

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Acido Ibandronico Helm 50 mg compresse rivestite con film

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 50 mg di acido ibandronico (come sodio ibandronato monoidrato).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Compresse di colore da bianco a biancastro, di forma oblunga, con impresso "Iba" su un lato e "50" sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Acido Ibandronico Helm è indicato per la prevenzione degli eventi scheletrici (fratture patologiche, complicanze ossee che richiedono l'uso della radio terapia o della chirurgia) in pazienti affette da tumore della mammella e metastasi ossee.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Popolazione pediatrica:

Acido Ibandronico Helm non è raccomandato in pazienti al di sotto dei 18 anni di età a causa dell'insufficienza dei dati sulla sicurezza e l'efficacia.

Uso orale.

Modo di somministrazione:

La terapia con Acido Ibandronico Helm deve essere iniziata solo da medici specialisti nel trattamento del tumore.

Per uso orale.

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

Acido Ibandronico Helm compresse deve essere assunto dopo un digiuno notturno (di almeno 6 ore) e prima dell'assunzione di cibi e bevande della giornata. Allo stesso modo, prima di assumere Acido Ibandronico Helm si deve evitare l'assunzione di medicinali o integratori (compreso il calcio). Il digiuno deve proseguire per almeno 30 minuti dopo l'assunzione della compressa. L'acqua naturale può essere assunta in qualsiasi momento nel corso del trattamento con Acido Ibandronico Helm.

- Le compresse devono essere deglutite intere con 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 60 minuti dopo l'assunzione di Acido Ibandronico Helm.
- Le pazienti non devono masticare, succhiare, frantumare o far sciogliere in bocca le compresse per il possibile rischio di ulcerazioni orofaringee.
- L'acqua naturale è l'unica bevanda che può essere assunta con Acido Ibandronico Helm compresse. Si prega di notare che alcune acque minerali possono presentare una concentrazione elevata di calcio e perciò non devono essere utilizzate.

Pazienti con insufficienza epatica

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

Pazienti con insufficienza renale

Nelle pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (clearance della creatinina ≥ 50 e < 80 mL/min) non è necessario alcun aggiustamento di dose.

Nelle pazienti con insufficienza renale moderata (clearance della creatinina ≥ 30 e < 50 mL/min) si raccomanda un aggiustamento di dose a 1 compressa rivestita con film da 50 mg ogni due giorni (vedere paragrafo 5.2).

Nelle pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina < 30 mL/min) la dose raccomandata è di 1 compressa rivestita con film da 50 mg una volta a settimana. Vedere le istruzioni sul dosaggio riportate più sopra.

In caso di clearance della creatinina al di sotto di 30 ,l/min, la dose raccomandata è di 50 mg una volta a settimana.

Anziani

Non è necessario alcun aggiustamento di dose.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità all'acido ibandronico o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- Ipocalcemia
- Anomalie dell'esofago che ritardano lo svuotamento esofageo, come stenosi o acalasia
- Incapacità di mantenere la posizione eretta in piedi o da seduti per almeno 60 minuti
- Vedere anche paragrafo 4.4.

Acido Ibandronico Helm non deve essere usato nei bambini.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

È indicata cautela nei pazienti con ipersensibilità nota ad altri bifosfonati.

Pazienti con disturbi del metabolismo osseo e minerale

L'ipocalcemia ed altri disturbi del metabolismo osseo e minerale deve essere trattati efficacemente prima di iniziare la terapia con Acido Ibandronico Helm. Un'adeguata assunzione di calcio e vitamina D è importante in tutte le pazienti. Le pazienti devono essere trattate con integratori di calcio e/o vitamina D in caso di apporto inadeguato con la dieta.

Irritazione gastrointestinale

I bifosfonati somministrati oralmente possono causare irritazione locale del tratto superiore della mucosa gastrointestinale. A causa di questi possibili effetti irritanti e del potenziale peggioramento della patologia di base, occorre usare cautela quando Acido Ibandronico Helm è somministrato a pazienti con problemi del tratto gastrointestinale superiore in corso (per esempio esofago di Barrett, disfagia, altre malattie esofagee, gastrite, duodenite o ulcere).

Eventi avversi quali esofagite, ulcere esofagee ed erosioni esofagee, in alcuni casi gravi e che richiedono l'ospedalizzazione, raramente con sanguinamento o seguite da stenosi esofagee o perforazione, sono stati riportati in pazienti in trattamento con bifosfonati orali. Il rischio di eventi avversi gravi a livello esofageo sembra essere maggiore nei pazienti che non si sono attenuti alle istruzioni per il dosaggio e/o che continuano ad assumere bifosfonati per via orale dopo lo sviluppo di

sintomi riferibili ad irritazione esofagea. I pazienti devono prestare particolare attenzione ed essere in grado di attenersi alle istruzioni per il dosaggio (vedere paragrafo 4.2).

