i dosaggi per pazienti con grave insufficienza epatica.

Pazienti con compromissione cardiaca

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

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per flaconcino, ovvero è essenzialmente privo di sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

Non si è osservata alcuna interazione quando è stato somministrato contemporaneamente a melfalan/prednisolone in pazienti affetti da mieloma multiplo.

Altri studi di interazione in donne in postmenopausa hanno dimostrato l'assenza di ogni potenziale interazione con tamoxifene o terapia ormonale sostitutiva (estrogeni).

Per quanto riguarda l'eliminazione, non sono probabili interazioni tra farmaci di rilevanza clinica. L'acido ibandronico è eliminato solamente per secrezione renale e non subisce alcuna biotrasformazione. La via secretoria non sembra comprendere sistemi di trasporto acidi o basici noti 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. Il legame alle proteine plasmatiche è basso alle concentrazioni terapeutiche ed è perciò improbabile che l'acido ibandronico possa spiazzare altre sostanze attive.

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

Negli studi clinici, l'acido ibandronico è stato somministrato contemporaneamente a farmaci antineoplastici, diuretici, antibiotici e analgesici comunemente utilizzati, senza che si manifestassero interazioni di significato clinico.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati 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, KALOSSO 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. KALOSSO non deve essere usato durante l'allattamento.

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse sono raggruppate in base alla loro frequenza, ponendo come prima la più frequente e utilizzando la seguente convenzione:

molto comune ($\geq 1/10$)

comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$)

non comune (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$)

rara (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$)

molto rara ($\geq 1/10.000$)

non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Trattamento dell'ipercalcemia indotta da tumori

Il profilo di sicurezza per l'acido ibandronico nell'ipercalcemia indotta da tumori si basa su studi clinici controllati condotti nell'ambito di questa indicazione e dopo somministrazione endovenosa di acido ibandronico alle dosi raccomandate. Il trattamento è stato più comunemente associato ad un aumento della temperatura corporea. Occasionalmente è stata osservata una sindrome simil-influenzale con febbre, brividi e dolori ossei e/o muscolari. Nella maggior parte dei casi, non è stato richiesto alcun trattamento specifico e i sintomi sono scomparsi entro qualche ora/giorno.

Tabella 1. Eventi avversi negli studi clinici controllati condotti nell'ambito dell'ipercalcemia indotta da tumori, dopo trattamento con acido ibandronico

Classificazione per sistemi ed organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro
Disturbi del sistema immunitario					Ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Ipocalcemia**			
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche					Broncospasmo
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo					Edema angioneurotico
Patologie del sistema muscoloscheletrico		Dolore osseo	Mialgia		

e del tessuto connettivo					
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia		Malattia simil-influenzale**, brividi		

Nota: Sono stati raggruppati i dati ottenuti sia con la dose di acido ibandronico da 2 mg che con quella da 4 mg.

** Vedere le ulteriori informazioni sotto riportate.

Ipocalcemia

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

Malattia simil-influenzale

Si è verificata una sindrome 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.

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

Il profilo di sicurezza per l'acido ibandronico endovena in pazienti affette da cancro alla mammella e metastasi ossee si basa su uno studio clinico controllato condotto nell'ambito di questa indicazione e dopo somministrazione endovenosa di acido ibandronico alla dose raccomandata.

La tabella 2 elenca le reazioni avverse da farmaco del principale studio di fase III (152 pazienti trattati con acido ibandronico 6 mg), in particolare gli eventi avversi con una remota, possibile o probabile correlazione al farmaco in studio, ed esperienze successive alla commercializzazione.

Tabella 2. Reazioni avverse da farmaco verificatesi nei pazienti affetti da malattia metastatica ossea indotta dal tumore della mammella e trattati con acido ibandronico 6 mg somministrato per via endovenosa

Classificazione per sistemi ed organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro
Infezioni e infestazioni		Infezioni	Cistite, vaginite, candidiasi orale		
Tumori benigni, maligni e non specificati			Neoplasia benigna della cute		
Patologie del sistema emolinfopoietico			Anemia, discrasia ematica		
Patologie endocrine		Disturbi delle paratiroidi			
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Ipofosfatemia		
Disturbi psichiatrici			Disturbi del sonno, ansia, labilità affettiva		
Patologie del sistema nervoso		Cefalea, capogiri, disgeusia (alterazione del	Disturbi cerebrovascolari, lesione delle radici nervose,		

		gusto)	amnesia, emicrania, nevralgia, ipertonia, iperestesia, parestesia periorale, parosmia		
Patologie dell'occhio		Cataratta		Infiemmazione oculare†**	
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Sordità		
Patologie cardiache		Blocco di branca	Ischemia del miocardio, disturbi cardiovascolari, palpitazioni		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Faringite	Edema polmonare, stridore		
Patologie gastrointestinali		Diarrea, vomito, dispepsia, dolore gastrointestinale, disordini dentari	Gastroenterite, gastrite, ulcerazioni del cavo orale, disfagia, cheilite		
Patologie epatobiliari			Colelitiasi		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Disturbi cutanei, ecchimosi	Eruzione cutanea, alopecia		
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Osteoartrite, mialgia, artralgia, disturbi articolari			Osteonecrosi della mandibola†**
Patologie renali e urinarie			Ritenzione urinaria, cisti renale		
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Dolore pelvico		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Malattia simil-influenzale, edemi periferici, astenia, sete	Ipotermia		
Esami diagnostici		Aumento delle gamma-GT, aumento della creatinina	Aumento delle fosfatasi alcaline plasmatiche, riduzione del peso corporeo		

Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura			Trauma, dolore al sito di iniezione		
--	--	--	-------------------------------------	--	--

** Vedere le ulteriori informazioni sotto riportate

† Identificato nell'esperienza successiva alla commercializzazione

Durante l'esperienza post-marketing sono state riferite le seguenti reazioni (frequenza rara): fratture atipiche della regione subtrocanterica e diafisaria del femore (reazione avversa della classe dei bifosfonati).

Osteonecrosi della mandibola

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

Infiammazione oculare

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

4.9 Sovradosaggio

Fino ad ora non si è avuta esperienza di intossicazione acuta con acido ibandronico concentrato per soluzione per infusione. Poiché, durante gli studi preclinici, effettuati con dosi elevate, sia i reni che il fegato sono risultati essere organi bersaglio per la tossicità, devono essere controllate la funzione 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: Farmaci per il trattamento delle patologie ossee, bifosfonati, codice ATC: M05BA06

L'acido ibandronico appartiene al gruppo dei bifosfonati, una categoria di farmaci che agisce in maniera specifica sulle ossa.

La loro azione selettiva nei confronti del tessuto osseo è dovuta all'elevata affinità dei bifosfonati nei confronti dei componenti ossei minerali.

Il meccanismo d'azione dei bifosfonati si basa sull'inibizione dell'attività osteoclastica, anche se il meccanismo preciso non è ancora stato chiarito.

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

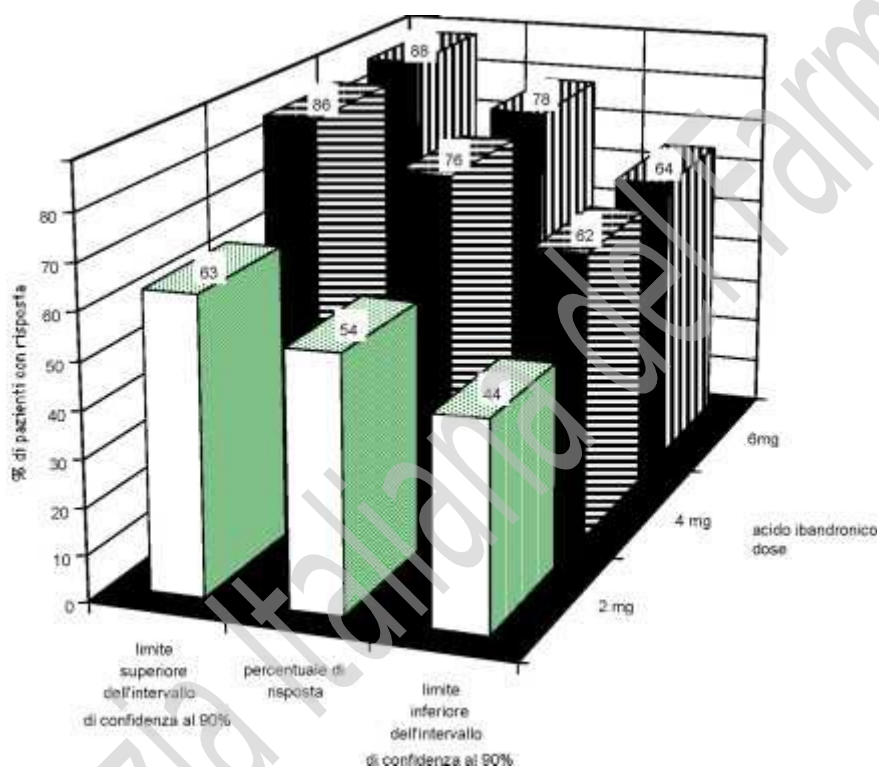
A dosi considerevolmente più elevate rispetto a quelle farmacologicamente efficaci, l'acido ibandronico non ha evidenziato alcun effetto sulla mineralizzazione ossea.

Il riassorbimento osseo dovuto alla malattia maligna è caratterizzato da un eccesso di riassorbimento osseo non bilanciato da un'appropriate formazione ossea. 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 dosi raccomandate 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.



Per questi pazienti e a questi dosaggi, il tempo mediano per raggiungere la normocalcemia è stato di 4-7 giorni. Il tempo medio della ricaduta (ritorno della calcemia sierica corretta per i valori di albumina al di sopra di 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 primari di efficacia

L'endpoint primario 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 3.

Tabella 3. 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 acido ibandronico rispetto al placebo. Un riassunto di questi risultati secondari di efficacia è presentato nella tabella 4.

Tabella 4. 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	$p=0,004$

*Cambiamento medio rispetto al basale all'ultima valutazione.

I pazienti trattati con l'acido ibandronico hanno presentato una marcata riduzione dei marcatori 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 funzione renale. Il profilo globale degli eventi avversi 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 non sono state stabilite nei bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni. 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 tra farmaci 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 saggio, 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.

Farmacocinetica in popolazioni speciali

Sesso

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

Razza

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

Pazienti affetti da compromissione renale

L'esposizione ad acido ibandronico in pazienti affette da compromissione renale di vari gradi presenta una relazione con la clearance della creatinina (CLcr).

In soggetti con compromissione renale grave (CLcr media stimata = 21,2 ml/min), l'AUC_{0-24h} 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'AUC₀₋₂₄ media è aumentata del 14% e dell'86%, rispettivamente, in soggetti affetti da compromissione 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_{max} media non è aumentata nelle pazienti affette da compromissione renale lieve ed è aumentata del 12% in quelle con

compromissione renale moderata. Nelle pazienti con compromissione renale lieve ($CL_{Cr} \geq 50$ e < 80 ml/min) non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio. Nelle pazienti con compromissione renale moderata ($CL_{Cr} \geq 30$ e < 50 ml/min) o compromissione renale grave ($CL_{Cr} < 30$ ml/min) che sono in trattamento per la prevenzione degli eventi scheletrici in pazienti affette da carcinoma mammario e malattia metastatica ossea, si raccomanda un aggiustamento del dosaggio (vedere paragrafo 4.2).

Pazienti con compromissione epatica

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

Anziani

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

Popolazione pediatrica

Non vi sono dati sull'utilizzo di KALOSSO 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. Gli effetti avversi dell'acido ibandronico negli studi di tossicità riproduttiva condotti sul ratto sono stati quelli attesi per questa classe di farmaci (bifosfonati). Essi comprendono un ridotto numero di siti d'impianto, interferenza con il parto naturale (distocia), un aumento delle modificazioni viscerali (sindrome nefro-pelvico-ureterale) e anomalie dentarie nella prole F1 dei ratti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro
Acido acetico, glaciale
Sodio acetato triidrato
Acqua per preparazioni iniettabili
Sodio idrossido (per aggiustare il pH)
Acido cloridrico (per aggiustare il pH)

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli riportati al paragrafo 6.6.

KALOSSO non deve essere miscelato con soluzioni contenenti calcio.

6.3 Periodo di validità

2 anni

Dopo diluizione: il prodotto deve essere utilizzato immediatamente.

La stabilità chimico-fisica in uso è stata dimostrata per 48 ore a 2-8°C

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione in uso e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e generalmente non devono essere più di 24 ore a 2-8°C, a meno che la ricostituzione sia avvenuta in condizioni asettiche validate e controllate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Prima dell'apertura: Conservare nella confezione originale per proteggere dalla luce. Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

Per le condizioni di conservazione del medicinale diluito, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

KALOSSO 2 mg concentrato per soluzione per infusione viene fornito in confezioni che contengono 1 flaconcino (flaconcino in vetro da 2 ml).

