

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ETANORDEN 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.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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

Etanorden 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 Etanorden 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 paragrafi 4.4 e 4.5).

Non è stata stabilita la durata ottimale del trattamento con bifosfonati per l'osteoporosi. L'esigenza di proseguire il trattamento deve essere rivalutata periodicamente sulla base dei benefici e dei 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 paragrafi 4.4 e 5.2) il trattamento con Etanorden 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 Etanorden 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 Etanorden.

L'acqua naturale è l'unica bevanda che può essere assunta con Etanorden. 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

- Ipsensibilità all'acido ibandronico o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Ipocalcemia (vedere paragrafo 4.4).
- Anomalia 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 Etanorden. Anche altri disturbi del metabolismo osseo e minerale devono essere trattati efficacemente. Una adeguata assunzione di calcio e vitamina D è importante in tutte le pazienti.

Patologie gastrointestinali

I bifosfonati somministrati per via orale possono causare irritazione locale della mucosa del tratto gastrointestinale superiore. Bisogna procedere con cautela quanto Etanorden 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'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 Etanorden e di rivolgersi al medico qualora presentassero disfagia, odinofagia, dolore retro sternale 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 bifosfonati per via orale; alcune erano gravi e complicate.

Poiché i farmaci antinfiammatori non steroidei e i bifosfonati sono entrambi associati ad irritazione gastrointestinale, si deve procedere con cautela durante la somministrazione concomitante.

Osteonecrosi della mandibola

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

Si deve considerare una visita odontoiatrica con un'adeguata profilassi dentale prima del trattamento con bifosfonati in pazienti con concomitanti fattori di rischio (ad 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 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 nelle pazienti in terapia con i bifosfonati, principalmente in pazienti in terapia da lungo tempo per l'osteoporosi. Queste fratture trasversali od 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 alcune 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 bifosfonati che hanno subito una frattura della diafesi 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 bifosfonati in attesa di una valutazione della paziente, basata sul rapporto beneficio rischio individuale.

Durante il trattamento con bifosfonati, 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 Etanorden non è raccomandato nelle pazienti con una clearance della creatinina inferiore a 30ml/min (vedere paragrafo 5.2).

Intolleranza al galattosio

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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 Etanorden, il che è in accordo con quanto rilevato negli studi sull'animale. Le pazienti, perciò, devono assumere Etanorden dopo un digiuno notturno (almeno 6 ore) e continuare a digiunare per 1 ora dopo l'assunzione di Etanorden (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 Etanorden. Pertanto le pazienti non devono assumere altri farmaci per via orale per almeno 6 ore prima di assumere Etanorden e per 1 ora dopo l'assunzione di Etanorden.

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 Etanorden 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.

Etanorden 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.

Etanorden non deve essere usato durante l'allattamento.

Fertilità

Non vi sono dati sugli effetti dell'acido ibandronico proveniente da esseri umani. Negli studi riproduttivi sui ratti per via orale, l'acido ibandronico ha ridotto la fertilità. Negli studi condotti nei ratti utilizzando la 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

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 dei 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 a l'acido ibandronico sono state elencate secondo la Classificazione sistemica organica.

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

Tabella 1: Reazioni avverse 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 incluse ulcerazioni o stenosi esofagee e disfagia, vomito, flatulenza	Duodenite	- -
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Rash	- -	Angioedema, edema del volto, orticaria	- -
Patologie muscolo scheletriche, del tessuto connettivo	Artralgia, mialgia, dolore muscoloscheletrico, crampi muscolari, rigidità muscoloscheletrica	Lombalgia	Fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore+ (reazione avversa di classe dei bifosfonati)	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

Sindrome simil-influenzali

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.

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

Riscontri di test di laboratorio

Nello studio principale di tre anni con 2,5 mg al giorno di acido ibandronico (MF 4411) non si sono rilevate differenze rispetto a placebo per anomalie di laboratorio indicative di disfunzione epatica o renale, di un apparato ematopoietico malfunzionante, ipocalcemia o ipofosfatemia. Analogamente, non sono state rilevate differenze tra i gruppi nello studio BM 16549 dopo uno e due anni.