I medici devono essere attenti a qualsiasi segno o sintomo che segnala una possibile reazione esofagea e i pazienti devono essere informati di sospendere Acido Ibandronico Helm e rivolgersi al medico se sviluppano disfagia, odinofagia, dolore retrosternale o insorgenza o peggioramento di pirosi.

Mentre nessun aumento del rischio è stato osservato negli studi clinici controllati, vi sono state segnalazioni post-marketing di ulcere gastriche e duodenali con l'uso orale di bifosfonati, alcune delle quali gravi ed associate a complicanze.

Dato che i farmaci antinfiammatori non steroidei sono associati ad irritazione gastrointestinale, si deve usare cautela durante la somministrazione concomitante per via orale con Acido Ibandronico Helm.

Funzionalità renale

Gli studi clinici non hanno evidenziato deterioramento della funzione renale con la terapia a lungo termine con Acido Ibandronico Helm. Tuttavia, in base alla valutazione clinica della singola paziente, si raccomanda di monitorare la funzionalità renale, e il calcio, il fosfato e il magnesio sierici nelle pazienti trattate con Acido Ibandronico Helm.

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

Durante il trattamento, 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 i 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 ciascun paziente, sulla base della valutazione individuale del rapporto rischio/beneficio.

Fratture atipiche del femore

Con la terapia a base di bifosfonati, sono state riferite fratture atipiche della regione subtrocanterica e subtrocanterica e diafisaria del femore, principalmente in pazienti in trattamento a lungo termine per l'osteoporosi. Queste fratture trasversali o lievemente oblique possono verificarsi in qualsiasi punto del femore - appena sotto il piccolo trocantere fino ad appena sopra alla svasatura sovra condiloidea. Queste fratture si verificano in assenza di trauma o con trauma minimo e alcuni pazienti hanno manifestato dolore alla coscia o all'inguine, spesso associato ad immagini per immagini simile alle fratture da stress, per settimane o mesi prima di presentare una frattura femorale completa.

Le fratture sono spesso bilaterali; pertanto nei pazienti trattati con bifosfonati che hanno sofferto di una frattura dell'asse femorale si deve esaminare il femore contro laterale. È stata anche riferita scarsa saldatura di queste fratture. Nei pazienti in cui si sospetta una frattura atipica del femore si deve tenere in considerazione l'interruzione della terapia con bifosfonati fino alla valutazione del paziente, sulla base di una valutazione individuale del rapporto rischio/beneficio.

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

Interazioni medicinale/cibo

I prodotti contenenti calcio e altri cationi polivalenti (quali alluminio, magnesio e ferro), tra cui il latte e alimenti, possono interferire con l'assorbimento delle compresse di Acido Ibandronico Helm. Pertanto, l'assunzione di questi prodotti, inclusi gli alimenti, deve essere ritardata di almeno 30 minuti dopo la somministrazione orale.

La biodisponibilità si è ridotta di circa il 75% quando le compresse di Acido Ibandronico Helm sono state somministrate 2 ore dopo un pasto standard. Pertanto si raccomanda che le compresse vengano assunte dopo un digiuno notturno (almeno 6 ore) e il digiuno deve essere proseguito per almeno 30 minuti dopo l'assunzione della dose (vedere paragrafo 4.2).

Interazioni medicinale/medicinale

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

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

In volontari maschi sani e donne in post-menopausa, la ranitidina per via endovenosa ha determinato un aumento della biodisponibilità dell'acido ibandronico del 20 % circa (nell'ambito della normale variabilità della biodisponibilità dell'acido ibandronico), probabilmente come risultato della ridotta acidità gastrica. Comunque, non sono ritenuti necessari aggiustamenti di dose quando Acido Ibandronico Helm viene somministrato in concomitanza con H₂-antagonisti o altre sostanze attive che aumentano il pH gastrico.

Non sono probabili interazioni di rilevanza clinica con altri medicinali in relazione all'eliminazione. L'acido ibandronico è eliminato solamente con l'escrezione renale e non è sottoposto ad alcuna biotrasformazione. La via secretoria non sembra comprendere alcuno dei sistemi di trasporto acidi o basici coinvolti nell'escrezione di altre sostanze attive. Inoltre l'acido ibandronico non inibisce i principali isoenzimi epatici umani del P450 e non induce il sistema dei citocromi epatici P450 nel ratto. Il legame alle proteine plasmatiche è basso a concentrazioni terapeutiche ed è dunque improbabile che l'acido ibandronico spiazzati altri principi attivi.