Flaconcino in vetro di Tipo I trasparente (2R) con tappo di gomma (elastomero di bromobutile rivestito con film Fluto-Tec; 13 mm) e cappuccio (13 mm) con sigillo di plastica.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

Aspetto della soluzione dopo la diluizione: soluzione chiara, incolore, priva di particelle visibili.

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

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21

1103 Budapest

Ungheria

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 040640070/M

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Novembre 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kalosso 3 mg soluzione iniettabile in siringa pre-riempita.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una siringa pre-riempita da 3 ml di soluzione contiene 3 mg di acido ibandronico (pari a 3,375 mg di ibandronato sodico monoidrato).

1 ml di soluzione iniettabile contiene 1 mg di acido ibandronico.

Eccipienti con effetti noti:

Ciascuna siringa pre-riempita da 3 ml di soluzione contiene 10,54 mg di sodio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

Soluzione limpida, incolore, praticamente priva di particelle, pH 3.5-4.5.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'osteoporosi in donne in postmenopausa ad aumentato rischio di frattura (vedere paragrafo 5.1). È stata dimostrata una riduzione del rischio di fratture vertebrali, tuttavia l'efficacia nelle fratture del collo del femore non è stata stabilita.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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

Le pazienti devono essere trattate con integratori di calcio e vitamina D (vedere paragrafo 4.4 e paragrafo 4.5).

Se si salta una dose, l'iniezione deve essere somministrata non appena possibile. Le iniezioni devono poi essere programmate ogni 3 mesi a partire dalla data dell'ultima iniezione.

La durata ottimale del trattamento con bifosfonati per l'osteoporosi non è stata stabilita. La necessità del trattamento continuato deve essere rivalutata periodicamente sulla base dei benefici e dei rischi potenziali dell'acido ibandronico su base individuale, in particolare dopo 5 o più anni di utilizzo.

Popolazioni speciali

Pazienti con danno renale

L'iniezione di Kalosso 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 danno renale lieve o moderato non è necessario alcun aggiustamento della dose se la creatinina sierica è pari o inferiore a 200 µmol/l (2,3 mg/dl) o laddove la clearance della creatinina (misurata o stimata) è pari o superiore a 30 ml/min.

Pazienti con compromissione epatica

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

Anziani (>65 anni)

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

Popolazione pediatrica

Non esiste un uso rilevante di Kalosso 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 necessaria una stretta adesione alla 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

Errori di somministrazione

È necessario fare attenzione a non somministrare l'iniezione di {Kalosso} per via endo-arteriosa o paravenosa poiché ciò potrebbe comportare un danno ai tessuti.

Ipocalcemia

Come altri bifosfonati somministrati per via endovenosa, Kalosso può causare una riduzione transitoria dei valori di calcio sierico.

L'ipocalcemia in corso deve essere corretta prima di iniziare la terapia con le iniezioni di Kalosso. Gli altri disturbi del metabolismo osseo e minerale devono essere trattati efficacemente prima di iniziare la terapia con le iniezioni di Kalosso.

Tutte le pazienti devono ricevere un integratore di calcio e vitamina D adeguato.

Reazione anafilattica/shock

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

Un adeguato supporto medico e misure di controllo devono essere prontamente disponibili quando l'iniezione di Kalosso 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.

Compromissione renale

Le pazienti con patologie concomitanti, o che utilizzano medicinali che hanno potenziali effetti indesiderati sui reni, devono essere riesaminate regolarmente durante il trattamento in linea con la buona pratica medica.

A causa della limitata esperienza clinica, l'iniezione di Kalosso non è raccomandata nelle pazienti con creatinina sierica al di sopra di 200 µmol/l (2,3 mg/dl) o con una clearance della creatinina al di sotto di 30 ml/min (vedere paragrafo 4.2 e paragrafo 5.2).

Pazienti con insufficienza cardiaca

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

Osteonecrosi della mascella

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

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

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

Fratture atipiche del femore

Con la terapia a base di bifosfonati, sono state segnalate fratture atipiche della regione subtrocanterica e diafisaria del femore, principalmente in pazienti in trattamento a lungo termine per l'osteoporosi. Queste fratture trasversali o brevi fratture oblique possono verificarsi in qualsiasi punto del femore - appena sotto il piccolo trocantere fino ad appena sopra della linea sovracondiloidea. Queste fratture si verificano in assenza di trauma o con trauma minimo e alcuni pazienti hanno manifestato dolore alla coscia o all'inguine, spesso associato con reperti di diagnostica per immagini di fratture da stress, per settimane o mesi prima di presentare una frattura femorale completa. Le fratture sono spesso bilaterali; pertanto nei pazienti trattati con bifosfonati che hanno sofferto di una frattura della diafisi femorale si deve esaminare il femore contro laterale. È stata anche segnalata anche una scarsa guarigione di queste fratture. Nei pazienti in cui si sospetta una frattura atipica del femore si deve tenere in considerazione l'interruzione della terapia con bifosfonati fino alla valutazione del paziente, sulla base di una valutazione individuale del rapporto rischio/beneficio. Durante il trattamento con bifosfonati, i pazienti devono essere avvertiti di riferire qualsiasi dolore alla coscia, all'anca o all'inguine e i pazienti che presentano questi sintomi devono essere valutati per una frattura del femore incompleta.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per siringa pre-riempita da 3 ml di soluzione, ovvero è essenzialmente privo di sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono ritenute probabili interazioni metaboliche poiché l'acido ibandronico non inibisce i principali isoenzimi P450 epatici umani e ha mostrato di non indurre il sistema del citocromo P450 epatico nei ratti (vedere paragrafo 5.2). L'acido ibandronico è eliminato solamente per escrezione renale e non subisce alcuna biotrasformazione.

4.7 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Kalosso 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 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. Kalosso 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. Kalosso 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).

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più gravi che sono state riportate sono reazione anafilattica/shock, fratture atipiche del femore, osteonecrosi della mascella 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 al giorno è stata valutata in 1251 pazienti trattati in 4 studi clinici controllati con placebo, con una grande maggioranza di pazienti provenienti dallo studio principale sulle fratture della durata di tre anni (MF 4411).

Nello studio principale della durata di 2 anni in donne in post-menopausa con osteoporosi (BM16550), la sicurezza globale dell'iniezione endovenosa di acido ibandronico 3 mg ogni 3 mesi e di acido ibandronico orale 2,5 mg al giorno si è dimostrata simile. La percentuale globale di pazienti che hanno manifestato una reazione avversa è stata 26,0% e 28,6% rispettivamente per l'iniezione di acido ibandronico 3 mg ogni 3 mesi dopo un anno e due anni. La maggior parte delle reazioni avverse non ha portato alla cessazione della terapia.

Le reazioni avverse sono elencate in accordo alla classificazione per sistemi e organi 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 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 che si verificano nelle donne in post-menopausa trattate con l'iniezione di acido ibandronico 3 mg ogni 3 mesi o di acido ibandronico 2.5 mg al giorno negli studi di fase III BM16550 e MF4411 nell'esperienza post-marketing.

Classificazione per sistemi e organi	Comune	Non comune	Raro	Molto raro
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, gonfiore/edema del volto, orticaria	
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 mascella*†
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Malattia simil-influenzale*, affaticamento	Reazioni nella sede di iniezione, astenia		

*Vedere ulteriori informazioni sotto.

†Identificata nell'esperienza post-marketing.

Descrizione di alcune reazioni avverse

Malattia simil-influenzale

La malattia simil-influenzale include eventi segnalati come reazione o sintomi in fase acuta inclusa mialgia, artralgia, febbre, brividi, affaticamento, nausea, perdita di appetito e dolori ossei.

Osteonecrosi della mascella

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

Infiammazione oculare

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

Reazione anafilattica/shock

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili informazioni specifiche sul trattamento del sovradosaggio con Kalosso.

Sulla base della conoscenza di questa classe di composti, il sovradosaggio endovenoso può dar luogo a ipocalcemia, ipofosfemia e ipomagnesiemia. Riduzioni clinicamente rilevanti nei livelli sierici di calcio, fosforo e magnesio devono essere corrette tramite somministrazione endovenosa rispettivamente di calcio gluconato, potassio o sodio fosfato e magnesio solfato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo di azione

L'acido ibandronico è un bifosfonato molto potente che appartiene al gruppo di bifosfonati contenenti azoto, che agiscono selettivamente sul tessuto osseo e nello specifico inibiscono l'attività osteoclastica, senza effetto diretto sulla formazione dell'osso. Non interferisce con il reclutamento osteoclastico.

L'acido ibandronico porta ad aumenti netti progressivi nella massa ossea e ad una ridotta incidenza di fratture attraverso la riduzione dell'elevato turnover osseo verso i livelli pre-menopausa in donne in post-menopausa.

Effetti farmacodinamici

L'azione farmacodinamica di acido ibandronico è l'inibizione del riassorbimento osseo. *In vivo*, l'acido ibandronico previene la distruzione ossea indotta sperimentalmente attraverso l'interruzione della funzione delle gonadi, retinoidi, tumori o estratti di tumori. Nei ratti giovani (a crescita rapida) viene inoltre inibito il riassorbimento osseo endogeno, che porta ad un aumento della massa ossea normale rispetto agli animali non trattati.

I modelli animali confermano che l'acido ibandronico è un inibitore molto potente dell'attività osteoclastica. Nei ratti in crescita, non c'è stata evidenza di mineralizzazione compromessa anche a dosi maggiori di 5000 volte la dose richiesta per il trattamento dell'osteoporosi.

La somministrazione a lungo termine sia giornaliera che intermittente (con intervalli prolungati senza dose) in ratti, cani e scimmie è stata associata alla formazione di nuovo osso di qualità normale e forza meccanica mantenuta o aumentata anche alle dosi nell'intervallo tossico. Nell'uomo, l'efficacia della somministrazione di acido ibandronico sia giornaliera che intermittente con intervallo senza dose di 9-10 settimane è stata confermata in uno studio clinico (MF 4411), in cui l'acido ibandronico ha dimostrato efficacia contro le fratture.

Nei modelli animali l'acido ibandronico ha prodotto cambiamenti biochimici che indicano un'inibizione dose-dipendente del riassorbimento osseo, inclusa la soppressione dei marker biochimici urinari della degradazione del collagene osseo (come la deossipiridinolina e i telopeptidi N incrociati del collagene di tipo I (NTX)).

Sia le dosi orali giornaliere intermittenti (con intervalli senza dose di 9-10 settimane a trimestre) così come le dosi endovenose di acido ibandronico nelle donne in post-menopausa hanno prodotto cambiamenti biochimici indicativi di un'inibizione dose-dipendente del riassorbimento osseo.

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

In seguito all'interruzione del trattamento, si verifica una reversione alle percentuali patologiche pre-trattamento del riassorbimento osseo elevato associato all'osteoporosi post-menopausa.

L'analisi istologica di biopsie ossee dopo due e tre anni di trattamento di donne in post-menopausa con dosi di acido ibandronico orale 2,5 mg al giorno e dosi endovenose intermittenti fino a 1 mg ogni 3 mesi ha mostrato ossa di qualità normale e nessuna indicazione di un difetto di mineralizzazione. Una riduzione prevista nel turnover osseo, una qualità normale dell'osso e l'assenza di difetti nella mineralizzazione sono stati inoltre osservati dopo due anni di trattamento con iniezione di acido ibandronico 3 mg.

Efficacia clinica

Devono essere presi in considerazione i fattori di rischio indipendenti, ad esempio, bassa DMO, età, esistenza di precedenti fratture, anamnesi familiare di fratture, elevato turnover osseo e basso indice di massa corporea per identificare le donne ad aumentato rischio di fratture osteoporotiche.

Iniezione di acido ibandronico 3 mg ogni 3 mesi

Densità minerale ossea (DMO)

In uno studio di non-inferiorità della durata di 2 anni, randomizzato, in doppio cieco, multicentrico (BM16550) su donne in post-menopausa (1386 donne di età 55-80 anni) con osteoporosi (T-score della DMO della colonna lombare al di sotto di -2,5 SD al basale) l'iniezione endovenosa di acido ibandronico 3 mg, somministrata ogni 3 mesi, ha dimostrato di essere efficace almeno quando acido ibandronico orale 2,5 mg al giorno. Ciò è stato dimostrato sia nell'endpoint dell'analisi primaria a un anno che in quello dell'analisi confermatrice a due anni (tabella 2).