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'acido ibandronico sono stati riferiti eventi di inflammatione 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 Etanorden. 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 Etanorden 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, bifosfonati, Codice ATC: M05BA06

Meccanismo d'azione

L'acido ibandronico è un bifosfonato estremamente potente, appartenente al gruppo dei bifosfonati 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 un'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.

	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)
Variazioni relative medie rispetto ai valori iniziali % [IC 95%]				
BMD della colonna lombare L2-L4	3,9 [3,4, 4,3]	4,9 [4,4, 5,3]	5,0 [4,4, 5,5]	6,6 [6,0, 7,1]
BMD dell'anca in toto	2,0 [1,7, 2,3]	3,1 [2,8, 3,4]	2,5 [2,1, 2,9]	4,2 [3,8, 4,5]
BMD del collo del femore	1,7 [1,3, 2,1]	2,2 [1,9, 2,6]	1,9 [1,4, 2,4]	3,1 [2,7, 3,6]
BMD del trocantere	3,2 [2,8, 3,7]	4,6 [4,2, 5,1]	4,0 [3,5, 4,5]	6,2 [5,7, 6,7]

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

A un anno (analisi primaria), il 91,3% ($p=0,005$) delle pazienti trattate con 150 mg di acido ibandronico una volta al mese ha ottenuto un incremento della BMD della colonna lombare superiore o pari ai valori iniziali (responder in termini di BMD) rispetto all'84,0% delle pazienti trattate con 2,5 mg di acido ibandronico al giorno. A due anni, sono risultate responder il 93,5% ($p=0,004$) e l'86,4% delle pazienti trattate con 150 mg di acido ibandronico una volta al mese o con 2,5 mg di acido ibandronico al giorno rispettivamente.

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

Etanorden 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 immodificata dal rene. La frazione non assorbita di acido ibandronico è eliminata immodificata nelle feci.

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

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

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 totali, renale e non renale sono diminuite rispettivamente del 67 %, 77 % e 50 % in soggetti affetti da insufficienza renale grave; tuttavia non è stata osservata una riduzione della tollerabilità associata con l'aumento dell'esposizione. Per la limitata esperienza clinica, non è raccomandato l'uso di acido ibandronico nelle pazienti con insufficienza renale grave (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). La farmacocinetica dell'acido ibandronico non è stata valutata in pazienti con malattia renale terminale non sottoposte a emodialisi. La farmacocinetica dell'acido ibandronico in queste pazienti è sconosciuta e l'acido ibandronico non deve essere utilizzato in questi casi.

Pazienti con 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 funzione 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 estrapolata almeno 35 volte superiore all'esposizione nell'uomo. Negli studi di riproduzione condotto nei ratti utilizzando la somministrazione orale, gli effetti della fertilità consistevano in una aumentata perdita di preimpianto alla dose di 1mg/kg/die o superiore. Negli studi

di riproduzione condotto nei ratti utilizzando la somministrazione endovenosa, l'acido ibandronico a diminuito la conta degli spermatozoi alle dosi di 0,3 e 1 mg/kg/die e ha ridotto la fertilità ei maschi alla dose di 1 mg/kg/die e nelle femmine alla dose di 1,2 mg/kg/die. Gli effetti avversi dell'acido ibandronico negli studi di tossicità riproduttiva condotti sul ratto sono stati quelli osservati con i bifosfonati 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
Crosopovidone
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 speciale condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Il farmaco è fornito in blister (PVC/PE/PVDC/AL) contenenti 1 o 3 compresse.
E' 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
Gyömrői út 19-21
1103 Budapest
Ungheria

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

AIC n. 040884013 - "150 mg Compresse rivestite con film" 1 Compresa in blister PVC/PE/PVDC/AL

AIC n. 040884025 - "150 mg Compresse rivestite con film" 3 Compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

<{GG/MM/AAAA}> <{GG mese AAAA}>

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

07/2012

Agenzia Italiana del Farmaco