Si consiglia cautela nella somministrazione di bifosfonati con aminoglicosidici poiché entrambi questi agenti possono ridurre i livelli di calcio sierico per periodi prolungati. Si deve inoltre fare attenzione alla possibile esistenza di ipomagnesemia simultanea.

Negli studi clinici Acido Ibandronico Helm è stato somministrato in concomitanza con agenti anticancro, diuretici, antibiotici e analgesici di uso comune senza che si siano verificate interazioni clinicamente apparenti.

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 l'uomo non è noto. Pertanto Acido Ibandronico Helm non deve essere usato durante la gravidanza.

Allattamento

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

Acido Ibandronico Helm non deve essere usato nelle pazienti che allattano.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Il profilo di sicurezza di Acido Ibandronico Helm è stato basato su studi clinici controllati per l'indicazione approvata per la somministrazione orale di acido ibandronico alla dose raccomandata e sull'esperienza post-marketing.

Nel database raggruppato di 2 studi importanti in fase III (286 pazienti trattati con acido ibandronico 50 mg) la percentuale di pazienti che hanno manifestato una reazione avversa con una possibile o probabile relazione all'acido ibandronico è stata del 27%.

Le reazioni avverse sono classificate in base alla frequenza, a partire dalle più frequenti, utilizzando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) e raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

La tabella 1 elenca le reazioni avverse.

Tabella 1: reazioni avverse riferite per la somministrazione orale di acido ibandronico

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro
Patologie del sistema emolinfopoietico			Anemia		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Ipocalcemia			
Patologie del sistema nervoso			Parestesia, perversione del gusto		
Patologie dell'occhio				infiammazione oculare †**	
Patologie gastrointestinali		esofagite, dolore addominale, dispepsia,	emorragia, ulcera duodenale, gastrite,		

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro
		nausea	disfagia, dolore addominale, bocca secca		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Prurito		
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo				Fratture atipiche della regione subtrocanterica e subtrocanterica e diafisaria del femore (reazione avversa di classe dei bifosfonati) †	Osteonecrosi della mandibola †**
Patologie renali e urinarie			Azotemia (uremia)		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Asthenia	Dolore toracico, malattia simil-influenzale, malessere, dolore		
Esami diagnostici			Ormone paratiroideo ematico aumentato		

** Vedere altre informazioni più sotto

† Identificato nell'esperienza post-marketing.

Osteonecrosi della mandibola

Osteonecrosi della mandibola e/o della mascella è stata riportata in pazienti trattati con bifosfonati. La maggioranza delle segnalazioni riguarda pazienti con cancro, ma alcuni casi sono stati riportati anche in pazienti trattati per osteoporosi. L'osteonecrosi della mandibola è generalmente associata ad estrazione dentale e/o infezione locale (inclusa osteomielite). Anche la diagnosi di cancro, chemioterapia, radioterapia, corticosteroidi e scarsa igiene orale sono ritenuti fattori di rischio (vedere paragrafo 4.4).

Infiemmazione oculare

Con acido ibandronico sono stati riferiti eventi di infiammazione oculare quali uveite, episclerite e sclerite. In alcuni casi questi eventi non si sono risolti fino a che la terapia con acido ibandronico non è stata interrotta.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riferiti casi di sovradosaggio.

Non si hanno a disposizione informazioni specifiche sul trattamento del sovradosaggio con Acido Ibandronico Helm. Comunque, il sovradosaggio orale può determinare eventi avverse del tratto gastrointestinale superiore quali disturbi allo stomaco, pirosi, esofagite, gastrite o ulcera. Latte o antiacidi devono essere somministrati per legare l'acido ibandronico. A causa del rischio di irritazione esofagea, non deve essere indotto il vomito e la paziente deve restare in piedi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: bisfosfonati, codice ATC: M05B A06

L'acido ibandronico appartiene al gruppo dei bisfosfonati, che agisce in maniera specifica sull'osso. La loro azione selettiva sul tessuto osseo è basata sull'elevata affinità dei bisfosfonati per il minerale osseo. I bisfosfonati agiscono inibendo l'attività osteoclastica, benché il meccanismo preciso non sia chiaro.

