

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Acido ibandronico Aurobindo Pharma Italia 2 mg concentrato per soluzione per infusione
Acido ibandronico Aurobindo Pharma Italia 6 mg concentrato per soluzione per infusione

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino da 2 ml di concentrato per soluzione per infusione contiene 2 mg di acido ibandronico (pari a 2,25 mg di acido ibandronico, sale monosodico, monoidrato).

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

Un ml di concentrato per soluzione per infusione contiene 1 mg di acido ibandronico (pari a 1,13 mg di acido ibandronico, sale monosodico, monoidrato).

Eccipienti con effetti noti:

Sodio (meno di 1 mmol per dose)

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

3 FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.
Soluzione limpida e incolore.

pH del medicinale non diluito: 4,9-5,5

4 INFORMAZIONI CLINICHE

1.1 Indicazioni terapeutiche

L'acido ibandronico è indicato negli adulti per:

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

1.2 Posologia e modo di somministrazione

Ai pazienti trattati con acido ibandronico deve essere fornito il foglio illustrativo e la carta di promemoria per il paziente.

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

Posologia

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

La dose raccomandata per la prevenzione degli eventi scheletrici in pazienti affette da carcinoma 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.

Un tempo di infusione inferiore (cioè 15 minuti) deve essere utilizzato solamente in pazienti con funzionalità renale normale o con danno 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 danno renale* (vedere paragrafo 4.2) per le raccomandazioni relative alla posologia e alla somministrazione del farmaco in questa popolazione di pazienti.

Trattamento dell'ipercalcemia indotta da tumori

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

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

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

Or

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

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

Nella maggior parte dei casi un'aumentata calcemia può venire riportata a valori normali entro 7 giorni. Il tempo mediano della ricaduta (reincremento della calcemia corretta per i valori di albumina superiore 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.

L'acido ibandronico concentrato per soluzione per infusione deve essere somministrato come infusione endovenosa nell'arco di 2 ore.

Popolazioni speciali

Pazienti con compromissione epatica

Non sono richieste correzioni della dose (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti con danno renale

Nelle pazienti con danno renale lieve (CLCr ≥ 50 e < 80 ml/min) non è necessario alcun aggiustamento della dose. Nelle pazienti con danno renale moderato (CLCr ≥ 30 e < 50 ml/min) o danno renale grave (CLCr < 30 ml/min) che sono in trattamento per la prevenzione degli eventi scheletrici conseguenti a carcinoma mammario e malattia ossea metastatica, devono essere seguite le seguenti raccomandazioni posologiche (vedere paragrafo 5.2):

Clearance della creatinina (ml/min)	Dose / tempo di infusione ¹	Volume di infusione ²
≥50 CLcr <80	6 mg / 15 minuti	100 ml
≥30 CLcr <50	4 mg / 1 ora	500 ml
<30	2 mg / 1 ora	500 ml

¹ Somministrazione ogni 3-4 settimane

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

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 anziana (>65 anni)

Non sono richieste correzioni della dose (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia dell'acido ibandronico nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non è disponibile alcun dato (vedere paragrafo 5.1 e paragrafo 5.2).

Modo di somministrazione

Per somministrazione endovenosa.

Il contenuto del flaconcino deve essere utilizzato come segue:

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

Solo per dose singola. La soluzione deve essere usata solo se si presenta limpida e priva di particelle.

L'acido ibandronico concentrato per soluzione per infusione deve essere somministrato come infusione endovenosa. Occorre assicurarsi di non somministrare acido ibandronico concentrato per soluzione per infusione per via endarteriosa o paravenosa, poiché tale eventualità potrebbe determinare danni tissutali.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità all'acido ibandronico o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- 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 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 integratore di calcio e/o vitamina D se l'assunzione con gli alimenti è inadeguata.

Reazione anafilattica/shock

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

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

Osteonecrosi della mandibola/mascella

L'osteonecrosi della mandibola/ mascella (ONJ) è stata riportata molto raramente nel periodo post-marketing in pazienti in trattamento con acido ibandronico per indicazioni oncologiche (vedere paragrafo 4.8).

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

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

Durante la valutazione del rischio individuale di sviluppare osteonecrosi della mandibola/mascella devono essere considerati i seguenti fattori di rischio:

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

Tutti i pazienti devono essere incoraggiati a mantenere una buona igiene orale, a sottoporsi a controlli dentari di routine e a segnalare immediatamente qualsiasi sintomo orale come mobilità dentale, dolore, gonfiore o mancata rimarginazione di piaghe, oppure secrezione durante il trattamento con acido ibandronico.

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

Osteonecrosi del canale uditivo esterno

È stata riferita osteonecrosi del canale uditivo esterno in concomitanza con l'uso di bisfosfonati, prevalentemente in associazione a terapie di lungo termine. Tra i possibili fattori di rischio dell'osteonecrosi del canale uditivo esterno sono inclusi l'uso di steroidi e la chemioterapia e/o fattori di rischio locali quali infezione o trauma. L'eventualità di osteonecrosi del canale uditivo esterno deve essere valutata in pazienti trattati con bisfosfonati che presentano sintomi a carico dell'orecchio, tra cui infezioni croniche dell'orecchio.