L'analisi primaria dei dati dello studio BM16550 a un anno e l'analisi confermatrice a due anni hanno dimostrato la non-inferiorità del regime di dosaggio di 3 mg con iniezione ogni 3 mesi rispetto al regime di dosaggio giornaliero orale di 2,5 mg, in termini di aumenti medi di DMO alla colonna lombare, all'anca totale, al collo del femore e al trocantere (tabella 2).

Tabella 2: Cambiamento relativo medio rispetto al basale della DMO della colonna lombare, dell'anca totale, del collo del femore e del trocantere dopo un anno (analisi primaria) e due anni di trattamento (Per-Protocol Population) nello studio BM 16550.

Cambiamenti medi relativi rispetto al basale % [95% IC]	Dati a un anno nello studio BM 16550		Dati a due anni nello studio BM 16550	
	acido ibandronico 2,5 mg al giorno (N=377)	acido ibandronico 3 mg iniezione ogni 3 mesi (N=365)	acido ibandronico 2,5 mg al giorno (N=334)	acido ibandronico 3 mg iniezione ogni 3 mesi (N=334)
DMO colonna 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]
DMO anca totale	1,8 [1,5, 2,1]	2,4 [2,0, 2,7]	2,2 [1,8, 2,6]	3,1 [2,6, 3,6]
DMO 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]
DMO 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 si è dimostrata superiore all'acido ibandronico orale 2,5 mg al giorno per aumenti nella DMO della colonna lombare in un'analisi prospettica ad un anno, $p < 0,001$ e a due anni, $p < 0,001$.

Per la DMO della colonna lombare, il 92,1% delle pazienti trattate con 3 mg per iniezione ogni 3 mesi ha aumentato o mantenuto la propria DMO dopo 1 anno di trattamento (ovvero erano responder) rispetto all'84,9% delle pazienti trattate con 2,5 mg al giorno per via orale ($p = 0,002$). Dopo 2 anni di trattamento, il 92,8% delle pazienti trattate con 3 mg per iniezione e l'84,7% delle pazienti trattate con la terapia orale di 2,5 mg avevano aumentato o mantenuto la DMO della colonna lombare ($p = 0,001$).

Per DMO dell'anca totale, l'82,3% delle pazienti trattate con 3 mg per iniezione ogni 3 mesi sono state responder ad un anno, rispetto al 75,1% delle pazienti trattate con 2,5 mg al giorno per via orale ($p = 0,02$). Dopo 2 anni di trattamento, l'85,6% delle pazienti trattate con iniezioni da 3 mg e il 77,0% delle pazienti trattate con la terapia orale di 2,5 mg ha aumentato o mantenuto l'DMO dell'anca totale ($p = 0,004$).

La percentuale delle pazienti che hanno aumentato o mantenuto la propria DMO a un anno sia alla colonna lombare che all'anca totale era del 76,2% nel braccio trattato con l'iniezione da 3 mg ogni 3 mesi e 67,2% nel braccio trattato con 2,5 mg al giorno per via orale ($p = 0,007$). A due anni, l'80,1% e il 68,8% delle paziente rispondeva a questo criterio rispettivamente nel braccio trattato con l'iniezione da 3 mg ogni 3 mesi e in quello trattato con 2,5 mg al giorno ($p = 0,001$).

Marcatori biochimici del turnover osseo

Riduzioni clinicamente significative dei livelli sierici di CTX sono stati osservati in tutti i punti temporali misurati. A 12 mesi i cambiamenti relativi mediani rispetto al basale sono stati -58,6% per il regime con iniezione endovenosa da 3 mg ogni 3 mesi e -62,6% per il regime giornaliero orale da 2,5 mg. Inoltre il 64,8% delle pazienti trattate con l'iniezione da 3 mg ogni 3 mesi è stato identificato come responder (definito come una riduzione ≥ 50 % rispetto al basale), rispetto al 64,9% delle pazienti trattate con 2,5 mg al giorno per via orale. La riduzione del CTX sierico è stata mantenuta nell'arco dei 2 anni, con più della metà delle pazienti identificate come responder in entrambi i gruppi di trattamento.

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

Acido ibandronico 2,5 mg compresse giornaliere

Nello studio iniziale sulle fratture (MF 4411) della durata di tre anni, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, è stata dimostrata una riduzione statisticamente significativa e rilevante dal punto di vista medico nell'incidenza di nuove fratture vertebrali radiografiche morfometriche e cliniche (tabella 3). In questo studio l'acido ibandronico è stato valutato a dosi orali di 2,5 mg al giorno e 20 mg ad intermittenza con regime esplorativo. L'acido ibandronico veniva assunto 60 minuti prima del primo pasto o bevanda della giornata (periodo di digiuno post-dose). Lo studio ha arruolato donne da 55 a 80 anni di età, che erano in post-menopausa da almeno 5 anni, con DMO della colonna lombare da -2 a -5 SD al di sotto della media premenopausa (T-score) in almeno una vertebra [L1-L4] e che avevano da 1 a 4 fratture vertebrali prevalenti. Tutte le pazienti venivano trattate con 500 mg di calcio e 400 IU di vitamina D al giorno. L'efficacia è stata valutata in 2928 pazienti. L'acido ibandronico 2,5 mg somministrato giornalmente ha mostrato una riduzione statisticamente significativa e rilevante dal punto di vista medico nell'incidenza di nuove fratture vertebrali. Questo regime ha ridotto l'insorgenza di nuove fratture vertebrali radiografiche del 62% ($p = 0,0001$) nel corso dei tre anni della durata dello studio. Una riduzione del rischio relativo del 61% è stata osservata dopo 2 anni ($p = 0,0006$). Non è stata ottenuta nessuna differenza statisticamente significativa dopo 1 anno di trattamento ($p = 0,056$). L'effetto anti-frattura è stato costante nel corso della durata dello studio. Non ci sono indicazioni di un declino dell'effetto nel tempo.

L'incidenza delle fratture cliniche vertebrali è stata inoltre ridotta in maniera significativa del 49% dopo 3 anni ($p = 0,011$). La riduzione staticamente significativa della perdita di peso rispetto al placebo ($p < 0,0001$) riflette il forte effetto sulle fratture vertebrali.

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

	Placebo (N=974)	Acido ibandronico 2,5 mg al giorno (N=977)
Riduzione del rischio relativo 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)
DMO – cambiamento relativo medio al basale nella colonna lombare a 3 anni	1,26% (0,8, 1,7)	6,54% (6,1, 7,0)
DMO – cambiamento relativo medio al basale nell'anca totale a 3 anni	-0,69% (-1,0, -0,4)	3,36% (3,0, 3,7)

L'effetto del trattamento con acido ibandronico è stato ulteriormente valutato in un'analisi della sottopopolazione di pazienti che, al basale, aveva T-score della DMO della colonna lombare inferiore a -2,5 (tabella 4). La riduzione del rischio di frattura vertebrale è stata coerente con quella osservata nella popolazione generale.

Tabella 4: Risultati dello studio MF 4411% sulle fratture della durata di 3 anni (% , 95 % IC) per i pazienti con T-score della DMO della colonna lombare inferiore a -2,5 al basale

	Placebo (N=587)	acido ibandronico 2,5 mg al giorno (N=575)
Riduzione del rischio relativo 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)
DMO – cambiamento relativo medio al basale nella colonna vertebrale a 3 anni	1,13% (0,6, 1,7)	7,01% (6,5, 7,6)
DMO – cambiamento relativo medio al basale nell'anca totale a 3 anni	-0,70% (-1,1, -0,2)	3,59% (3,1, 4,1)

Nella popolazione generale dei pazienti dello studio MF4411, non è stata osservata alcuna riduzione per le fratture non vertebrali, tuttavia l'ibandronato giornaliero è sembrato efficace in una sottopopolazione a rischio elevato (T-score della DMO del collo del femore <-3,0), laddove è stata osservata una riduzione del rischio di frattura non vertebrale del 69%.

Il trattamento giornaliero orale con acido ibandronico 2,5 mg compresse ha dato luogo ad aumenti progressivi nella DMO di siti vertebrali e non vertebrali dello scheletro.

L'aumento della DMO della colonna lombare a 3 anni rispetto al placebo è stato di 5,3% e 6,5% rispetto al basale. Aumenti all'anca rispetto al basale sono stati di 2,8% al collo del femore, 3,4% all'anca totale e 5,5% al trocantere.

I marcatori biochimici del turnover osseo (come il CTX urinario e l'osteocalcina sierica) hanno mostrato i modelli di soppressione previsti ai livelli pre-menopausa e hanno raggiunto una soppressione massima entro un periodo di 3-6 mesi di uso di acido ibandronico 2,5 al giorno.

Una riduzione clinicamente significativa del 50% nei marcatori biochimici di riassorbimento osseo è stata osservata già dopo un mese dall'inizio del trattamento con acido ibandronico 2,5 mg.

Popolazione pediatrica (vedere paragrafi 4.2 e 5.2)

L'acido ibandronico non è stato studiato nella popolazione pediatrica, pertanto non sono disponibili dati di sicurezza ed efficacia per questa popolazione di pazienti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Gli effetti farmacologici primari dell'acido ibandronico sull'osso non sono direttamente correlati alle concentrazioni plasmatiche effettive, come dimostrato da vari studi su animali e nell'uomo. Le concentrazioni plasmatiche dell'acido ibandronico aumentano in maniera proporzionale alla dose dopo somministrazione endovenosa di 0,5-6 mg.

Assorbimento

Non pertinente

Distribuzione

Dopo l'esposizione sistemica iniziale, l'acido ibandronico si lega rapidamente all'osso o viene 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'85% - 87% (determinato in vitro alle concentrazioni terapeutiche dell'acido ibandronico) e perciò sono improbabili le 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'acido ibandronico viene rimosso dalla circolazione tramite assorbimento osseo (stimato intorno al 40-50% nelle donne in post-menopausa) e il resto viene eliminato in forma immodificata per via renale.

L'intervallo nelle emivite apparenti osservate è ampio, il valore dell'emivita terminale apparente è generalmente nell'intervallo compreso tra 10-72 ore. Poiché i valori calcolati sono in gran parte una funzione della durata dello studio, la dose utilizzata e la sensibilità del saggio, è probabile che la reale emivita terminale sia sostanzialmente più lunga, in comune con altri bifosfonati. I livelli plasmatici iniziali scendono rapidamente, raggiungendo il 10% del valore al picco entro 3 e 8 ore dalla somministrazione endovenosa o orale, rispettivamente.

La clearance totale dell'acido ibandronico è bassa con valori medi compresi tra 84-160 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 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 particolari situazioni cliniche

Sesso

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

Razza

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

Pazienti con compromissione renale

La clearance renale dell'acido ibandronico in pazienti affette da compromissione renale di vari gradi presenta una relazione lineare con la clearance della creatinina (CLcr)

Non è necessario alcun aggiustamento della dose per le pazienti con compromissione renale lieve o moderata (CLcr pari o superiore a 30 ml/min).

I soggetti con compromissione renale grave (CLcr inferiore a 30 ml/min), trattati con somministrazione orale giornaliera di 10 mg di acido ibandronico per 21 giorni, hanno presentato concentrazioni plasmatiche 2-3 volte più elevate rispetto ai soggetti con funzione renale normale e la clearance totale dell'acido ibandronico era di 44 ml/min. Dopo somministrazione endovenosa di 0,5 mg di acido ibandronico le clearance totale, renale e non renale si sono ridotte rispettivamente del 67%, 77% e 50% nei soggetti con insufficienza renale grave, ma non c'è stata riduzione nella tollerabilità associata all'aumento nell'esposizione. A causa della limitata esperienza clinica, l'acido ibandronico non è raccomandato nei pazienti con compromissione renale grave (vedere paragrafo 4.2 e paragrafo 4.4). La farmacocinetica dell'acido ibandronico in pazienti con malattia renale in fase terminale sono stati valutati solo in un piccolo numero di pazienti gestiti tramite emodialisi, pertanto la farmacocinetica di acido ibandronico in pazienti non sottoposti a emodialisi non è noto. A causa di dati limitati disponibili, l'acido ibandronico non deve essere utilizzato in tutti i pazienti con malattia renale in fase terminale.

Pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 4.2)

Non vi sono dati di farmacocinetica per l'acido ibandronico in pazienti affetti da compromissione epatica. Il fegato non ha un ruolo rilevante nella clearance dell'acido ibandronico, dato che questo 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 con compromissione epatica.

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 funzione renale diminuisce con l'età, questo è l'unico fattore che deve essere considerato (vedere sezione sulla compromissione renale).

Popolazione pediatrica (vedere paragrafo 4.2 e paragrafo 5.1)

Non vi sono dati sull'utilizzo dell'acido ibandronico in questi gruppi di età.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nei cani sono stati osservati effetti tossici, come ad esempio segni di danno renale, solo ad esposizioni considerate sufficientemente in eccesso rispetto all'esposizione massima nell'uomo, indicando una scarsa rilevanza per la pratica clinica.

Mutagenicità/Cancerogenicità

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

Tossicità riproduttiva

Non sono stati eseguiti studi specifici per il regime di dose a 3 mesi. In studi con regimi di dose giornalieri per via endovenosa non sono state riscontrate evidenze di tossicità fetale diretta o effetti teratogeni per l'acido ibandronico in ratti e conigli. L'aumento di peso si è ridotto nella prole F1 dei ratti. 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. Le altre reazioni avverse dell'acido ibandronico negli studi di tossicità riproduttiva condotti sul ratto sono stati quelli osservati per la classe dei bifosfonati. Essi comprendono un ridotto numero di siti d'impianto, interferenza con il parto naturale (distocia) e un aumento delle modificazioni viscerali (sindrome nefro-pelvico-ureterale).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro
Acido acetico, glaciale
Sodio acetato triidrato
Acqua per preparazioni iniettabili
Sodio idrossido (per aggiustare il pH)
Acido cloridrico (per aggiustare il pH)

6.2 Incompatibilità

Kalosso soluzione iniettabile non deve essere miscelato con soluzioni contenenti calcio o altre specialità medicinali somministrate per via endovenosa.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere dalla luce. Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Siringhe pre-riempite (5 ml) in vetro trasparente di Tipo I con un cappuccio sulla punta, un tappo a stantuffo in gomma grigia rivestito in teflon (con silicone, elastomero di bromobutile) e asta dello stantuffo in polistirene, contenente 3 ml di soluzione iniettabile.
Confezioni da 1 siringa pre-riempita e 1 ago per iniezione o 4 siringhe pre-riempite e 4 aghi per iniezione.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Quando il prodotto viene somministrato in una linea di infusione endovenosa esistente, l'infuso deve essere limitato a una soluzione isotonica salina o una soluzione di glucosio 50 mg/ml (5%). Ciò si applica anche alle soluzioni utilizzate per irrorare valvole a farfalla e altri dispositivi.

La soluzione iniettabile non utilizzata, la siringa e l'ago per iniezione devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21
1103 Budapest
Ungheria

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 040640056

AIC n. 040640068

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Novembre 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kalosso 6 mg concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino da 6 ml di concentrato per soluzione per infusione contiene 6 mg di acido ibandronico (pari a 6,75 mg di ibandronato sodico monoidrato).

1 ml di concentrato per soluzione per infusione contiene 1 mg di acido ibandronico.

Eccipienti:

Un flaconcino da 6 ml di concentrato per soluzione per infusione contiene 21,08 mg di sodio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.

Soluzione limpida, incolore, praticamente priva di particelle, pH 3.5 – 4.5.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.2 Indicazioni terapeutiche

Kalosso è indicato negli adulti per:

- Prevenzione degli eventi scheletrici (fratture patologiche, complicanze ossee che richiedono radioterapia o chirurgia) in pazienti affette da tumore della mammella e metastasi ossee.
- Trattamento dell'ipercalcemia indotta da tumori con o senza metastasi.

4.3 Posologia e modo di somministrazione

La terapia con Kalosso deve essere iniziata solamente da medici esperti nel trattamento dei tumori.

Posologia

Prevenzione degli eventi scheletrici in pazienti affette da tumore della mammella e metastasi ossee

La dose raccomandata 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. Per l'infusione, il contenuto del flaconcino deve essere aggiunto solamente a 100 ml di soluzione isotonica di cloruro di sodio o 100 ml di una soluzione al 5% di glucosio.

Un tempo di infusione inferiore (ad es. 15 minuti) deve essere utilizzato solamente in pazienti con una funzione renale normale o con compromissione 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 compromissione renale* (vedere paragrafo 4.2) per le raccomandazioni relative al dosaggio e alla somministrazione del farmaco in questo gruppo di pazienti.

Trattamento dell'ipercalcemia indotta da tumori

Prima del trattamento con Kalosso il paziente deve essere adeguatamente reidratato con 9 mg/ml di cloruro di sodio (0,9%). Si devono considerare sia la gravità dell'ipercalcemia sia il tipo di tumore. In generale, pazienti con metastasi ossee osteolitiche richiedono dosi inferiori rispetto ai pazienti con ipercalcemia di tipo umorale. Nella maggior parte dei pazienti con grave ipercalcemia (calcemia corretta per i valori di albumina* ≥ 3 mmol/l o ≥ 12 mg/dl), 4 mg costituiscono un dosaggio singolo adeguato. Nei pazienti con moderata ipercalcemia (calcemia corretta per i valori di albumina < 3 mmol/l o < 12 mg/dl), 2 mg costituiscono una dose efficace. La più alta dose usata negli studi clinici è stata di 6 mg, ma questa dose 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:

Calcemia [mmol/l] corretta per i valori di albumina = calcemia [mmol/l] - [0,02 x valori di albumina (g/l)] + 0,8

Oppure

Calcemia [mg/dl] corretta per i valori di albumina = calcemia [mg/dl] + 0,8 x [4 - 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 (ritorno 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.

Pazienti con compromissione epatica

Non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti con compromissione renale

Nelle pazienti con compromissione renale lieve (CLcr ≥ 50 e < 80 ml/min) non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio. Nelle pazienti con compromissione renale moderata (CLcr ≥ 30 e < 50 ml/min) o compromissione renale grave (CLcr < 30 ml/min) che sono in trattamento per la prevenzione degli eventi scheletrici in pazienti con carcinoma mammario e malattia ossea metastatica, devono essere seguite le seguenti raccomandazioni per il dosaggio (vedere paragrafo 5.2):

Clearance della creatinina ≥ 50 ml/min ≥ 30 CLcr < 50 ml/min < 30 CLcr
Dosaggio/tempo di infusione¹ Volume di infusione² (ml/min) ≥ 50 CLcr < 80 mg/15 minuti ≥ 30 CLcr < 50 mg/1 ora
500 ml < 302 mg/1 ora 500 ml

¹ Somministrazione ogni 3-4 settimane

² Soluzione allo 0,9% di cloruro di sodio o soluzione al 5% di glucosio

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.

Anziani

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.

Popolazione pediatrica

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

Modo di somministrazione

Per somministrazione endovenosa.

Solo per uso singolo. La soluzione deve essere usata solo se si presenta limpida e priva di particelle. Kalosso concentrato per soluzione per infusione deve essere somministrato come infusione endovenosa. A questo scopo, il contenuto dei flaconcini va aggiunto a 500 ml di soluzione isotonica di cloruro di sodio (o 500 ml di una soluzione al 5% di destrosio) e infuso nell'arco di due ore.

Poiché una involontaria somministrazione intra-arteriosa di preparati non espressamente raccomandati per questo scopo o una somministrazione paravenosa possono provocare danni tissutali, bisogna assicurarsi che Kalosso concentrato per soluzione per infusione venga somministrato per via endovenosa.

4.4 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Fare attenzione nel caso di pazienti con accertata ipersensibilità ad altri bifosfonati.
- Ipocalcemia.

4.5 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.

Osteonecrosi della mandibola

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

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

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

Fratture atipiche del femore

Con la terapia a base di bifosfonati, sono state segnalate fratture atipiche della regione subtrocanterica e diafisaria del femore, principalmente in pazienti in trattamento a lungo termine per l'osteoporosi. Queste fratture trasversali o fratture brevi oblique possono verificarsi in qualsiasi punto del femore - appena sotto il piccolo trocantere fino ad appena sopra della linea sovracondiloidea. Queste fratture si verificano in assenza di trauma o con trauma minimo e alcuni pazienti hanno manifestato dolore alla coscia o all'inguine, spesso associato a reperti di diagnostica per immagini delle fratture da stress, per settimane o mesi prima di presentare una frattura femorale completa. Le fratture sono spesso bilaterali; pertanto nei pazienti trattati con bifosfonati che hanno sofferto di una frattura diafisi femorale si deve esaminare il femore controlaterale. È stata anche segnalata scarsa guarigione di queste fratture. Nei pazienti in cui si sospetta una frattura atipica del femore si deve tenere in considerazione l'interruzione della terapia con bifosfonati fino alla valutazione del paziente, sulla base di una valutazione individuale del rapporto rischio/beneficio.

Durante il trattamento con bifosfonati, i pazienti devono essere avvertiti di riferire qualsiasi dolore alla coscia, all'anca o all'inguine e i pazienti che presentano questi sintomi devono essere valutati per una frattura del femore incompleta.

Pazienti con compromissione renale

Gli studi clinici non hanno dimostrato evidenze di deterioramento della funzione 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 funzione renale e i livelli serici di calcio, fosfato e magnesio siano controllati nei pazienti trattati con l'acido ibandronico.

Pazienti con compromissione epatica

Poiché non sono disponibili dati clinici, non possono essere raccomandati i dosaggi per pazienti con grave insufficienza epatica.

Pazienti con compromissione cardiaca

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

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per flaconcino, ovvero è essenzialmente privo di sodio.

4.6 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

Non si è osservata alcuna interazione quando è stato somministrato contemporaneamente a melfalan/prednisolone in pazienti affetti da mieloma multiplo.

Altri studi di interazione in donne in postmenopausa hanno dimostrato l'assenza di ogni potenziale interazione con tamoxifene o terapia ormonale sostitutiva (estrogeni).

Per quanto riguarda l'eliminazione, non sono probabili interazioni tra farmaci di rilevanza clinica. L'acido ibandronico è eliminato solamente per secrezione renale e non subisce alcuna biotrasformazione. La via secretoria non sembra comprendere sistemi di trasporto acidi o basici noti 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. Il legame alle proteine plasmatiche è basso alle concentrazioni terapeutiche ed è perciò improbabile che l'acido ibandronico possa spiazzare altre sostanze attive.

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

Negli studi clinici, l'acido ibandronico è stato somministrato contemporaneamente a farmaci antineoplastici, diuretici, antibiotici e analgesici comunemente utilizzati, senza che si manifestassero interazioni di significato clinico.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati 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, Kalosso 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. Kalosso non deve essere usato durante l'allattamento.

4.9 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.9 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse sono raggruppate in base alla loro frequenza, ponendo come prima la più frequente e utilizzando la seguente convenzione:

molto comune ($\geq 1/10$)

comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$)

non comune (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$)

raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$)

molto raro ($\geq 1/10.000$)

non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Trattamento dell'ipercalcemia indotta da tumori

Il profilo di sicurezza per l'acido ibandronico nell'ipercalcemia indotta da tumori si basa su studi clinici controllati condotti nell'ambito di questa indicazione e dopo somministrazione endovenosa di acido ibandronico alle dosi raccomandate. Il trattamento è stato più comunemente associato ad un aumento della temperatura corporea. Occasionalmente è stata osservata una sindrome simil-influenzale con febbre, brividi e dolori ossei e/o muscolari. Nella maggior parte dei casi, non è stato richiesto alcun trattamento specifico e i sintomi sono scomparsi entro qualche ora/giorno.

Tabella 1 Eventi avversi negli studi clinici controllati condotti nell'ambito dell'ipercalcemia indotta da tumori, dopo trattamento con acido ibandronico

Classificazione per sistemi ed organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro
Disturbi del sistema immunitario					Ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Ipocalcemia**			
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche					Broncospasmo
Patologie della cute e del tessuto					Edema angioneurotico

sottocutaneo					
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Dolore osseo	Mialgia		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia		Malattia simil-influenzale**, brividi		

Nota: Sono stati raggruppati i dati ottenuti sia con la dose di acido ibandronico da 2 mg che con quella da 4 mg.

** Vedere le ulteriori informazioni sotto riportate.

Ipocalcemia

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

Malattia simil-influenzale

Si è verificata una sindrome 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.

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

Il profilo di sicurezza per l'acido ibandronico endovena in pazienti affette da cancro alla mammella e metastasi ossee si basa su uno studio clinico controllato condotto nell'ambito di questa indicazione e dopo somministrazione endovenosa di acido ibandronico alla dose raccomandata.

La tabella 2 elenca le reazioni avverse da farmaco del principale studio di fase III (152 pazienti trattati con acido ibandronico 6 mg), in particolare gli eventi avversi con una remota, possibile o probabile correlazione al farmaco in studio, ed esperienze successive alla commercializzazione.

Tabella 2 Reazioni avverse da farmaco verificatesi nei pazienti affetti da malattia metastatica ossea indotta dal tumore della mammella e trattati con acido ibandronico 6 mg somministrato per via endovenosa

Classificazione per sistemi ed organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro
Infezioni e infestazioni		Infezioni	Cistite, vaginite, candidiasi orale		
Tumori benigni, maligni e non specificati			Neoplasia benigna della cute		
Patologie del sistema emolinfopoietico			Anemia, discrasia ematica		
Patologie endocrine		Disturbi delle paratiroidi			
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Ipofosfatemia		
Disturbi psichiatrici			Disturbi del sonno, ansia, labilità affettiva		
Patologie del		Cefalea,	Disturbi		

sistema nervoso		capogiri, disgeusia (alterazione del gusto)	cerebrovascolari, lesione delle radici nervose, amnesia, emicrania, nevralgia, ipertonia, iperestesia, parestesia periorale, parosmia		
Patologie dell'occhio		Cataratta		Infiammazione oculare†**	
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Sordità		
Patologie cardiache		Blocco di branca	Ischemia del miocardio, disturbi cardiovascolari, palpitazioni		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Faringite	Edema polmonare, stridore		
Patologie gastrointestinali		Diarrea, vomito, dispepsia, dolore gastrointestinale, disordini dentari	Gastroenterite, gastrite, ulcerazioni del cavo orale, disfagia, cheilite		
Patologie epatobiliari			Colelitiasi		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Disturbi cutanei, ecchimosi	Eruzione cutanea, alopecia		
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Osteoartrite, mialgia, artral gia, disturbi articolari			Osteonecrosi della mandibola†**
Patologie renali e urinarie			Ritenzione urinaria, cisti renale		
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Dolore pelvico		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Malattia simil- influenzale, edemi periferici, astenia, sete	Ipotermia		
Esami diagnostici		Aumento delle gamma-	Aumento delle fosfatasi alcaline		

		GT, aumento della creatinina	plasmatiche, riduzione del peso corporeo		
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura			Trauma, dolore al sito di iniezione		

** Vedere le ulteriori informazioni sotto riportate

† Identificato nell'esperienza successiva alla commercializzazione

Durante l'esperienza post-marketing sono state riferite le seguenti reazioni (frequenza rara): fratture atipiche della regione subtrocanterica e diafisaria del femore (reazione avversa della classe dei bifosfonati).

Osteonecrosi della mandibola

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

Inflammatione oculare

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

4.9 Sovradosaggio

Fino ad ora non si è avuta esperienza di intossicazione acuta con acido ibandronico concentrato per soluzione per infusione. Poiché, durante gli studi preclinici, effettuati con dosi elevate, sia i reni che il fegato sono risultati essere organi bersaglio per la tossicità, devono essere controllate la funzione 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: Farmaci per il trattamento delle patologie ossee, bifosfonati, codice ATC: M05BA06

L'acido ibandronico appartiene al gruppo dei bifosfonati, una categoria di farmaci che agisce in maniera specifica sulle ossa.

La loro azione selettiva nei confronti del tessuto osseo è dovuta all'elevata affinità dei bifosfonati nei confronti dei componenti ossei minerali.

Il meccanismo d'azione dei bifosfonati si basa sull'inibizione dell'attività osteoclastica, anche se il meccanismo preciso non è ancora stato chiarito.

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

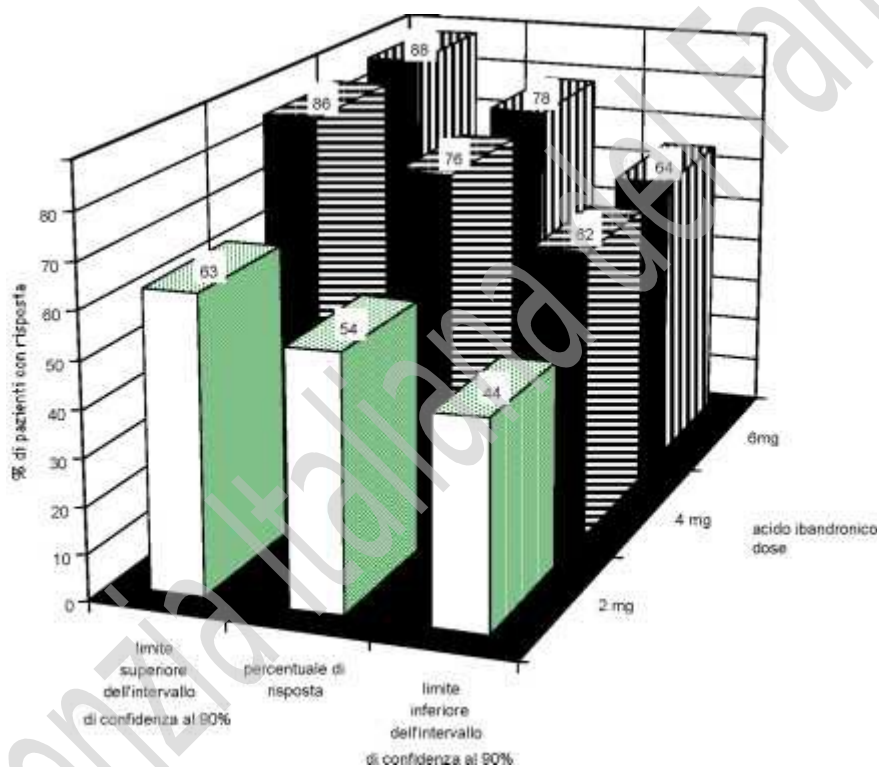
A dosi considerevolmente più elevate rispetto a quelle farmacologicamente efficaci, l'acido ibandronico non ha evidenziato alcun effetto sulla mineralizzazione ossea.

Il riassorbimento osseo dovuto alla malattia maligna è caratterizzato da un eccesso di riassorbimento osseo non bilanciato da un'appropriate formazione ossea. 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 dosi raccomandate 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.



Per questi pazienti e a questi dosaggi, il tempo mediano per raggiungere la normocalcemia è stato di 4-7 giorni. Il tempo medio della ricaduta (ritorno della calcemia sierica corretta per i valori di albumina al di sopra di 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 primari di efficacia

L'endpoint primario 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 3.

Tabella 3 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 acido ibandronico rispetto al placebo. Un riassunto di questi risultati secondari di efficacia è presentato nella tabella 4.

Tabella 4 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	$p=0,004$

*Cambiamento medio rispetto al basale all'ultima valutazione.

I pazienti trattati con l'acido ibandronico hanno presentato una marcata riduzione dei marcatori 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 funzione renale. Il profilo globale degli eventi avversi 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 non sono state stabilite nei bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni. 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 tra farmaci 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 saggio, 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.

Farmacocinetica in popolazioni speciali

Sesso

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

Razza

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

Pazienti affetti da compromissione renale

L'esposizione ad acido ibandronico in pazienti affette da compromissione renale di vari gradi presenta una relazione con la clearance della creatinina (CLcr).

In soggetti con compromissione renale grave (CLcr media stimata = 21,2 ml/min), l'AUC_{0-24h} 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'AUC₀₋₂₄ media è aumentata del 14% e dell'86%, rispettivamente, in soggetti affetti da compromissione 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_{max} media non è aumentata nelle pazienti affette da compromissione renale lieve ed è aumentata del 12% in quelle con compromissione renale moderata. Nelle pazienti con compromissione renale lieve (CLcr ≥50 e <80ml/min) non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio. Nelle pazienti con compromissione renale moderata (CLcr ≥30 e <50 ml/min) o compromissione renale grave (CLcr <30 ml/min) che sono in trattamento per la prevenzione degli eventi scheletrici in pazienti affette da carcinoma mammario e malattia metastatica ossea, si raccomanda un aggiustamento del dosaggio (vedere paragrafo 4.2).

Pazienti con compromissione epatica

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

Anziani

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

Popolazione pediatrica

Non vi sono dati sull'utilizzo di Kalosso 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. Gli effetti avversi dell'acido ibandronico negli studi di tossicità riproduttiva condotti sul ratto sono stati quelli attesi per questa classe di farmaci (bifosfonati). Essi comprendono un ridotto numero di siti d'impianto, interferenza con il parto naturale (distocia), un aumento delle modificazioni viscerali (sindrome nefro-pelvico-ureterale) e anomalie dentarie nella prole F1 dei ratti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.2 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro
Acido acetico, glaciale
Sodio acetato triidrato
Acqua per preparazioni iniettabili
Sodio idrossido (per aggiustare il pH)
Acido cloridrico (per aggiustare il pH).

6.3 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli riportati al paragrafo 6.6.

Kalosso non deve essere miscelato con soluzioni contenenti calcio.

6.4 Periodo di validità

2 anni

Dopo diluizione: il prodotto deve essere utilizzato immediatamente.

La stabilità chimico-fisica in uso è stata dimostrata per 48 ore a 2-8°C

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione in uso e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e generalmente non devono essere più di 24 ore a 2-8°C, a meno che la ricostituzione sia avvenuta in condizioni asettiche validate e controllate.

6.5 Precauzioni particolari per la conservazione

Prima dell'apertura: Conservare nella confezione originale per proteggere dalla luce. Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

Per le condizioni di conservazione del medicinale diluito, vedere paragrafo 6.3.

6.6 Natura e contenuto del contenitore

Kalosso 6 mg concentrato per soluzione per infusione viene fornito in confezioni contenenti 1, 5 o 10 flaconcini (flaconcini in vetro da 6 ml).

Flaconcino in vetro di Tipo I trasparente (6R) con tappo di gomma (elastomero di bromobutile rivestito con film Fluto-Tec; 20 mm) e cappuccio (20 mm) con sigillo di plastica.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.7 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

Aspetto della soluzione dopo la diluizione: soluzione chiara, incolore, priva di particelle visibili.

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

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21

1103 Budapest

Ungheria

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 040640082

AIC n. 040640094

AIC n. 040640106

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Novembre 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kalosso 50 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 56,27 mg di sodio ibandronato monoidrato, equivalente a 50 mg di acido ibandronico.

Eccipienti:

Kalosso 50 mg compresse rivestite con film contiene 98,23 mg di lattosio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Compresse rivestite con film di colore da bianco a biancastro, rotonde, di forma biconvessa, marcate "M23" su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Kalosso 50 mg compresse rivestite con film sono indicate negli adulti per la prevenzione di eventi scheletrici (fratture correlate a patologie, complicazioni ossee che richiedono radioterapia o intervento chirurgico) in pazienti con cancro al seno e metastasi ossee.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Eventuali terapie con Kalosso 50 mg compresse rivestite con film possono essere avviate soltanto da medici qualificati nel trattamento del cancro.

Posologia

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

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 (CLcr ≥ 50 e < 80 ml/min) non è richiesto nessun aggiustamento della dose.

Nelle pazienti con insufficienza renale moderata (CLcr ≥ 30 ml/min e < 50 ml/min), si raccomanda l'aggiustamento della dose a una compressa di 50 mg rivestita con film a giorni alterni (vedere paragrafo 5.2).

Nelle pazienti con insufficienza renale grave (CLcr < 30 ml/min) la dose raccomandata è una compressa di 50 mg rivestita con film una volta alla settimana. Vedere le istruzioni sul dosaggio sopra illustrate.

Popolazione anziana

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Kalosso 50 mg compresse rivestite con film nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Per uso orale.

Kalosso 50 mg compresse rivestite con film devono essere assunte dopo un digiuno notturno (di almeno 6 ore) e prima di consumare il primo alimento o bevanda della giornata. Evitare anche di prendere medicinale e integratori (compreso il calcio) prima di assumere Kalosso 50 mg compresse rivestite con film.

Continuare il digiuno per almeno 30 minuti dopo l'assunzione della compressa. È possibile bere acqua naturale in qualunque momento durante la terapia con Kalosso 50 mg compresse rivestite con film.

- Le compresse devono essere deglutite intere con l'aiuto di un intero bicchiere di acqua naturale (da 180 a 240 ml) con la paziente in posizione seduta o in piedi con il busto eretto.
- Le pazienti non devono sdraiarsi per 60 minuti dopo l'assunzione di Kalosso 50 mg compresse rivestite con film.
- Le pazienti non devono né masticare, succhiare né frantumare le compresse per il rischio di ulcerazioni orofaringee.
- L'acqua naturale è l'unica bevanda che deve essere assunta con Kalosso 50 mg compresse rivestite con film.

Si ricorda che alcune acque minerali possono presentare una concentrazione più elevata di calcio e perciò non devono essere utilizzate.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità all'acido ibandronico o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- Ipocalcemia
- Anomalie dell'esofago che ritardano lo svuotamento esofageo, ad esempio stenosi o acalasia
- Incapacità di stare in piedi oppure seduti con il busto eretto per almeno 60 minuti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Pazienti con disturbi del metabolismo osseo e minerale

L'ipocalcemia e gli altri disturbi del metabolismo osseo e minerale devono essere trattati efficacemente prima di iniziare una terapia a base di Kalosso 50 mg compresse rivestite con film. Un'adeguata assunzione

di calcio e vitamina D è importante in tutti i pazienti. Qualora l'assunzione di tali sostanze mediante la dieta alimentare risulti inadeguata, i pazienti devono assumere dosi supplementari di calcio e/o vitamina D.

Irritazione gastrointestinale

I bifosfonati somministrati per via orale possono causare irritazione locale della mucosa del tratto gastrointestinale superiore. Bisogna procedere con cautela quando Kalosso 50 mg compresse rivestite con film viene somministrato a pazienti con patologie del tratto gastrointestinale superiore (per es. esofago di Barrett già noto, disfagia, altre patologie esofagee, gastrite, duodenite oppure ulcere) a causa della possibilità che il farmaco abbia effetti irritanti e peggiori la patologia pre-esistente.

Esperienze avverse come esofagite, ulcere ed erosioni esofagee, che in alcuni casi possono essere gravi e richiedere un ricovero ospedaliero, raramente con sanguinamento o seguite da stenosi o perforazione dell'esofago, sono state riferite nelle pazienti in terapia con bifosfonati orali. Sembra che il rischio di eventi avversi gravi a carico dell'esofago sia maggiore nelle pazienti che non seguono le istruzioni per l'uso e/o che continuano ad assumere bifosfonati per via orale dopo avere sviluppato sintomi indicativi di irritazione esofagea. Le pazienti devono prestare particolare attenzione alle istruzioni per l'assunzione del farmaco ed essere in grado di seguirle (vedere paragrafo 4.2).

I medici devono essere attenti a qualunque segno o sintomo indicatore di una possibile reazione esofagea durante il trattamento, e le pazienti devono essere informate di sospendere la terapia con Kalosso 50 mg compresse rivestite con film e di rivolgersi al medico qualora presentassero disfagia, odinofagia, dolore retrosternale o pirosi di nuovo esordio o in peggioramento.

Non è stato osservato un aumento del rischio nelle sperimentazioni cliniche controllate, ma vi sono state segnalazioni dopo la commercializzazione di ulcere gastriche e duodenali con l'uso dei bifosfonati per via orale; alcune erano gravi e con complicazioni.

Dato che i FANS sono associati alla comparsa di irritazione gastrointestinale, si deve usare cautela durante la somministrazione contemporanea con Kalosso 50 mg compresse rivestite con film.

Osteonecrosi della mandibola

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

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

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

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 con reperti di diagnostica per immagini a evidenze radiografiche 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. E' 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.

Funzionalità renale

Dagli studi clinici non emergono evidenze di deterioramento della funzionalità renale con la terapia a lungo termine con acido ibandronico. Tuttavia, sulla base della valutazione clinica della singola paziente si raccomanda il monitoraggio di funzionalità renale, calcio, fosfato e magnesio nel siero per le pazienti in terapia con Kalosso 50 mg compresse rivestite con film.

Rari problemi ereditari

Kalosso 50 mg compresse rivestite con film contiene lattosio e non deve essere somministrato a pazienti affette da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio.

È indicato procedere con cautela nelle pazienti con nota ipersensibilità ad altri bifosfonati.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Sono stati effettuati studi di interazione soltanto in pazienti adulti.

Interazioni farmaco-alimenti

I prodotti contenenti calcio e altri cationi polivalenti (quali alluminio, magnesio e ferro), tra cui il latte ed altri alimenti, possono interferire con l'assorbimento di Kalosso 50 mg compresse rivestite con film. Perciò dopo la somministrazione orale del farmaco, le pazienti devono attendere almeno 30 minuti prima di assumere tali prodotti ed altri alimenti. La biodisponibilità è risultata ridotta di circa il 75% quando Kalosso 50 mg compresse rivestite con film è stato somministrato 2 ore dopo un pasto standard. Le pazienti, perciò, devono assumere il farmaco dopo un digiuno notturno (almeno 6 ore) e continuare a digiunare per 30 minuti dopo l'assunzione della dose (vedere paragrafo 4.2).

Interazioni farmacologiche

Non sono state osservate interazioni durante la somministrazione concomitante con melfalan/ prednisolone in pazienti affette da mieloma multiplo.

Altri studi di interazione farmacologica in donne in post-menopausa hanno dimostrato l'assenza di qualsiasi potenziale interazione con tamoxifene o con la terapia ormonale sostitutiva (estrogeni).

In volontari maschi sani e donne in post-menopausa, la ranitidina per via endovenosa ha determinato un aumento della biodisponibilità dell'acido ibandronico del 20% circa (valore che è nella normale variabilità della biodisponibilità di acido ibandronico), 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 Kalosso 50 mg compresse rivestite con film viene somministrato in concomitanza con H₂-antagonisti o altre sostanze attive che aumentano il pH gastrico. In rapporto all'impiego, non sono state riscontrate interazioni farmacologiche di rilevanza clinica. L'acido ibandronico è eliminato solamente con l'escrezione renale e non è sottoposto ad alcuna biotrasformazione. 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 ed è stato dimostrato che non induce il sistema dei citocromi epatici P450 nel ratto. Inoltre, il legame alle proteine plasmatiche è basso alle concentrazioni terapeutiche e vi è quindi un basso rischio potenziale di interazioni farmacologiche dovute a spiazzamento.

Si raccomanda di prestare particolare attenzione in caso di assunzione di bifosfonati con amino glicosidi poiché entrambe le sostanze possono ridurre i livelli sierici di calcio per periodi prolungati. Prestare attenzione anche alla possibile esistenza di ipomagnesemia.

Negli studi clinici, Ibandronato 50 mg compresse rivestite con film è stato somministrato in concomitanza con altri antineoplastici, diuretici, antibiotici e analgesici usati comunemente, senza alcuna interazione clinica apparente.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati provenienti dall'uso dell'acido ibandronico in donne in gravidanza. Gli studi condotti nei ratti hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Perciò, Kalosso 50 mg compresse rivestite con film non deve essere usato durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se l'acido ibandronico viene 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. Perciò, Kalosso 50 mg compresse rivestite con film non deve essere utilizzato durante l'allattamento.

Fertilità

Non vi sono dati sugli effetti dell'acido ibandronico sull'uomo. Negli studi riproduttivi sui ratti per via orale, l'acido ibandronico ha ridotto la fertilità. Negli studi sui ratti per via endovenosa, l'acido ibandronico ha ridotto la fertilità a dosi giornaliere elevate (vedere paragrafo 5.3).

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Il profilo di sicurezza di Ibandronato 50 mg compresse rivestite con film è derivato da studi clinici controllati per il farmaco nell'indicazione approvata per la somministrazione orale di Ibandronato 50 mg compresse rivestite con film alla dose raccomandata, e inoltre dall'esperienza successiva alla commercializzazione.

All'interno del database combinato estratto dai 2 studi principali di fase III (286 pazienti trattate con Ibandronato 50 mg compresse rivestite con film), la percentuale delle pazienti che hanno riportato una reazione avversa con una possibile o probabile relazione con Ibandronato 50 mg compresse rivestite con film è risultata del 27%.

Le reazioni avverse sono state classificate in termini di frequenza, utilizzando la seguente convenzione: molto comuni ($\geq 1/10$), comuni ($\geq 1/100$, $<1/10$), non comuni ($\geq 1/1,000$, $<1/100$), rare ($\geq 1/10,000$, $<1/1,000$), e molto rare ($<1/10,000$).

La tabella 1 elenca le reazioni avverse al farmaco.

Tabella 1: Reazioni avverse riportate per la somministrazione orale dell'acido ibandronico

Classe sistemica organica	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro
Patologie del sistema emolinfopoietico			Anemia		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Ipocalcemia			
Patologie del sistema nervoso			Parestesia, disgeusia (alterazioni del gusto)		

Patologie dell'occhio				Infiammazione oculare*†	
Patologie gastrointestinali*		Esofagite, dolore addominale, dispepsia, nausea	Emorragia, ulcera duodenale, gastrite, disfagia, dolore addominale, secchezza delle fauci		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Prurito		
Patologie muscoloscheletriche e del tessuto connettivo				Fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore (reazione avversa di classe dei bisfosfonati).	Osteonecrosi della mandibola*†
Patologie renali e urinarie			Azotemia (uremia)		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia	Dolore toracico, sindrome simil-influenzale, malessere, dolore	-	-
Esami diagnostici			Livelli aumentati di paratormone nel sangue		

*Vedere le ulteriori informazioni che seguono

†Identificato nell'esperienza successiva alla commercializzazione.

Osteonecrosi della mandibola

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

Infiammazione oculare

Con l'acido ibandronico sono stati riferiti eventi di infiammazione oculare, quali uveite, episclerite e sclerite. In alcuni casi, tali eventi non si sono risolti fino alla sospensione dell'acido ibandronico.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

Non si hanno a disposizione informazioni specifiche sul trattamento del sovradosaggio con Kalosso 50 mg compresse rivestite con film. Comunque, il sovradosaggio orale può determinare reazioni avverse del tratto gastrointestinale superiore, quali disturbi di stomaco, bruciori di stomaco, esofagite, gastrite o ulcera. Latte o antiacidi devono essere somministrati per legare Kalosso 50 mg compresse rivestite con film. Proprio per il

rischio di irritazione esofagea, non deve essere indotto il vomito e la paziente deve restare in piedi.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci per il trattamento di patologie ossee, bifosfonato, Codice ATC: M05BA06

L'acido ibandronico appartiene al gruppo dei bifosfonati ed agisce selettivamente sul tessuto osseo. La loro azione selettiva sul tessuto osseo si basa sull'alta affinità dei bifosfonati con il minerale osseo. I bifosfonati inibiscono specificamente l'attività osteoclastica, benché non sia ancora chiaro il meccanismo d'azione.

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. L'inibizione del riassorbimento osseo endogeno è stato anche documentato da studi cinetici ⁴⁵Ca e dal rilascio di tetraciclina radioattiva precedentemente incorporata a livello scheletrico. A dosi considerevolmente più alte delle dosi farmacologicamente efficaci, l'acido ibandronico non ha avuto alcun effetto sulla mineralizzazione ossea. Il riassorbimento osseo dovuto a patologia maligna è caratterizzato da un eccessivo riassorbimento osseo che non è però bilanciato da un'adeguata formazione ossea. L'acido ibandronico inibisce selettivamente l'attività osteoclastica, riducendo il riassorbimento osseo e di conseguenza riducendo le complicazioni scheletriche della patologia maligna.

Studi clinici su pazienti affetti da cancro al seno e metastasi ossee hanno rilevato che non esiste un effetto inibitorio dose-dipendente sull'osteolisi ossea, espresso dai marcatori del riassorbimento osseo, e un effetto dose-dipendente sugli eventi scheletrici.

La prevenzione degli eventi scheletrici in pazienti con cancro al seno e metastasi ossee grazie alla somministrazione di Ibandronato 50 mg compresse rivestite con film è stata esaminata mediante due studi randomizzati, controllati con placebo di fase III della durata di 96 settimane. Pazienti di sesso femminile con cancro al seno e metastasi ossee confermate radiologicamente sono state randomizzate a ricevere il placebo (277 pazienti) o Ibandronato 50 mg compresse rivestite con film (287 pazienti). I risultati degli studi sono sintetizzati di seguito.

Endpoint primari di efficacia

L'endpoint primario degli studi era il tasso di morbilità scheletrica (SMPR). Si è trattato di un endpoint composito che aveva come sub-componenti i seguenti eventi correlati all'apparato scheletrico (SRE):

- radioterapia ossea per il trattamento di fratture/fratture in corso
- chirurgia ossea per il trattamento di fratture
- fratture vertebrali
- fratture non vertebrali.

L'analisi del tasso SMPR è stata aggiustata per il tempo di osservazione e si è considerato che il manifestarsi di uno o più eventi in un singolo periodo di 12 settimane poteva essere potenzialmente correlato. Perciò gli eventi multipli sono stati contati soltanto una volta in un dato periodo di 12 settimane ai fini dell'analisi. I dati combinati di questi studi hanno mostrato vantaggi significativi per Ibandronato 50 mg compresse rivestite con film per os rispetto al placebo nella riduzione degli SRE misurati mediante tasso SMPR ($p=0,041$). C'è stata anche una riduzione del 38% del rischio di sviluppare un SRE nei pazienti trattati con Ibandronato 50 mg compresse rivestite con film rispetto al gruppo placebo (rischio relativo 0,62, $p=0,003$). I risultati di efficacia sono sintetizzati nella Tabella 2.

Tabella 2 Risultati di efficacia (pazienti con cancro al seno con malattia ossea metastatica)

Tutti gli eventi correlati all'apparato scheletrico (SRE)

	Placebo n=277	Acido ibandronico 50 mg n=287	p-value
SMPR (per anno paziente)	1,15	0,99	p=0,041
Rischio relativo SRE	-	0,62	p=0,003

Endpoint secondari di efficacia

C'è stato un miglioramento statisticamente significativo dello score relativo al dolore osseo con Ibandronato 50 mg compresse rivestite con film rispetto al placebo. La riduzione del dolore è risultata al di sotto del livello basale in tutto lo studio ed è stata accompagnata da un impiego significativamente ridotto di analgesici rispetto al gruppo placebo. Il deterioramento della Qualità della Vita e dello stato di performance OMS è stato significativamente inferiore nei pazienti trattati con Ibandronato 50 mg compresse rivestite con film rispetto al gruppo placebo. Le concentrazioni urinarie del marcatore del riassorbimento osseo CTx (telo peptide C-terminale del collagene di Tipo I) si sono ridotte in maniera significativa nel gruppo trattato con Ibandronato 50 mg compresse rivestite con film rispetto al gruppo placebo. Tale riduzione dei livelli di CTx nelle urine era significativamente correlata con l'endpoint di efficacia primario (Kendall-tau-b ($p < 0,001$)).

La tabella 3 mostra una sintesi dei risultati di efficacia secondari.

Tabella 3 Risultati di efficacia secondari (pazienti con cancro al seno e malattia ossea metastatica)

	Placebo n=277	Acido ibandronico 50 mg n=287	p-value
Dolore osseo *	0.20	-0.10	p=0,001
Impiego di analgesici *	0.85	0.60	p=0,019
Qualità della Vita *	-26.8	-8.3	p=0,032
Score performance OMS *	0.54	0.33	p=0,008
CTx nelle urine**	10.95	-77.32	p=0,001

* Variazione media dal livello basale all'ultima valutazione.

** Variazione mediana dal livello basale all'ultima valutazione.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Ibandronato 50 mg compresse rivestite con film non sono state stabilite nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni. Non ci sono dati disponibili.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'assorbimento dell'acido ibandronico nel tratto gastroenterico superiore è rapido dopo somministrazione per os. 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 naturale). La biodisponibilità è ridotta di circa il 90% quando l'acido ibandronico è somministrato con una colazione standard, in confronto alla biodisponibilità rilevata in soggetti a digiuno. Se l'acido ibandronico è assunto 30 minuti prima dell'assunzione di cibi o bevande, la riduzione della biodisponibilità è del 30% circa. Non si verifica una significativa riduzione della biodisponibilità se l'acido ibandronico è assunto 60 minuti prima

dell'assunzione di cibi e bevande.

La biodisponibilità è risultata ridotta di circa il 75% quando Ibandronato 50 mg compresse rivestite con film è stato somministrato 2 ore dopo un pasto standard. Le pazienti, perciò, devono assumere il farmaco dopo un digiuno notturno (almeno 6 ore) e continuare a digiunare per almeno 30 minuti dopo l'assunzione della dose (vedere paragrafo 4.2).

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'87% a concentrazioni terapeutiche di farmaco, e perciò vi è un basso potenziale per interazioni farmacologiche dovute a spiazzamento.

Biotrasformazione

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

Eliminazione

La frazione assorbita di acido ibandronico è rimossa dalla circolazione mediante l'assorbimento da parte dell'osso (stimata essere del 40-50%) e la parte restante è eliminata imm modificata dal rene. La frazione non assorbita di acido ibandronico è eliminata imm modificata nelle feci. L'intervallo delle emivite apparenti valutate è ampio e dipende dalla dose e dalla sensibilità nel dosaggio, ma l'emivita terminale apparente è generalmente nell'ambito delle 10-60 ore. Tuttavia, i livelli plasmatici iniziali diminuiscono rapidamente raggiungendo il 10% del valore di picco rispettivamente entro 3 e 8 ore dalla somministrazione endovenosa e da quella orale. La clearance totale dell'acido ibandronico è bassa con valori medi compresi tra 84 e 160 ml/min. La clearance renale (circa 60 ml/min in donne sane in post-menopausa) costituisce il 50-60% della clearance totale ed è correlata alla clearance della creatinina. Si ritiene che la differenza tra la clearance totale apparente e quella renale rifletta la captazione da parte dell'osso.

Farmacocinetica in popolazioni speciali

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 insufficienza renale

L'esposizione all'acido ibandronico nelle pazienti che presentano vari gradi di insufficienza renale è correlata linearmente alla clearance della creatinina (CL_{Cr}). I soggetti affetti da insufficienza renale grave (CL_{Cr} <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 (CL_{Cr} ≥80ml/min). La clearance totale dell'acido ibandronico si è ridotta a 44 ml/min nei soggetti con insufficienza renale grave, rispetto a 129 ml/min nei soggetti con funzionalità renale nella norma.

Non sono necessari aggiustamenti di dose per le pazienti con insufficienza renale lieve (CL_{Cr} ≥ 50 e <80 ml/min). Per le pazienti con insufficienza renale moderata (CL_{Cr} ≥30 e <50 ml/min), o con insufficienza renale grave (CL_{Cr} <30 ml/min) è raccomandato un aggiustamento della dose (vedere paragrafo 4.2).

Pazienti con insufficienza epatica

Non esistono dati di farmacocinetica per l'acido ibandronico in pazienti affette da insufficienza epatica. Il fegato non svolge un ruolo significativo nell'eliminazione dell'acido ibandronico, che non è metabolizzato ma è eliminato tramite escrezione renale e captazione da parte dell'osso. Perciò non sono necessari aggiustamenti del dosaggio in pazienti affette da insufficienza epatica. Inoltre, poiché il legame proteico dell'acido ibandronico è approssimativamente dell'87% a concentrazioni terapeutiche del farmaco, è

improbabile che l'ipoproteinemia in soggetti con grave insufficienza epatica conduca ad incrementi significativi della libera concentrazione plasmatica.

Anziani

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 sull'insufficienza renale).

Popolazione pediatrica

Non esistono dati sull'uso di Ibandronato 50 mg compresse rivestite con film in pazienti di età inferiore ai 18 anni.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi non clinici sono stati osservati effetti soltanto ad esposizioni considerate significativamente superiori all'esposizione umana massima, il che depone per una scarsa rilevanza clinica. Come avviene per altri bifosfonati, il rene è stato identificato come il target primario di tossicità sistemica.

Mutagenicità/Cancerogenicità:

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

Tossicità riproduttiva:

Non vi sono evidenze di un effetto tossico fetale diretto o teratogeno dell'acido ibandronico in ratti e conigli trattati per os o per via endovenosa. Negli studi riproduttivi sui ratti per via orale, gli effetti sulla fertilità consistevano in un aumento delle perdite pre-impianto a dosi di 1 mg/kg/die e superiori. Negli studi riproduttivi sui ratti per via endovenosa, l'acido ibandronico ha ridotto le conte spermatiche a dosi di 0,3 e 1 mg/kg/die e ha ridotto la fertilità nei maschi a 1 mg/kg/die, e nelle femmine a 1,2 mg/kg/die. Gli effetti avversi dell'acido ibandronico negli studi di tossicità produttiva condotti sul ratto sono stati quelli previsti per questa classe di farmaci (bifosfonati). Essi includono un ridotto numero di siti d'impianto, l'interferenza con il parto naturale (distocia) e un aumento delle variazioni viscerali (sindrome reno-pelvico-ureterale) e anomalie dentarie nella prole F1 di ratto.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Elementi interni della compressa:

Lattosio monoidrato
Povidone
Cellulosa microcristallina
Cros повідone
Magnesio stearato
Silice colloidale anidra

Rivestimento della compressa:

Opadry II bianco 85F18422 composto da:
Alcol polivinilico
Titanio diossido (E171)
Talco
Macrogol

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Il farmaco è fornito in blister (PVC/PE/PVDC/Alu) contenenti 28 o 84 compresse rivestite con film. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Gedeon Richter PLC
Gyomroi UT 19-21
1103 Budapest
Ungheria

8. NUMERO/I DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 040640017 - "50 mg compresse rivestite con film" - 28 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL

AIC n. 040640029 - "50 mg compresse rivestite con film" - 84 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

20 Luglio 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Luglio 2012

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

KALOSSO 150 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 168,81 mg di sodio ibandronato monoidrato, equivalente a 150 mg di acido ibandronico.

Eccipienti

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 294,69 mg di lattosio monoidrato.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Comprese rivestite con film di colore da bianco a biancastro, ovali, di forma biconvessa, marcate "M24" su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'osteoporosi in donne in post-menopausa ad elevato rischio di frattura (vedere paragrafo 5.1). E' stata dimostrata una riduzione del rischio di fratture vertebrali; non è stata stabilita l'efficacia sulle fratture del collo del femore.

4.3 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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

Kalosso deve essere assunto dopo un digiuno notturno (di almeno 6 ore) e 1 ora prima dell'assunzione di cibi e bevande (a parte l'acqua) del mattino (vedere paragrafo 4.5) o di qualsiasi altro farmaco o integratore orale (compreso il calcio).

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

Nel caso in cui manchino meno di 7 giorni alla successiva assunzione programmata, le pazienti devono attendere fino al giorno della successiva assunzione e quindi continuare ad assumere una compressa una volta al mese come programmato inizialmente.

Le pazienti non devono assumere due compresse nella stessa settimana.

Qualora l'assunzione di tali sostanze mediante la dieta alimentare risulti inadeguata, le pazienti devono assumere dosi supplementari di calcio e/o vitamina D (vedere paragrafo 4.4 e paragrafo 4.5).

Non è stata stabilita la durata ottimale del trattamento con bisfosfonati per l'osteoporosi. L'esigenza di proseguire il trattamento deve essere rivalutata periodicamente sulla base dei benefici e rischi potenziali dell'acido ibandronico, per la singola paziente, in particolare dopo 5 anni o più di utilizzo.

Popolazioni particolari

Pazienti con insufficienza renale

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

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

Pazienti con insufficienza epatica

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

Popolazione anziana

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

Popolazione pediatrica

Non vi è un uso indicato nei bambini e Kalosso non è stato studiato nella popolazione pediatrica.

Modo di somministrazione:

Uso orale.

Le compresse devono essere deglutite intere con l'aiuto di un bicchiere di acqua naturale (da 180 a 240 ml) con la paziente in posizione seduta o in piedi. Le pazienti non devono sdraiarsi per 1 ora dopo l'assunzione di Kalosso.

L'acqua naturale è l'unica bevanda che può essere assunta con Kalosso. Alcune acque minerali possono presentare una concentrazione elevata di calcio e perciò non devono essere utilizzate.

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.

-Ipocalcemia (vedere paragrafo 4.4).

-Anomalie dell'esofago che ritardano lo svuotamento esofageo, come stenosi oppure acalasia

-Incapacità di stare in piedi oppure seduti con il busto eretto per almeno 60 minuti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Ipocalcemia

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

Patologie gastrointestinali

I bisfosfonati somministrati per via orale possono causare irritazione locale della mucosa del tratto gastrointestinale superiore. Bisogna procedere con cautela quando Kalosso viene somministrato a pazienti

con patologie del tratto gastrointestinale superiore (per es. esofago di Barrett già noto, disfagia, altre patologie esofagee, gastrite, duodenite oppure ulcere) a causa della possibilità che il farmaco abbia effetti irritanti e peggiori la patologia pre-esistente.

Esperienze avverse come esofagite, ulcere ed erosioni esofagee, che in alcuni casi possono essere gravi e richiedere un ricovero ospedaliero, raramente con sanguinamento o seguite da stenosi o perforazione dell'esofago, sono state riferite nelle pazienti in terapia con bisfosfonati orali.

Sembra che il rischio di eventi avversi gravi a carico dell'esofago sia maggiore nelle pazienti che non seguono le istruzioni per l'uso e/o che continuano ad assumere bisfosfonati per via orale dopo avere sviluppato sintomi indicativi di irritazione esofagea. Le pazienti devono prestare particolare attenzione alle istruzioni per l'uso ed essere in grado di seguirle (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 Kalosso e di rivolgersi al medico qualora presentassero disfagia, odinofagia, dolore retrosternale oppure nuovo esordio o peggioramento di piroisi.

Non è stato osservato un aumento del rischio nelle sperimentazioni cliniche controllate, ma vi sono state segnalazioni dopo la commercializzazione di ulcere gastriche e duodenali con l'uso dei bisfosfonati per via orale; alcune erano gravi e complicate.

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

Osteonecrosi della mandibola

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

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

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

Fratture atipiche del femore

Sono state riportate fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore, nelle pazienti in terapia con bisfosfonati, principalmente in pazienti in terapia da lungo tempo 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 in seguito ad un trauma minimo o in assenza di trauma, e alcuni pazienti riferiscono dolore alla coscia o all'inguine, spesso associato con reperti di diagnostica per immagini di fratture da stress, settimane o mesi prima del verificarsi di una frattura femorale completa. Le fratture sono spesso bilaterali; pertanto nelle pazienti trattate con bisfosfonati che hanno subito una frattura della diafisi femorale deve essere esaminato il femore controlaterale. E' stata riportata anche una limitata guarigione di queste fratture. Nelle pazienti con sospetta frattura atipica femorale si deve prendere in considerazione l'interruzione della terapia con bisfosfonati in attesa di una valutazione della paziente basata sul rapporto beneficio rischio individuale.

Durante il trattamento con bisfosfonati le pazienti devono essere informate di segnalare qualsiasi dolore alla coscia, all'anca o all'inguine e qualsiasi paziente che manifesti tali sintomi deve essere valutata per la presenza di una frattura femorale incompleta.

Insufficienza renale

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

Intolleranza al galattosio

Le 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

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

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

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. Inoltre, il legame alle proteine plasmatiche è approssimativamente dell'85 % - 87 % (determinato *in vitro* a concentrazioni terapeutiche di farmaco) e vi è quindi un basso rischio potenziale di interazioni farmacologiche dovute a spiazzamento. L'acido ibandronico è eliminato solamente con l'escrezione renale e non è sottoposto ad alcuna biotrasformazione. La via secretoria non sembra comprendere alcuno dei sistemi di trasporto acidi o basici coinvolti nell'escrezione di altre sostanze attive.

In uno studio di due anni, condotto su donne in post-menopausa affette da osteoporosi (BM 16549), l'incidenza di eventi a carico del tratto superiore dell'apparato gastrointestinale in pazienti che assumevano contemporaneamente aspirina o FANS è risultata simile nelle pazienti in trattamento con acido ibandronico alle dosi di 2,5 mg al giorno o 150 mg una volta al mese dopo uno e due anni.

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 post-menopausa, la ranitidina per via endovenosa ha determinato un aumento della biodisponibilità dell'acido ibandronico del 20 % circa, probabilmente come risultato della ridotta acidità gastrica. Dato che questo aumento, comunque, è nell'ambito della normale variabilità della biodisponibilità dell'acido ibandronico, non sono ritenuti necessari aggiustamenti di dose quando Kalosso viene somministrato in concomitanza con H₂-antagonisti o altre sostanze attive che aumentano il pH gastrico.

Altri studi di interazione farmacocinetica in donne in post-menopausa hanno dimostrato l'assenza di qualsiasi potenziale interazione con tamoxifene o con la terapia ormonale sostitutiva (estrogeni).

Non sono state osservate interazioni durante la somministrazione concomitante con melfalan/prednisolone in pazienti affette da mieloma multiplo.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

Kalosso non deve essere usato durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se l'acido ibandronico viene 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.

Kalosso non deve essere usato durante l'allattamento.

Fertilità

Non vi sono dati sugli effetti dell'acido ibandronico sull'uomo. Negli studi riproduttivi sui ratti per via orale, l'acido ibandronico ha ridotto la fertilità. Negli studi sui ratti per via endovenosa, l'acido ibandronico ha ridotto la fertilità a dosi giornaliere elevate (vedere paragrafo 5.3).

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.9 Effetti indesiderati

La sicurezza di 2,5 mg al giorno di acido ibandronico somministrato per via orale è stata valutata su 1251 pazienti trattate nel corso di 4 studi clinici controllati verso placebo, la maggior parte delle pazienti proveniva dallo studio principale sulle fratture della durata di tre anni (MF 4411). Il profilo generale di sicurezza di 2,5 mg di acido ibandronico al giorno in tutti questi studi è risultato simile a quello del placebo. Nello studio principale della durata di due anni su donne in post-menopausa affette da osteoporosi (BM 16549), la sicurezza complessiva di 150 mg di acido ibandronico 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 è stata del 22,7% e 25,0% con la somministrazione di 150 mg di acido ibandronico una volta al mese, rispettivamente dopo uno e due anni. Le reazioni avverse sono risultate in gran parte di intensità da lieve a moderata e nella maggioranza dei casi non hanno comportato l'interruzione del trattamento.

La reazione avversa più comunemente riportata è stata l'artralgia.

Le reazioni avverse considerate dallo sperimentatore possibilmente o probabilmente correlate all'acido ibandronico sono sotto elencate secondo la Classificazione sistemica organica.

Le frequenze sono definite comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) e molto raro ($< 1/10.000$). All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1: Reazioni avverse al farmaco verificatesi in donne in post-menopausa in trattamento con acido ibandronico 150 mg una volta al mese o con acido ibandronico 2,5 mg al giorno negli studi di fase III BM16549 e MF4411 e nell'esperienza successiva alla commercializzazione.

Classe sistemica organica	Comune	Non comune	Raro	Molto raro
Disturbi del sistema immunitario			Reazioni di ipersensibilità	
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Vertigine		
Patologie oculari			Infiammazione oculare*†	

Patologie gastrointestinali*	Esofagite, gastrite, malattia da reflusso gastroesofageo, dispepsia, diarrea, dolore addominale, nausea	Esofagite, comprese ulcerazioni e stenosi esofagee e disfagia, vomito, flatulenza	Duodenite	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Rash		Angioedema, edema del volto, orticaria	
Patologie muscoloscheletriche e del tessuto connettivo	Artralgia, mialgia, dolore muscoloscheletrico, crampi muscolari, rigidità muscoloscheletrica	Lombalgia	Fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore† (reazione avversa di classe dei bisfosfonati).	Osteonecrosi della mandibola*†
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Sindrome simil-influenzale*	Affaticamento		

*Vedere le ulteriori informazioni che seguono

†Identificato nell'esperienza successiva alla commercializzazione.

Eventi avversi gastrointestinali

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

Sindrome simil-influenzale

Sintomi transitori simil-influenzali sono stati segnalati con 150 mg di acido ibandronico una volta al mese, di solito in concomitanza con la prima somministrazione. Questi sintomi sono stati in genere di breve durata, di intensità lieve o moderata, e si sono risolti proseguendo il trattamento senza bisogno di ricorrere a misure correttive. 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

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

Inflammazione oculare

Con l'acido ibandronico sono stati riferiti eventi di infiammazione oculare, quali uveite, episclerite e sclerite. In alcuni casi, tali eventi non si sono risolti fino alla sospensione dell'acido ibandronico.

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili informazioni specifiche sul trattamento del sovradosaggio con Kalosso.

Comunque, sulla base delle conoscenze di questa classe di farmaci, il sovradosaggio orale può determinare reazioni avverse del tratto gastrointestinale superiore (quali disturbi di stomaco, dispepsia, esofagite, gastrite o ulcera) o ipocalcemia. Latte o antiacidi devono essere somministrati per legare Kalosso e ogni reazione

avversa deve essere trattata sintomaticamente. Proprio per il rischio di irritazione esofagea, non deve essere indotto il vomito e la paziente deve restare in piedi.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci per il trattamento di patologie ossee, bisfosfonati, Codice ATC: M05BA06

Meccanismo d'azione

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

Effetti farmacodinamici

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

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

La somministrazione a lungo termine, sia giornaliera che intermittente (con prolungati intervalli tra una somministrazione e l'altra), nei ratti, cani e scimmie, è stata associata con la formazione di osso nuovo di qualità normale e di resistenza meccanica conservata o aumentata, anche con dosi nell'intervallo di tossicità. Nell'uomo, l'efficacia dell'acido ibandronico sia per somministrazione giornaliera che intermittente con un intervallo di 9-10 settimane tra una dose e l'altra, è stata confermata in uno studio clinico (MF 4411) nel quale l'acido ibandronico ha dimostrato la sua efficacia antifratturativa.

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

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

Efficacia clinica

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

Acido ibandronico 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.

Variazioni relative medie rispetto ai valori iniziali % [IC 95%]	Dati a un anno dallo studio BM 16549		Dati a due anni dallo studio BM 16549	
	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 aumenti della BMD dell'anca in toto superiori o pari ai valori iniziali.

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

Marcatore 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, l'78,7% (p<0,001) e il 65,6% delle pazienti sono state classificate come responder, rispettivamente nel braccio dei 150 mg al mese e in quello dei 2,5 mg al giorno.

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

Acido ibandronico 2,5 mg al giorno

Una riduzione statisticamente significativa e clinicamente rilevante nell'incidenza di nuove fratture vertebrali radiologiche, morfometriche e cliniche è stata dimostrata nello studio iniziale sulle fratture della durata di tre anni, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo (MF 4411, Tabella 3). In questo studio, l'acido ibandronico è stato valutato alle dosi orali di 2,5 mg al giorno e di 20 mg secondo un regime posologico intermittente esplorativo. L'acido ibandronico è stato assunto 60 minuti prima dell'assunzione di cibi e bevande del mattino (periodo di digiuno post-assunzione). Lo studio ha arruolato donne di età compresa tra i 55 e gli 80 anni, in post-menopausa da almeno 5 anni, con una BMD a livello della colonna lombare da 2 a 5 DS sotto il valore medio pre-menopausale (T-score) in almeno una vertebra (L1-L4) e che presentavano da una a quattro fratture vertebrali prevalenti. Tutte le pazienti hanno ricevuto 500 mg di calcio e 400 UI di vitamina D al giorno. L'efficacia è stata valutata in 2.928 pazienti. 2,5 mg di acido ibandronico somministrati una volta al giorno hanno mostrato una riduzione statisticamente significativa e clinicamente rilevante nell'incidenza di nuove fratture vertebrali. Questo regime ha ridotto l'incidenza di nuove fratture vertebrali apprezzabili radiologicamente del 62% (p=0,0001) nei tre anni di durata dello studio. Una riduzione del rischio relativo del 61 % è stata osservata dopo 2 anni (p=0,0006). Dopo 1 anno di trattamento non è stata raggiunta una differenza statisticamente significativa (p=0,056). L'effetto antifrattura è stato continuo per tutta la durata dello studio. Non vi sono state indicazioni di una riduzione dell'effetto nel tempo.

Anche l'incidenza di fratture vertebrali cliniche è stata ridotta significativamente del 49 % (p=0,011). Il forte effetto sulle fratture vertebrali si è anche riflesso in una riduzione statisticamente significativa del calo di statura rispetto al placebo (p<0,0001).

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

	Placebo (N=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 generale dello studio MF 4411 non è stata osservata una riduzione delle fratture non-vertebrali; comunque ibandronato giornaliero si è dimostrato efficace in una sottopopolazione a rischio elevato (T-score della BMD del collo del femore < - 3,0), nella quale è stata osservata una riduzione del rischio di fratture non-vertebrali del 69%.

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

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

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

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

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

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

Popolazione pediatrica

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

Assorbimento

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

Distribuzione

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

Metabolismo

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

Eliminazione

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

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

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 insufficienza renale

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

Non sono necessari aggiustamenti di dose per le pazienti con insufficienza 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 insufficienza 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 paragrafo 4.2 e paragrafo 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 insufficienza epatica

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

Popolazione anziana

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 sull'insufficienza renale).

Popolazione pediatrica

Non ci sono dati sull'uso dell'acido ibandronico in queste fasce di età.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nel cane sono stati osservati effetti tossici, ad esempio segni di danno renale, soltanto ad esposizioni considerate significativamente superiori all'esposizione massima nell'uomo, il che depone per una scarsa rilevanza clinica.

Mutagenicità/Cancerogenicità:

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

Tossicità riproduttiva:

Non vi sono evidenze di un effetto tossico fetale diretto o teratogeno dell'acido ibandronico in ratti e conigli trattati per os e non si sono verificati eventi avversi sullo sviluppo nella prole F₁ di ratto con un'esposizione extrapolata almeno 35 volte superiore all'esposizione nell'uomo. Negli studi riproduttivi sui ratti per via orale, gli effetti sulla fertilità consistevano in un aumento delle perdite pre-impianto a dosi di 1 mg/kg/die e superiori. Negli studi riproduttivi sui ratti per via endovenosa, l'acido ibandronico ha ridotto le conte spermatiche a dosi di 0,3 e 1 mg/kg/die e ha ridotto la fertilità nei maschi a 1 mg/kg/die e nelle femmine a 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

Elementi interni della compressa

Lattosio monoidrato

Povidone

Cellulosa microcristallina

Crospovidone

Magnesio stearato

Silice colloidale anidra

Rivestimento della compressa

Opadry II bianco 85F18422 composto da:

Alcol polivinilico

Titanio diossido (E171)

Talco

Macrogol

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.6 Natura e contenuto del contenitore

Il farmaco è fornito in blister (PVC/PE/PVDC/AL) contenenti 1 o 3 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Gedeon Richter PLC

Gyomroi UT 19-21

1130 Budapest

Ungheria

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

AIC n. 040640031 - "150 mg compresse rivestite con film" - 1 compressa in blister PVC/PE/PVDC/AL

AIC n. 040640043 - "150 mg compresse rivestite con film" - 3 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Luglio 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Luglio 2012

Agenzia Italiana del Farmaco