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. È stata documentata anche l'inibizione del riassorbimento osseo endogeno tramite studi cinetici con il ⁴⁵Ca e tramite il rilascio di tetraciclina radioattiva precedentemente incorporata nello scheletro.

A dosi considerevolmente più elevate di quelle efficaci dal punto di vista farmacologico, l'acido ibandronico non ha avuto effetti sulla mineralizzazione ossea.

Il riassorbimento osseo dovuto a patologia maligna è caratterizzato da un eccessivo riassorbimento osseo non bilanciato da un'adeguata formazione ossea. L'acido ibandronico inibisce selettivamente l'attività osteoclastica, riducendo l'assorbimento osseo e riducendo in tal modo le complicanze della patologia maligna sullo scheletro.

Studi clinici in pazienti con cancro della mammella e metastasi ossee hanno mostrato che vi è un effetto inibitorio dose-dipendente sull'osteolisi ossea, espressa da marcatori del riassorbimento osseo ed un effetto dose dipendente sugli eventi scheletrici.

La prevenzione degli eventi scheletrici in pazienti con cancro della mammella e metastasi ossee con acido ibandronico 50 mg compresse è stato valutato in due studi di fase III randomizzati controllati con placebo della durata di 96 settimane. Pazienti di sesso femminile con cancro della mammella e metastasi ossee radiologicamente confermate sono state randomizzate ad assumere il placebo (277 pazienti) o acido ibandronico (287 pazienti). I risultati di questi studi sono riassunti più sotto.

Endpoint primari di efficacia

L'endpoint primario degli studi era la percentuale di frequenza di morbidità scheletrica (skeletal morbidity period rate - SMPR). Si trattava di un endpoint composito con i seguenti eventi scheletrici correlati (SREs) come sotto-elementi:

- radioterapia alle ossa per il trattamento di fratture/fratture imminenti
- chirurgia alle ossa per il trattamento di fratture
- fratture vertebrali
- fratture non vertebrali

Nell'analisi dell'SMPR c'è stato un aggiustamento del tempo ed è stato considerato che uno o più eventi verificatisi in un periodo di 12 settimane potevano essere potenzialmente correlati. Pertanto, ai fini dell'analisi, gli eventi multipli sono stati contati solo una volta in un periodo di 12 settimane. I dati raggruppati di questi studi hanno dimostrato un significativo vantaggio dell'acido ibandronico 50 mg per via orale sul placebo nella riduzione degli SREs misurati dall'SMPR ($p=0.041$). C'è stata inoltre una riduzione del 38% nel rischio di sviluppare un SRE per i pazienti trattati con l'acido ibandronico rispetto al placebo (rischio relativo 0.62, $p=0.003$). I risultati sull'efficacia sono riassunti nella tabella 2.

Tabella 2 Risultati di efficacia (Pazienti con cancro della mammella con malattia metastatica ossea)

Tutti gli eventi correlate allo scheletro (SREs)		
Placebo n=277	Acido ibandronico	p-value

		50 mg; n=287	
SMPR (per anno del paziente anno)	1.15	0.99	p=0.041
Rischio relativo di SRE	-	0.62	p=0.003

Endpoint secondari di efficacia

Per l'acido ibandronico è stato dimostrato un miglioramento statisticamente significativo nel punteggio del dolore osseo rispetto al placebo. La riduzione del dolore è stato consistentemente al di sotto del basale per tutta la durata dello studio e accompagnato da un uso significativamente ridotto di analgesici rispetto al placebo. Il deterioramento nello stato della Qualità della Vita e della performance WHO è stato significativamente inferiore nei pazienti trattati con acido ibandronico rispetto al placebo. Le concentrazioni urinarie del marcatore di riassorbimento osseo CTx (telopeptide C-terminale rilasciato dal collagene di tipo I) sono state significativamente ridotte nel gruppo trattato con acido ibandronico rispetto al placebo. Questa riduzione nei livelli urinari di CTx era correlato in maniera significativa all'endpoint primario di efficacia SMPR (Kendall-tau-b ($p < 0.001$)). Nella tabella 3 viene presentato un riassunto dell'efficacia secondaria.