Fratture atipiche del femore

Sono state segnalate fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore, principalmente in pazienti in terapia da lungo tempo con bifosfonati per l'osteoporosi. Queste fratture trasversali o oblique corte, possono verificarsi in qualsiasi parte del femore a partire da appena sotto il piccolo trocantere fino a sopra la linea sovracondiloidea. Queste fratture si verificano spontaneamente o dopo un trauma minimo e alcuni pazienti manifestano dolore alla coscia o all'inguine, spesso associato a evidenze diagnostiche per immagini di fratture da stress, settimane o mesi prima del verificarsi di una frattura femorale completa. Le fratture sono spesso bilaterali; pertanto nei pazienti trattati con bifosfonati che hanno subito una frattura della diafisi femorale deve essere esaminato il femore controlaterale. È stata segnalata anche una limitata guarigione di queste fratture.

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

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

Pazienti con danno renale

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

Pazienti con compromissione epatica

Poiché non sono disponibili dati clinici, non possono essere formulate raccomandazioni posologiche per pazienti con grave insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.2).

Pazienti con compromissione cardiaca

Nei pazienti a rischio di insufficienza cardiaca deve essere evitata l'iperidratazione.

Pazienti con accertata ipersensibilità ad altri bisfosfonati

Si deve prestare cautela con quei pazienti con nota ipersensibilità ad altri bisfosfonati.

Eccipienti con effetto noto

Acido ibandronico concentrato per soluzione per infusione è essenzialmente privo di sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

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 ipomagnesiemia.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati sufficienti sull'uso dell'acido ibandronico in donne in gravidanza. Studi condotti sui ratti hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per l'uomo è sconosciuto. Di conseguenza l'acido ibandronico non deve essere somministrato durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se l'acido ibandronico venga escreto nel latte materno. Studi condotti nei ratti in allattamento hanno dimostrato la presenza di bassi livelli di acido ibandronico nel latte dopo somministrazione endovenosa.

L'acido ibandronico non deve essere usato durante l'allattamento.

Fertilità

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

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

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

1 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse segnalate di maggiore gravità sono state reazione anafilattica/shock, fratture atipiche del femore, osteonecrosi della mandibola/mascella e infiammazione oculare (vedere paragrafo "Descrizione di alcune reazioni avverse" e paragrafo 4.4).

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

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

Elenco tabellare delle reazioni avverse

La tabella 1 elenca le reazioni avverse riportate da studi principali di fase III (trattamento dell'ipercalcemia indotta da tumore: 311 pazienti trattati con acido ibandronico 2 mg o 4 mg; prevenzione di eventi scheletrici in pazienti con carcinoma mammario e metastasi ossee: 152 pazienti trattati con acido ibandronico 6 mg) e dall'esperienza successiva alla commercializzazione.

Le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione MedDRA per sistemi e organi e la categoria di frequenza. Le categorie di frequenza sono definite mediante la seguente convenzione: molto comune (>1/10); comune (\geq 1/100, <1/10); non comune (\geq 1/1.000, <1/100); raro (\geq 1/10.000, <1/1.000); molto raro (<1/10.000); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascun gruppo di frequenza le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1: reazioni avverse segnalate per la somministrazione endovenosa dell'acido ibandronico

Classificazione per sistemi ed organi	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
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			
Disturbi del sistema immunitario				Ipersensibilità†, broncospasmo†, angioedema†, reazione anafilattica/shock †, **	Esacerbazione dell'asma †
Patologie endocrine	Disturbi delle paratiroidi				

Classificazione per sistemi ed organi	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipocalcemia**	Ipofosfatemia			
Disturbi psichiatrici		Disturbi del sonno, ansia, labilità affettiva			
Patologie del sistema nervoso	Cefalea, capogiri, disgeusia (alterazione del gusto)	Disturbi cerebrovascolari, lesione delle radici nervose, amnesia, emicrania, nevralgia, ipertonìa, iperestesia, parestesia periorale, parosmia			
Patologie dell'occhio	Cataratta		Inflamazione 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		sindrome di Stevens-Johnson†, necrolisi epidermica tossica†, eritema multiforme†,	

Classificazione per sistemi ed organi	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
				dermatite bollosa†	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Osteoartrite, mialgia, artralgia, disturbi articolari, dolore osseo		Fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore†	Osteonecrosi della mandibola/mascelle†** Osteonecrosi del canale uditivo esterno (reazione avversa per la classe dei bisfosfonati) ‡	
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	Piressia, Sindrome simil-influenzale**, edemi periferici, astenia, sete	Ipotermia			
Esami diagnostici	gamma-GT aumentate, creatinina aumentata	fosfatasi alcaline plasmatiche aumentate, peso ridotto			
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura		Trauma, dolore al sito di iniezione			

** Vedere le ulteriori informazioni sotto riportate

† Identificato nell'esperienza successiva alla commercializzazione

Descrizione di alcune reazioni avverse

Ipocalcemia

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

Sindrome 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.

Osteonecrosi della mandibola/mascella

Sono stati riportati casi di osteonecrosi della mandibola/mascella, principalmente in pazienti con cancro trattati con medicinali che inibiscono il riassorbimento osseo, come acido ibandronico (vedere paragrafo 4.4). Casi di osteonecrosi della mandibola/mascella sono stati segnalati nell'esperienza post-marketing con acido ibandronico.

Infiammazione oculare

Con l'utilizzo dell'acido ibandronico sono stati riportati eventi infiammatori oculari come uveite, episclerite e sclerite. 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.

1.3 Sovradosaggio

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

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

L'acido ibandronico appartiene al gruppo dei bifosfonati, una categoria di farmaci che agisce in maniera specifica sull'osso. La loro selettività nei confronti del tessuto osseo è dovuta all'elevata affinità dei bifosfonati nei confronti dei componenti minerali. Il meccanismo d'azione dei bifosfonati si basa sull'inibizione dell'attività osteoclastica, anche se il meccanismo preciso non è ancora stato chiarito.

In vivo, l'acido ibandronico previene la distruzione ossea indotta sperimentalmente attraverso l'interruzione della funzione delle gonadi, retinoidi, tumori o estratti di tumori. L'inibizione dell'assorbimento di sostanza ossea endogena è anche stata documentata attraverso studi cinetici con 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'appropriata deposizione di osso. L'acido ibandronico inibisce selettivamente l'attività osteoclastica, riducendo il riassorbimento osseo e riducendo perciò le complicazioni scheletriche della malattia maligna.

Studi clinici nel trattamento dell'ipercalcemia indotta da tumori

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

Durante gli studi clinici, nell'intervallo di 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.

Dosaggio di acido ibandronico	% di pazienti con risposta	Intervallo di confidenza 90%
2 mg	54	44-63
4 mg	76	62-86
6 mg	78	64-88

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

Studi clinici nella prevenzione degli eventi scheletrici in pazienti affette da carcinoma della mammella e metastasi ossee

Studi clinici condotti su pazienti affette da carcinoma della mammella e metastasi ossee hanno dimostrato che esiste un effetto inibitorio dose-dipendente sull'osteolisi dell'osso, espresso dai marcatori del riassorbimento osseo, e un effetto dose-dipendente sugli eventi scheletrici.

La prevenzione degli eventi scheletrici in pazienti affette da carcinoma della 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 con placebo della durata di 96 settimane. Le pazienti affette da tumore della mammella e metastasi ossee confermate radiologicamente sono state randomizzate a ricevere placebo (158 pazienti) o acido ibandronico 6 mg (154 pazienti). I risultati di questo studio sono riassunti più sotto.

Endpoint principali di efficacia

L'endpoint primario dello studio è stato il tasso di morbilità scheletrica per periodo (SMPR). Questo era un endpoint composito che aveva 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 l'acido ibandronico 6 mg per via endovenosa rispetto al 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; $p=0,003$). Nella tabella 2 sono riassunti i risultati di efficacia.

Tabella 2: Risultati di efficacia (Pazienti Affette da Carcinoma 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 l'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 3.

Tabella 3: Risultati secondari di efficacia (Pazienti Affette da Tumore della Mammella con Malattia Metastatica Ossea)

	Placebo n=158	Acido ibandronico 6 mg n=154	valore di p
Dolore osseo*	0,21	-0,28	p<0,001
Utilizzo di analgesici*	0,90	0,51	p=0,083
Qualità della vita*	-45,4	-10,3	p=0,004

* Media della variazione dal basale all'ultima valutazione.

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

La sicurezza dell'acido ibandronico infuso nell'arco di tempo di 1 ora o di 15 minuti è stata confrontata in uno studio con 130 pazienti affette da carcinoma mammario metastatico. Non è stata osservata nessuna differenza negli indicatori della funzionalità renale. Il profilo globale di eventi avversi dell'acido ibandronico dopo l'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 (vedere paragrafo 4.2 e paragrafo 5.2)

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo un'infusione di 2 ore di 2, 4 e 6 mg di acido ibandronico, i parametri farmacocinetici sono 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 terminale apparente 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 dalle dosi e dalla sensibilità del test, ma il valore dell'emivita terminale apparente è generalmente nell'intervallo compreso tra 10 e 60 ore. I livelli plasmatici iniziali, comunque, scendono rapidamente, raggiungendo il 10% del valore al picco entro 3 e 8 ore dalla somministrazione endovenosa o orale, rispettivamente. Non è stato osservato alcun accumulo sistemico quando l'acido ibandronico è stato somministrato per via endovenosa una volta ogni 4 settimane per 48 settimane a pazienti affetti da malattia metastatica ossea.

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

La via secretoria di eliminazione renale non sembra comprendere sistemi di trasporto noti di tipo acido o basico coinvolti nell'escrezione di altre sostanze attive. Inoltre, l'acido ibandronico non inibisce i principali isoenzimi P450 epatici umani e non induce il sistema del citocromo P450 epatico nei ratti.

Farmacocinetica nelle 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 con danno renale

L'esposizione ad acido ibandronico in pazienti affette da danno renale di vari gradi presenta una relazione con la clearance della creatinina (CLcr). In soggetti con danno 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 danno 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 danno renale lieve ed è aumentata del 12% in quelle con danno renale moderato. Nelle pazienti con danno renale lieve (CLcr ≥50 e <80ml/min) non è necessario alcun aggiustamento della dose. Nelle pazienti con danno renale moderato (CLcr ≥30 e <50 ml/min) o danno renale grave (CLcr <30 ml/min) che sono in trattamento per la prevenzione degli eventi scheletrici conseguenti a carcinoma mammario e malattia ossea metastatica, si raccomanda un aggiustamento della dose (vedere paragrafo 4.2).

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 non è metabolizzato ma eliminato tramite escrezione renale e con la captazione da parte dell'osso. Non sono perciò necessari aggiustamenti di dose nei pazienti affetti da compromissione epatica. Inoltre, dato che il legame alle proteine plasmatiche dell'acido ibandronico è approssimativamente dell'87% a concentrazioni terapeutiche, è improbabile che l'ipoproteinemica dell'insufficienza epatica grave porti ad aumenti clinicamente significativi delle concentrazioni plasmatiche libere.

Anziani (vedere paragrafo 4.2)

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

Popolazione pediatrica (vedere paragrafo 4.2 e paragrafo 5.1)

Non vi sono dati sull'utilizzo dell'acido ibandronico in pazienti di età inferiore a 18 anni.

1 Dati preclinici di sicurezza

In studi non clinici sono stati osservati effetti solo con esposizioni sufficientemente in eccesso rispetto alla massima esposizione umana, indicando una scarsa rilevanza per la pratica clinica. Come con altri bifosfonati, il rene è stato identificato come il principale organo bersaglio della tossicità sistemica.

Mutagenicità/Cancerogenicità:

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

Tossicità riproduttiva:

Non sono state riscontrate evidenze di tossicità fetale diretta o effetti teratogeni per l'acido ibandronico in ratti e conigli trattati per via endovenosa. Negli studi di riproduzione condotti nei ratti utilizzando la somministrazione orale, gli effetti sulla fertilità consistevano in una aumentata perdita di preimpianto alla dose di 1 mg/kg/die o superiore. Negli studi di riproduzione condotti nei ratti utilizzando la somministrazione endovenosa, l'acido ibandronico ha diminuito la conta degli spermatozoi alle dosi di 0,3 e 1 mg/kg/die e ha ridotto la fertilità nei maschi alla dose di 1 mg/kg/die e nelle femmine alla dose di 1,2 mg/kg/die. Gli effetti avversi dell'acido ibandronico negli studi di tossicità riproduttiva condotti sul ratto sono stati quelli attesi per questa classe di 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

1.4 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro

Sodio idrossido (E524) (per la correzione del pH)

Acido acetico glaciale (E260)

Sodio acetato triidrato

Acqua per preparazioni iniettabili

1.5 Incompatibilità

Questo prodotto medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti farmaceutici, ad eccezione di quelli indicati nel paragrafo 6.6.

1.6 Periodo di validità

Confezionato per la vendita: 2 anni

Dopo diluizione, la stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 24 ore a 2 °C e 8 °C.

Da un punto di vista microbiologico, la soluzione diluita deve essere utilizzata immediatamente. In caso contrario, il periodo e le condizioni di conservazione durante l'uso prima della somministrazione sono di responsabilità dell'utilizzatore e non devono superare le 24 ore a temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C.

1.7 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione prima della diluizione

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

1.8 Natura e contenuto del contenitore

1, 3, 5 o 10 flaconcini di vetro trasparente incolore.

I flaconcini sono chiusi con un tappo in gomma.

I flaconcini da 2 ml hanno una ghiera flip-off di colore arancione.

I flaconcini da 6 ml hanno una ghiera flip-off di colore turchese.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

1.9 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

A seconda dell'indicazione, l'acido ibandronico concentrato per soluzione per infusione può essere diluito come segue:

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

Il contenuto del(dei) flaconcino(i) deve essere aggiunto a 100 ml di soluzione isotonica di sodio cloruro o 100 ml di una soluzione di glucosio al 5%.

Trattamento dell'ipercalcemia indotta da tumori

Il contenuto dei flaconcini deve essere aggiunto a 500 ml di soluzione isotonica di sodio cloruro o 500 ml di una soluzione di destrosio al 5%.

Il prodotto non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Il rilascio di medicinali nell'ambiente deve essere minimizzato.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Aurobindo Pharma (Italia) S.r.l., via San Giuseppe 102, 21047 Saronno (VA)

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

040554014 - "2 MG CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE" 1 FLACONCINO 2 ML

040554026 - "2 MG CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE" 3 FLACONCINI 2 ML

040554038 - "2 MG CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE" 5 FLACONCINI 2 ML

040554040 - "2 MG CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE" 10 FLACONCINI 2 ML

040554053 - "6 MG CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE" 1 FLACONCINO 6 ML

040554065 - "6 MG CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE" 3 FLACONCINI 6 ML

040554077 - "6 MG CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE" 5 FLACONCINI 6 ML

040554089 - "6 MG CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE" 10 FLACONCINI 6 ML

2 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 09/11/2012

Data del rinnovo più recente:

8 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Acido ibandronico Aurobindo Pharma Italia 3 mg soluzione iniettabile

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una siringa preriempita da 3 ml di soluzione iniettabile contiene 3 mg di acido ibandronico (in forma di 3,375 mg di acido ibandronico, sale monosodico, monoidrato).

La concentrazione di acido ibandronico nella soluzione iniettabile è 1 mg per ml.

Eccipienti con effetto noto: sodio (meno di 1 mmol per dose).

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

3 FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

Soluzione limpida e incolore.

Il pH della soluzione è 4,9 – 5,5.

9 INFORMAZIONI CLINICHE

9.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

9.2 Posologia e modo di somministrazione

Alle pazienti trattate con iniezioni di acido ibandronico deve essere fornito il foglio illustrativo e la carta di promemoria per il paziente.

Posologia:

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

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

In caso di dimenticanza di una somministrazione, effettuare l'iniezione appena possibile. Successivamente, programmare le iniezioni ad intervalli di 3 mesi dalla data dell'ultima iniezione.

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

Popolazioni di pazienti speciali

Pazienti con danno renale

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

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

Pazienti con compromissione epatica

Non sono richieste correzioni della dose (vedere paragrafo 5.2).

Anziani (> 65 anni)

Non sono richieste correzioni della dose (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

Non ci sono usi pertinenti dell'acido ibandronico nei bambini sotto i 18 anni e l'acido ibandronico non è stato studiato in questa popolazione (vedere paragrafi 5.1 e 5.2)

Modo di somministrazione

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

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

9.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità all'acido ibandronico o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1).
- Ipocalcemia

9.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Errori di somministrazione

Fare attenzione a non somministrare acido ibandronico per iniezione intra-arteriosa o paravenosa, perché ciò potrebbe provocare danni ai tessuti.

Ipocalcemia

L'acido ibandronico, come altri bifosfonati somministrati per via endovenosa, può provocare una riduzione transitoria dei valori del calcio sierico.

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

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

Reazione anafilattica/shock

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

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

Osteonecrosi della mandibola/mascella

L'osteonecrosi della mandibola/ mascella (ONJ) è stata riportata molto raramente nel periodo post-marketing in pazienti in trattamento con acido ibandronico per l'osteoporosi (vedere paragrafo 4.8).

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

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

Durante la valutazione del rischio individuale di sviluppare osteonecrosi della mandibola/mascella devono essere considerati i seguenti fattori di rischio:

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

Tutti le pazienti devono essere incoraggiate a mantenere una buona igiene orale, a sottoporsi a controlli dentari di routine e a segnalare immediatamente qualsiasi sintomo orale come mobilità dentale, dolore, gonfiore o mancata rimarginazione di piaghe, oppure secrezione durante il trattamento con acido ibandronico. Durante il trattamento, procedure dentistiche invasive devono essere eseguite con cautela ed evitate in prossimità del trattamento con acido zoledronico.

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

Osteonecrosi del canale uditivo esterno

È stata riferita osteonecrosi del canale uditivo esterno in concomitanza con l'uso di bisfosfonati, prevalentemente in associazione a terapie di lungo termine. Tra i possibili fattori di rischio dell'osteonecrosi del canale uditivo esterno sono inclusi l'uso di steroidi e la chemioterapia e/o fattori di rischio locali quali infezione o trauma. L'eventualità di osteonecrosi del canale uditivo esterno deve essere valutata in pazienti trattati con bisfosfonati che presentano sintomi a carico dell'orecchio, tra cui infezioni croniche dell'orecchio.

Fratture atipiche del femore

Sono state segnalate fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore, principalmente in pazienti in terapia da lungo tempo con bisfosfonati per l'osteoporosi. Queste fratture trasversali o oblique corte, possono verificarsi in qualsiasi parte del femore a partire da appena sotto il piccolo trocantere fino a sopra la linea sovracondiloidea. Queste fratture si verificano in assenza di trauma o con trauma minimo e alcuni pazienti manifestano dolore alla coscia o all'inguine, spesso associato a evidenze 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 nei pazienti trattati con bisfosfonati che hanno subito una frattura della diafisi femorale deve essere esaminato il femore controlaterale. È stata riportata anche una limitata guarigione di queste fratture. Nei pazienti con sospetta frattura atipica del femore si deve prendere in considerazione l'interruzione della terapia con bisfosfonati in attesa di una valutazione del paziente basata sul rapporto rischio/beneficio individuale.

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

Danno renale

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

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

Pazienti con compromissione cardiaca

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

9.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

9.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'acido ibandronico è destinato a uso esclusivo delle donne in post-menopausa e non deve essere somministrato a donne in età fertile.

Non vi sono dati sufficienti sull'uso dell'acido ibandronico in donne in gravidanza. Studi condotti sui ratti hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per l'uomo è sconosciuto.

L'acido ibandronico non deve essere somministrato durante la gravidanza.

Allattamento al seno

Non è noto se l'acido ibandronico venga escreto nel latte materno. Studi condotti nei ratti in allattamento hanno dimostrato la presenza di bassi livelli di acido ibandronico nel latte dopo somministrazione endovenosa.

L'acido ibandronico non deve essere usato durante l'allattamento al seno.

Fertilità

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

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

Sulla base del profilo farmacodinamico e farmacocinetico e delle segnalazioni di reazioni avverse, si può prevedere che l'acido ibandronico non abbia nessuna o abbia un'influenza trascurabile sulla capacità di guidare veicoli e azionare macchinari.

9.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più gravi che sono state riportate sono reazione anafilattica/shock, fratture atipiche del femore, osteonecrosi della mandibola/mascella 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 di 2,5 mg al giorno di acido ibandronico somministrato per via orale è stata valutata nel corso di 4 studi clinici controllati con placebo su 1251 pazienti trattate, la maggior parte proveniente dallo studio principale sulle fratture della durata di tre anni (MF 4411).

Nello studio principale della durata di due anni su donne in post-menopausa affette da osteoporosi (BM16550), la sicurezza complessiva dell'iniezione endovenosa di 3 mg di acido ibandronico ogni 3 mesi è risultata simile a quella di 2,5 mg di acido ibandronico orale al giorno. La percentuale complessiva delle pazienti che hanno manifestato una reazione avversa è stata del 26,0% e del 28,6% con l'iniezione di 3 mg di acido ibandronico ogni 3 mesi, rispettivamente dopo uno e due anni. La maggior parte delle reazioni avverse non hanno portato all'interruzione del trattamento.

Le reazioni avverse sono elencate in accordo alla classificazione per sistemi e organi secondo 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 ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

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

Classificazione per sistemi e organi	Comune	Non comune	Raro	Molto raro
Disturbi del sistema immunitario		Esacerbazione dell'asma	Reazione di ipersensibilità	Reazione anafilattica/shock*†
Patologie del sistema nervoso	Cefalea			
Patologie dell'occhio			Infiemmazione oculare*†	
Patologie vascolari		Flebite/ tromboflebite		
Patologie gastrointestinali	Gastrite, dispepsia, diarrea, dolore addominale, nausea, stipsi			
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione		Angioedema, gonfiore/edema del volto, orticaria	sindrome di Stevens-Johnson†, necrolisi epidermica tossica†, eritema multiforme†, dermatite bollosa†
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia, mialgia, dolore muscoloscheletrico, lombalgia	dolore osseo	Fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore†	Osteonecrosi della mandibola/mascella*† Osteonecrosi del canale uditivo esterno (reazione avversa per la classe dei bisfosfonati) †
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Sindrome simil-influenzale*, affaticamento	Reazioni nella sede di iniezione, astenia		

* Vedere le ulteriori informazioni sotto riportate.

† Identificato nell'esperienza successiva alla commercializzazione.

Descrizione di alcune reazioni avverse

Sindrome simil-influenzale

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

Osteonecrosi della mandibola/mascella

Sono stati riportati casi di osteonecrosi della mandibola/mascella, principalmente in pazienti con cancro trattati con medicinali che inibiscono il riassorbimento osseo, come acido ibandronico (vedere paragrafo 4.4). Casi di osteonecrosi della mandibola/mascella sono stati segnalati nell'esperienza post-marketing con acido ibandronico

Infiammazione oculare

Con l'utilizzo dell'acido ibandronico sono stati riportati eventi infiammatori oculari come uveite, episclerite e sclerite. 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.

9.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili informazioni specifiche sul trattamento del sovradosaggio con acido ibandronico.

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

10 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

10.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo di azione

Acido ibandronico è un bifosfonato estremamente potente appartenente al gruppo dei bifosfonati contenenti azoto, che agisce selettivamente sul tessuto osseo e inibisce specificamente l'attività osteoclastica senza influenzare direttamente la formazione dell'osso. Non interferisce con il reclutamento degli osteoclasti. L'acido ibandronico induce progressivi incrementi netti della massa ossea e una diminuzione dell'incidenza delle fratture attraverso la riduzione ai valori premenopausali dell'elevato turnover osseo delle donne in post-menopausa.

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 dalla cessazione dell'attività gonadica, da retinoidi, da tumori o da estratti tumorali. Nei ratti giovani (in rapida crescita), è inibito anche il riassorbimento osseo endogeno, il che comporta un aumento della massa ossea normale rispetto agli animali non trattati.

Modelli animali hanno confermato che l'acido ibandronico è un inibitore molto potente dell'attività osteoclastica. Nei ratti in crescita, non vi sono evidenze di un difetto di mineralizzazione anche con dosi 5000 volte superiori a quella richiesta per il trattamento dell'osteoporosi.

La somministrazione a lungo termine sia giornaliera sia intermittente (con intervalli prolungati liberi dal trattamento) nei ratti, nei cani e nelle 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 della somministrazione giornaliera e di quella intermittente di acido ibandronico con un intervallo libero dal trattamento di 9-10 settimane è stata confermata in uno studio clinico (MF4411), nel quale l'acido ibandronico ha dimostrato la sua efficacia contro le fratture.

In modelli animali, l'acido ibandronico determina 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 desossipiridinolina e gli N-telopeptidi a catena crociata del collagene di tipo I (NTX)).

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

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

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

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

Efficacia clinica

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

Acido ibandronico iniettabile 3 mg ogni 3 mesi

Densità minerale ossea (BMD, Bone Mineral Density)

L'iniezione endovenosa da 3 mg di acido ibandronico, somministrato ogni 3 mesi, ha dimostrato di essere efficace almeno quanto 2,5 mg di acido ibandronico orale al giorno in uno studio di non inferiorità (BM16550) della durata di 2 anni, randomizzato, in doppio cieco, multicentrico, condotto su donne in post-menopausa (1386 donne di età compresa tra 55 e 80 anni) con osteoporosi (T-score della BMD della colonna vertebrale lombare inferiore a -2,5 DS al basale). Ciò è stato dimostrato sia dall'analisi primaria a un anno che dall'analisi di conferma a due anni (tabella 2).

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

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

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

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

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

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

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

Marcatori biochimici del turnover osseo

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

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

Acido ibandronico compresse 2,5 mg al giorno

Nello studio iniziale sulle fratture della durata di tre anni, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (MF4411), è stata dimostrata una riduzione statisticamente significativa e clinicamente rilevante dell'incidenza di nuove fratture vertebrali dal punto di vista radiologico, morfometrico e clinico (tabella 3). In questo studio, l'acido ibandronico è stato valutato alle dosi orali di 2,5 mg al giorno e 20 mg intermittenti come regime sperimentale.

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 55 e 80 anni, in post-menopausa da almeno 5 anni, che hanno presentato una BMD a livello della colonna vertebrale lombare da -2 a -5 DS sotto il valore medio premenopausale (T-score) in almeno una vertebra (L1-L4) e che hanno presentato 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 2928 pazienti. L'acido ibandronico 2,5 mg somministrato una volta al giorno ha mostrato una riduzione statisticamente significativa e clinicamente rilevante nell'incidenza di nuove fratture vertebrali. Questo regime ha ridotto l'incidenza di nuove fratture vertebrali apprezzabili radiologicamente del 62% (p=0,0001) nei tre anni di durata dello studio. Dopo 2 anni è stata osservata una riduzione del rischio relativo del 61% (p=0,0006). Dopo 1 anno di trattamento non è stata raggiunta una differenza statisticamente significativa (p=0,056). L'effetto antifrattura è risultato costante per tutta la durata dello studio. Non sono emerse indicazioni di una riduzione dell'effetto nel tempo.

Anche l'incidenza di fratture vertebrali cliniche è stata ridotta significativamente del 49% dopo 3 anni (p=0,011). Il forte effetto sulle fratture vertebrali si è anche riflesso in una riduzione statisticamente significativa della perdita di statura rispetto al placebo (p<0,0001).

Tabella 3: Risultati dello studio sulle fratture della durata di 3 anni MF4411 (% , IC al 95%)

	Placebo (N=974)	Acido ibandronico 2,5 mg al giorno (N=977)
Riduzione del rischio relativo Incidenza di nuove fratture vertebrali morfometriche		62% (40,9-75,1)
Incidenza di nuove fratture vertebrali morfometriche	9,56% (7,5-11,7)	4,68% (3,2-6,2)
Riduzione del rischio relativo di fratture vertebrali cliniche		49% (14,03-69,49)
Incidenza di nuove fratture vertebrali cliniche	5,33% (3,73-6,92)	2,75% (1,61-3,89)
BMD – modificazione media relativa a 3 anni rispetto al basale - colonna vertebrale lombare	1,26% (0,8-1,7)	6,54% (6,1-7,0)
BMD – modificazione media relativa a 3 anni rispetto al basale - anca in toto	-0,69% (-1,0 - -0,4)	3,36% (3,0-3,7)

L'effetto del trattamento con acido ibandronico è stato ulteriormente valutato con un'analisi della sottopopolazione di pazienti che al basale hanno presentato un T-score della BMD della colonna vertebrale lombare inferiore a -2,5 (tabella 4). La riduzione del rischio di fratture vertebrali è risultata fortemente in accordo con quella osservata nella popolazione globale.

Tabella 4: Risultati dello studio sulle fratture della durata di 3 anni MF4411 (% , IC al 95%) nelle pazienti che al basale hanno presentato un T-score della BMD della colonna vertebrale lombare inferiore a -2,5

	Placebo (N=587)	Acido ibandronico 2,5 mg al giorno (N=575)
Riduzione del rischio relativo Incidenza 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 – modificazione media	1,13% (0,6-1,7)	7,01% (6,5-7,6)

relativa a 3 anni rispetto al basale - colonna vertebrale lombare		
BMD – modificazione media relativa a 3 anni rispetto al basale - anca in toto	-0,70% (-1,1 - -0,2)	3,59% (3,1-4,1)

Nella popolazione globale dello studio MF4411 non è stata osservata una riduzione delle fratture non vertebrali; comunque l'acido ibandronico giornaliero si è dimostrato efficace in una sottopopolazione a rischio elevato (T-score della BMD del collo del femore < -3,0), nella quale è stata osservata una riduzione del rischio di fratture non vertebrali del 69%.

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

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

I marcatori biochimici di turnover osseo (quali CTX urinario e 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 dall'inizio dell'assunzione giornaliera di 2,5 mg di acido ibandronico.

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

Popolazione pediatrica (vedere paragrafi 4.2 e 5.2)

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

10.2 Proprietà farmacocinetiche

Gli effetti farmacologici principali di acido ibandronico sull'osso non sono direttamente legati alle effettive concentrazioni plasmatiche, come dimostrato da vari studi condotti sull'animale e sull'uomo. Dopo somministrazione endovenosa di dosi da 0,5 mg a 6 mg, le concentrazioni plasmatiche dell'acido ibandronico aumentano in modo proporzionale alla dose.

Assorbimento

Non applicabile.

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 proteico nel plasma umano è approssimativamente dell'85-87% (determinato *in vitro* a concentrazioni terapeutiche di acido ibandronico), e perciò vi è un basso potenziale per interazioni farmacologiche dovute a spiazzamento.

Biotrasformazione

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

Eliminazione

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

L'intervallo di emivite apparenti osservate è ampio, l'emivita terminale apparente è generalmente nell'ambito delle 10 - 72 ore. Dal momento che i valori calcolati dipendono in gran parte dalla durata dello studio, dalla dose impiegata e

dalla sensibilità del test, è probabile che l'emivita terminale reale sia notevolmente più lunga, come avviene per altri bifosfonati. I livelli plasmatici iniziali scendono rapidamente, raggiungendo il 10% del valore massimo entro 3 e 8 ore dalla somministrazione endovenosa o orale, rispettivamente.

La clearance totale dell'acido ibandronico è bassa, con valori medi nell'intervallo 84-160 ml/min. La clearance renale (circa 60 ml/min in donne sane in post-menopausa) costituisce il 50-60% della clearance totale ed è correlata alla clearance della creatinina. 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 nei ratti.

Farmacocinetica in speciali situazioni cliniche

Sesso

La farmacocinetica dell'acido ibandronico è simile negli uomini e nelle 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 insufficienza renale

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

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

I soggetti affetti da insufficienza renale grave (CLcr inferiore a 30 ml/min) che assumevano una dose giornaliera orale da 10 mg di acido ibandronico per 21 giorni, hanno presentato concentrazioni plasmatiche 2 - 3 volte superiori rispetto ai soggetti con funzionalità renale normale, e la clearance totale dell'acido ibandronico è stata di 44 ml/min. Dopo somministrazione endovenosa di 0,5 mg di acido ibandronico, la clearance totale, e quelle renale e non renale sono diminuite del 67%, 77% e 50%, rispettivamente, in soggetti affetti da danno renale grave, ma non si è verificata una riduzione della tollerabilità associata con l'aumento dell'esposizione. Per la limitata esperienza clinica, l'uso di acido ibandronico non è raccomandato nelle pazienti con danno renale grave (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Nella nefropatia terminale, la farmacocinetica dell'acido ibandronico è stata valutata solo in un numero limitato di pazienti in emodialisi, per cui la farmacocinetica dell'acido ibandronico nei soggetti non sottoposti a emodialisi non è nota. A causa della limitatezza dei dati disponibili, l'acido ibandronico non deve essere utilizzato nelle pazienti con nefropatia terminale.

Pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 4.2)

Non vi sono dati di farmacocinetica per l'acido ibandronico in pazienti affetti da insufficienza epatica. Il fegato non ha un ruolo rilevante nella clearance dell'acido ibandronico, dato che non è metabolizzato ma eliminato tramite escrezione renale e con la captazione da parte dell'osso. Non sono perciò necessari aggiustamenti di dose nei pazienti affetti da insufficienza epatica.

Anziani (vedere paragrafo 4.2)

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

Popolazione pediatrica (vedere paragrafi 4.2 e 5.1)

Non esistono dati sull'uso dell'acido ibandronico in questi gruppi di età.

10.3 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 di tale osservazione.

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 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).

11 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

11.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro
Sodio idrossido (E524) (per la correzione del pH)
Acido acetico glaciale (E260)
Sodio acetato triidrato
Acqua per soluzioni iniettabili.

11.2 Incompatibilità

Questo prodotto medicinale non deve essere miscelato con soluzioni contenenti calcio o altri medicinali somministrati per via endovenosa.

11.3 Periodo di validità

3 anni

11.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

11.5 Natura e contenuto del contenitore

Siringhe preriempite (3 ml) in vetro di tipo I incolore, contenenti 3 ml di soluzione iniettabile.

Confezioni da 1 siringa preriempita e 1 ago per iniezione, 3 siringhe preriempite e 3 aghi per iniezione o 5 siringhe preriempite e 5 aghi per iniezione.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

11.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

La soluzione iniettabile, le siringhe e gli aghi per iniezione non utilizzati devono essere smaltiti in conformità ai requisiti di legge locali.

Il rilascio di medicinali nell'ambiente deve essere minimizzato.

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

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

12 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Aurobindo Pharma (Italia) S.r.l., via San Giuseppe 102, 21047 Saronno (VA)

13 NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

040554091 - "3 MG SOLUZIONE INIETTABILE" 1 SIRINGA PRERIEPITA CON AGO PER INIEZIONE

040554103 - "3 MG SOLUZIONE INIETTABILE" 3 SIRINGHE PRERIEPITE CON AGO PER INIEZIONE

040554115 - "3 MG SOLUZIONE INIETTABILE" 5 SIRINGHE PRERIEPITE CON AGO PER INIEZIONE

14 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 09/11/2012

Data del rinnovo più recente:

15 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).