Tabella 3 Risultati di efficacia secondaria (Pazienti con cancro della mammella con malattia metastatica ossea)

	Placebo n=277	acido ibandronico 50 mg; n=287	p-value
Dolore osseo*	0,20	-0,10	p=0,001
Uso di analgesici *	0,85	0,60	p=0,019
Qualità della vita *	-26,8	-8,3	p=0,032
Punteggio delle performance WHO *	0,54	0,33	p=0,008
CTx urinari**	10,95	-77,32	p=0,001

* cambiamento medio rispetto al basale fino all'ultima valutazione

** cambiamento mediano rispetto al basale fino all'ultima valutazione

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'assorbimento dell'acido ibandronico nel tratto gastroenterico superiore è rapido dopo somministrazione orale. 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. La riduzione della biodisponibilità è di circa il 30% se assunto 30 minuti prima di un pasto. Non si verifica una significativa riduzione della biodisponibilità se l'acido ibandronico è assunto 60 minuti prima di un pasto.

La biodisponibilità è stata ridotta di circa il 75% quando le compresse di Acido Ibandronico Helm sono state somministrate 2 ore prima di un pasto standard. Pertanto si raccomanda di assumere compresse dopo un digiuno notturno (minimo 6 ore) e di proseguire il digiuno per almeno 30 minuti dopo l'assunzione della dose (vedere paragrafo 4.2).

Distribuzione

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

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 %) 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 e dipende dalla dose e dalla sensibilità del test, ma l'emivita terminale apparente è generalmente nell'ambito delle 10-60 ore. Tuttavia, i livelli plasmatici iniziali diminuiscono rapidamente raggiungendo il 10 % del valore di picco rispettivamente entro 3 e 8 ore dalla somministrazione endovenosa e da quella orale.

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

Farmacocinetica nelle popolazioni

Sesso

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

Razza

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

Pazienti con insufficienza renale

L'esposizione all'acido ibandronico nei pazienti con vari gradi di insufficienza renale è correlata alla clearance della creatinina. I soggetti con grave insufficienza renale (clearance della creatinina ≤ 30 mL/min) trattati con dosi orali di 10 mg di acido al giorno per 21 giorni, hanno presentato concentrazioni plasmatiche 2-3 volte superiori rispetto ai soggetti con funzione renale normale (clearance della creatinina ≥ 80 mL/min). La clearance totale dell'acido ibandronico è stata ridotta a 44 mL/min nei soggetti con grave insufficienza renale rispetto a 129 mL/min nei soggetti con funzione renale normale. Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza renale lieve (clearance della creatinina ≥ 50 mL/min e < 80 mL/min). Per i pazienti con insufficienza renale moderata (clearance della creatinina ≥ 30 mL/min e < 50 mL/min) o grave (clearance della creatinina < 30 mL/min) si raccomanda un aggiustamento di dose (vedere paragrafo 4.2).

Pazienti con insufficienza epatica

Non esistono dati di farmacocinetica per l'acido ibandronico in pazienti affette da insufficienza epatica. Il fegato non svolge un ruolo significativo nell'eliminazione dell'acido ibandronico, che non è metabolizzato ma è eliminato tramite escrezione renale e captazione da parte dell'osso. Perciò non sono necessari aggiustamenti del dosaggio in pazienti affette da insufficienza epatica. Inoltre, poiché il legame dell'acido ibandronico alle proteine è di circa l'87% alle concentrazioni terapeutiche, è improbabile che l'iponatriemia nell'insufficienza epatica grave conduca ad aumenti significativi nella concentrazione plasmatica libera.

Anziani

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).

Bambini e adolescenti

Non esistono dati sull'uso di Acido Ibandronico Helm in pazienti di età inferiore ai 18 anni.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi preclinici sono stati osservati effetti soltanto ad esposizioni sufficientemente superiori all'esposizione massima indicando una scarsa rilevanza clinica. Come per altri bifosfonati, il rene è stato identificato come principale organo target della tossicità sistemica.

Mutagenicità/Cancerogenicità

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

Tossicità riproduttiva

Non vi sono evidenze di un effetto tossico fetale diretto o teratogeno dell'acido ibandronico in ratti e conigli trattati per ev e per os. Gli effetti avversi dell'acido ibandronico negli studi di tossicità riproduttiva condotti sul ratto sono stati quelli attesi per questa classe di farmaci (bisfosfonati). 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) e anomalie nei denti della generazione F1 nei ratti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Amido di mais

Silice colloidale anidra

Cellulosa Microcristallina

Croscarmellosa sodica

Sodio stearil fumarato

Rivestimento della compressa:

Ipromellosa

Titanio diossido E171

Macrogol 400

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

30 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Acido Ibandronico Helm compresse viene fornito in blister in alluminio in PVC-PCDC/alluminio oppure in blister OPA-Alluminio-PVC/alluminio contenenti 7 compresse, in confezioni che contengono 28 o 84 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Helm AG

Nordkanalstraße 28,

20097 - Amburgo

Germania

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

AIC n.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO