

**ALLEGATO I**  
**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bondronat 2 mg concentrato per soluzione per infusione.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.  
Soluzione limpida e incolore.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Bondronat è indicato negli adulti per:

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

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Ai pazienti trattati con Bondronat deve essere consegnato il foglio illustrativo e la scheda di promemoria per il paziente

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

#### Posologia

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

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

Un tempo di infusione inferiore (ad es. 15 minuti) deve essere utilizzato solamente in pazienti con una funzionalità renale normale o con insufficienza renale lieve. Non vi sono dati disponibili che sostengano l'utilizzo di un tempo di infusione inferiore nei pazienti con una clearance della creatinina inferiore a 50 ml/min. I medici devono consultare il paragrafo *Pazienti con insufficienza renale* (vedere paragrafo 4.2) per le raccomandazioni relative al dosaggio e alla somministrazione del farmaco in questa popolazione di pazienti.

#### Trattamento dell'ipercalemia indotta da tumori

Prima del trattamento con Bondronat il paziente deve essere adeguatamente reidratato con una soluzione 9 mg/ml di cloruro di sodio (0,9%). Vanno considerati sia la gravità dell'ipercalemia 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\*  $\geq 3$  mmol/l o  $\geq 12$  mg/dl), 4 mg costituiscono una dose singola adeguata. Nei pazienti con moderata ipercalcemia (calcemia corretta per i valori di albumina  $< 3$  mmol/l o  $< 12$  mg/dl), 2 mg costituiscono un dosaggio efficace. La più alta dose usata negli studi clinici è stata di 6 mg, ma questo dosaggio non determina un ulteriore beneficio in termini di efficacia.

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

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

**Oppure**

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

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

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

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

#### Popolazioni speciali

##### *Pazienti con insufficienza epatica*

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

##### *Pazienti con insufficienza renale*

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

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

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

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

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

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

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

### *Popolazione pediatrica*

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

### Modo di somministrazione

Per somministrazione endovenosa.

Il contenuto del flaconcino deve essere utilizzato come segue:

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

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

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

### **4.3 Controindicazioni**

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

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

#### Pazienti con disturbi del metabolismo osseo e minerale

L'ipocalcemia e gli altri disturbi del metabolismo osseo e minerale devono essere trattati efficacemente prima di iniziare la terapia con Bondronat per la malattia metastatica ossea. È importante un'adeguata assunzione di calcio e vitamina D in tutti i pazienti. I pazienti devono ricevere un supplemento di calcio e/o vitamina D se l'assunzione con gli alimenti è inadeguata.

#### Reazione anafilattica/shock

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

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

Dopo l'immissione in commercio, l'osteonecrosi della mandibola/mascella è stata riscontrata molto raramente nei pazienti che assumono Bondronat per indicazioni oncologiche (vedere paragrafo 4.8)

L'inizio del trattamento o di un nuovo ciclo di terapia deve essere ritardato nei pazienti con lesioni aperte non cicatrizzate dei tessuti molli all'interno del cavo orale.

Si raccomanda una visita odontoiatrica con un'appropriata profilassi dentale e una valutazione del rapporto rischio/beneficio prima del trattamento con Bondronat in pazienti con fattori di rischio concomitanti.

Si devono considerare i seguenti fattori di rischio quando si valuta il rischio di un paziente di sviluppare l'osteonecrosi della mandibola/mascella:

- Potenza del prodotto medicinale che inibisce il riassorbimento dell'osso ( rischio più elevato per i composti più potenti), via di somministrazione ( rischio più alto con la somministrazione per via parenterale) e dose cumulativa della terapia per il riassorbimento osseo
- Cancro, condizioni di co-morbidità (es. anemia, coagulopatie, infezione), fumo
- Terapie concomitanti: corticosteroidi, chemioterapia, inibitori dell'angiogenesi, radioterapia alla testa e al collo
- Scarsa igiene orale, malattia parodontale, dentiere scarsamente fissate, storia di patologia dentale, procedure invasive dentali come ad esempio le estrazioni dentarie

Tutti i pazienti devono essere incoraggiati a mantenere una buona igiene orale, a sottoporsi ai controlli odontoiatrici di routine, e a riportare immediatamente qualsiasi sintomo orale come mobilità dentale, dolore o gonfiore, ulcere non guarite o secrezione durante il trattamento con Bondronat. Durante il trattamento, le procedure dentali invasive possono essere effettuate solo dopo attenta considerazione e devono essere evitate in stretta prossimità della somministrazione di Bodronat.

Il piano di trattamento dei pazienti che sviluppano l'osteonecrosi della mandibola/mascella deve essere definito in stretta collaborazione con medico, dentista e chirurgo orale con esperienza sull'osteonecrosi della mandibola/mascella. Un'interruzione temporanea del trattamento con Bondronat deve essere presa in considerazione fino a che la condizione non si risolve e i fattori rischio contribuenti siano mitigati laddove 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 riportate fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore, principalmente in pazienti in terapia da lungo tempo con bisfosfonati per l'osteoporosi. Queste fratture trasversali o oblique corte, possono verificarsi in qualsiasi parte del femore a partire da appena sotto il piccolo trocantere fino a sopra la linea sovracondiloidea. Queste fratture si verificano spontaneamente o dopo un trauma minimo e alcuni pazienti manifestano dolore alla coscia o all'inguine, spesso associato a evidenze diagnostiche per immagini di fratture da stress, settimane o mesi prima del verificarsi di una frattura femorale completa. Le fratture sono spesso bilaterali; pertanto nei pazienti trattati con bisfosfonati che hanno subito una frattura della diafisi femorale deve essere esaminato il femore controlaterale. E' stata riportata anche una limitata guarigione di queste fratture.

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

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

#### Pazienti con insufficienza renale

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

#### Pazienti con insufficienza epatica

Poiché non sono disponibili dati clinici, non possono essere raccomandati i dosi per pazienti con grave insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.2).

#### Pazienti con insufficienza cardiaca

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

#### Pazienti con accertata ipersensibilità ad altri bisfosfonati

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

#### Eccipienti con effetto noto

Bondronat 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 bisfosfonati assieme ad aminoglicosidi perché ambedue le sostanze possono abbassare la calcemia per periodi di tempo prolungati. Bisogna anche tenere conto di un'eventuale contemporanea ipomagnesemia.

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

#### Gravidanza

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

#### Allattamento

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

### **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 Bondronat non ha nessuna o ha un'influenza trascurabile sulla capacità di guidare e azionare macchinari

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse 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 dei valori di normalità (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 Bondronat 2 mg o 4 mg; prevenzione di eventi scheletrici in pazienti con carcinoma mammario e metastasi ossee: 152 pazienti trattati con Bondronat 6 mg ) e dall'esperienza successiva alla commercializzazione.

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

**Tabella 1 Reazioni avverse verificatesi in pazienti trattati con Bondronat somministrato per via endovenosa**

<b>Classificazione per sistemi ed organi</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Raro</b>	<b>Molto raro</b>	<b>Non noto</b>
<b>Infezioni e infestazioni</b>	Infezione	Cistite, vaginite, candidosi orale			
<b>Tumori benigni, maligni e non specificati</b>		Neoplasia benigna della pelle			
<b>Patologie del sangue e del sistema linfatico</b>		Anemia, discrasia ematica			
<b>Patologie del sistema immunitario</b>				Ipersensibilità†, broncospasmo†, angioedema†, reazione anafilattica/shock† **	esacerbazione dell'asma†,
<b>Patologie endocrine</b>	Disturbo paratiroideo				
<b>Patologie del metabolismo e della nutrizione</b>	Ipocalcemia**	Ipofosfatemia			
<b>Patologie psichiatriche</b>		Disturbi del sonno, ansia, labilità affettiva			

Classificazione per sistemi ed organi	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non noto
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Mal di testa, vertigini, disgeusia (alterazione del gusto)	Disturbi cerebrovascolari, lesione della radice del nervo, amnesia, emicrania, nevralgie, ipertonìa, iperestesia, parestesia periorale, parosmia			
<b>Patologie dell'occhio</b>	Cataratta		Infiammazione e oculare†**		
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>		Sordità			
<b>Patologie cardiache</b>	Blocco di branca	Ischemia miocardica, disturbi cardiovascolari, palpitazioni			
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	Faringite	Edema polmonare, stridore			
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Diarrea, vomito, dispepsia, dolore gastrointestinale, disturbi ai denti	Gastroenterite, gastrite, ulcerazione della bocca, disfagia, cheilite			
<b>Patologie epatobiliari</b>		Colelitiasi			
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	Disturbi della pelle, ecchimosi	Rash, alopecia		Sindrome di Stevens-Johnson †, Eritema Multiforme†, Dermatite Bollosa	
<b>Patologie muscoloscheletriche e del tessuto connettivo</b>	Artrosi, mialgia, artralgia, disturbi articolari, dolore osseo		Fratture atipiche sottotrocanteri e diafisarie femorali †	Osteonecrosi della mandibola/mascella †** osteonecrosi del canale uditivo esterno (reazione avversa per la classe dei bisfosfonati)	
<b>Patologie renali e urinarie</b>		Ritenzione urinaria, cisti renale			

Classificazione per sistemi ed organi	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non noto
<b>Patologie del sistema riproduttivo e della mammella</b>		Dolore pelvico			
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative al sito di somministrazione</b>	Piressia, malattia simil-influenzale**, edema periferico, astenia, sete	Ipotermia			
<b>Indagini</b>	Aumento gamma-GT, e della creatinina	Aumento della fosfatasi alcalina ematica, diminuzione di peso			
<b>Trauma, avvelenamento e complicazioni</b>		Trauma, dolore nel 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.

#### Malattia simil-influenzale

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

#### Osteonecrosi della mandibola/mascella

Sono stati riportati casi di osteonecrosi della mandibola/mascella, prevalentemente in pazienti affetti da cancro trattati con medicinali che inibiscono il riassorbimento osseo, come l'acido ibandronico (vedere paragrafo 4.4). Casi di osteonecrosi mandibolare della mandibola/mascella sono stati riportati in seguito all'immissione in commercio di acido ibandronico

#### Infiammazione oculare

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

#### Reazione anafilattica/shock

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

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

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

## 4.9 Sovradosaggio

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

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

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

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

A dosaggi considerevolmente più elevati rispetto a quelli farmacologicamente efficaci, l'acido ibandronico non ha evidenziato alcun effetto sulla mineralizzazione ossea.

Il riassorbimento osseo dovuto alla malattia maligna è caratterizzato da un eccesso di riassorbimento osseo non bilanciato da un'appropriata deposizione di osso. L'acido ibandronico inibisce selettivamente l'attività osteoclastica, riducendo il riassorbimento osseo e riducendo perciò le complicazioni scheletriche della malattia maligna.

#### Studi clinici nel trattamento dell'ipercalcemia indotta da tumori

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

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

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 cancro alla mammella e metastasi ossee

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

La prevenzione degli eventi scheletrici in pazienti affette da cancro alla mammella e metastasi ossee con Bondronat 6 mg somministrato per via endovenosa è stata valutata in uno studio di fase III randomizzato e controllato verso placebo della durata di 96 settimane. Le pazienti affette da tumore della mammella e metastasi ossee confermate radiologicamente sono state randomizzate a ricevere placebo (158 pazienti) o Bondronat 6 mg (154 pazienti). I risultati di questo studio sono riassunti più sotto.

*Endpoint principali di efficacia*

L'endpoint principale dello studio è stato il tasso di morbilità scheletrica per periodo (SMPR). Questo è un endpoint composito che ha i seguenti eventi scheletrici correlati (SRE) come sotto-componenti:

- radioterapia dell'osso per il trattamento/prevenzione di fratture
- chirurgia ossea per il trattamento di fratture
- fratture vertebrali
- fratture non vertebrali.

L'analisi del SMPR è stata aggiustata per il tempo e ha considerato che uno o più eventi verificatisi in un singolo periodo di 12 settimane potessero essere potenzialmente correlati. Ai fini dell'analisi, eventi multipli sono stati perciò contati una volta sola. I dati ottenuti da questo studio hanno dimostrato un vantaggio significativo per Bondronat 6 mg per via endovenosa rispetto a placebo nella riduzione degli SRE misurati con il SMPR aggiustato per il tempo ( $p=0,004$ ). Anche il numero di SRE è stato significativamente ridotto dal trattamento con Bondronat 6 mg e vi è stata una riduzione del 40% del rischio di un SRE rispetto a placebo (rischio relativo 0,6;  $p=0,003$ ). I risultati di efficacia sono riassunti nella tabella 2.

**Tabella 2 Risultati di efficacia (pazienti affette da tumore della mammella con malattia metastatica ossea)**

	Tutti gli eventi scheletrici correlati (SRE)		
	Placebo n=158	Bondronat 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 Bondronat 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 Bondronat 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	Bondronat 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 Bondronat hanno presentato una marcata riduzione dei markers urinari di riassorbimento osseo (piridinolina e deossipiridinolina) che è risultata statisticamente significativa rispetto a placebo.

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

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

*Popolazione pediatrica (vedere paragrafi 4.2 e 5.2)*

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

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

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

### *Distribuzione*

Dopo l'esposizione sistemica iniziale, l'acido ibandronico si lega rapidamente all'osso o è escreto nelle urine. Nell'uomo, il volume apparente terminale di distribuzione è di almeno 90 l e la percentuale della dose che raggiunge l'osso è stimata essere il 40-50% della dose circolante. Il legame alle proteine plasmatiche nell'uomo è approssimativamente dell'87% a concentrazioni terapeutiche e perciò sono improbabili interazioni con altri medicinali dovute a fenomeni di spiazzamento.

### *Biotrasformazione*

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

### *Eliminazione*

L'intervallo nelle emivite apparenti osservate è ampio e dipende dalla dose e dalla sensibilità del test, ma il valore dell'emivita terminale apparente è generalmente nell'intervallo compreso tra 10 e 60 ore. I livelli plasmatici iniziali, comunque, scendono rapidamente, raggiungendo il 10% del valore al picco entro 3 e 8 ore dalla somministrazione endovenosa o orale, rispettivamente. Non è stato osservato alcun accumulo sistemico quando l'acido ibandronico è stato somministrato per via endovenosa una volta ogni 4 settimane per 48 settimane a pazienti affetti da malattia metastatica ossea.

La clearance totale dell'acido ibandronico è bassa con valori medi compresi tra 84 e 160 ml/min. La clearance renale (circa 60 ml/min in donne sane in postmenopausa) rappresenta il 50-60% della

clearance totale ed è correlata alla clearance della creatinina. La differenza tra la clearance totale apparente e quella renale si pensa rifletta la captazione da parte dell'osso.

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

#### Farmacocinetica in popolazioni speciali

##### *Sesso*

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

##### *Razza*

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

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

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

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

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

Non vi sono dati sull'utilizzo di Bondronat in pazienti di età inferiore ai 18 anni.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

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

### *Mutagenicità/Cancerogenicità:*

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

### *Tossicità riproduttiva:*

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio cloruro  
Acido acetico (99%)  
Sodio acetato  
Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

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

Bondronat non deve essere miscelato con soluzioni contenenti calcio.

### **6.3 Periodo di validità**

5 anni  
Dopo ricostituzione: 24 ore.

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

Questo medicinale non richiede nessuna speciale condizione per la conservazione prima della ricostituzione.

Dopo ricostituzione: conservare a temperatura compresa tra 2°C e 8°C (in frigorifero).

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

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

Bondronat viene fornito in confezioni contenenti 1 flaconcino (flaconcino da 2 ml in vetro tipo I con un tappo di gomma bromobutilica).

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

Il prodotto non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità ai requisiti di legge locale. Il rilascio di medicinali nell'ambiente deve essere minimizzato.

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

Atnahs Pharma UK Limited  
Sovereign House  
Miles Gray Road  
Basildon  
Essex  
SS14 3FR  
Regno Unito

## **8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/96/012/004

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 25 giugno 1996

Data dell'ultimo rinnovo: 25 giugno 2006

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

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

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bondronat 50 mg compresse rivestite con film.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipienti con effetti noti:  
contiene 88,1 mg di lattosio (come lattosio monoidrato).

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Compresse rivestite con film di colore da bianco a biancastro, di forma oblunga con inciso "L2" su un lato e "IT" sull'altro lato.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Bondronat è indicato negli adulti per la 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.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

#### Posologia

Il dosaggio raccomandato è di una compressa rivestita con film da 50 mg al giorno.

#### Popolazioni speciali

##### *Pazienti con insufficienza epatica*

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

##### *Pazienti con insufficienza renale*

Nelle pazienti con insufficienza renale lieve ( $CL_{Cr} \geq 50$  e  $< 80$  ml/min) non è necessario alcun aggiustamento della dose.

Nelle pazienti con insufficienza renale moderata ( $CL_{Cr} \geq 30$  e  $< 50$  ml/min) si raccomanda un aggiustamento del dosaggio a una compressa rivestita con film da 50 mg ogni secondo giorno (vedere paragrafo 5.2).

Nelle pazienti con insufficienza renale grave ( $CL_{Cr} < 30$  ml/min) la dose raccomandata è di una compressa rivestita con film da 50 mg una volta alla settimana. Vedere le istruzioni per l'assunzione riportate sopra.

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

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

### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Bondronat nei bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state ancora stabilite. Non sono disponibili dati (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

### Modo di somministrazione

Per uso orale.

Le compresse di Bondronat devono essere assunte dopo un digiuno notturno (di almeno 6 ore) e prima dell'assunzione di cibi e bevande al mattino. Si devono anche evitare medicinali e integratori (compreso il calcio) prima di assumere le compresse di Bondronat. Il digiuno deve essere proseguito per almeno 30 minuti dopo avere assunto la compressa. L'acqua può essere bevuta in qualsiasi momento durante il trattamento con Bondronat (vedere paragrafo 4.5). Non deve essere utilizzata acqua ad elevata concentrazione di calcio. Si consiglia di utilizzare acqua in bottiglia con un basso contenuto di minerali se c'è un problema associato a livelli potenzialmente elevati di calcio nell'acqua del rubinetto (acqua dura),

- Le compresse devono essere deglutite intere con un bicchiere pieno di acqua naturale (da 180 a 240 ml) mentre la paziente è in posizione seduta o in piedi.
- Le pazienti non devono sdraiarsi per 60 minuti dopo l'assunzione di Bondronat.
- Le pazienti non devono masticare, succhiare o schiacciare la compressa per il rischio di ulcerazione orofaringea.
- Acqua naturale è l'unica bevanda che deve essere assunta con Bondronat.

### **4.3 Controindicazioni**

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

### **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 Bondronat. È importante un'adeguata assunzione di calcio e vitamina D in tutte le pazienti. Le pazienti devono ricevere un supplemento di calcio e/o vitamina D se l'assunzione con gli alimenti è inadeguata.

#### 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 Bondronat 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 note).

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 Bondronat 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.

#### Acido acetilsalicilico e FANS

Dal momento che l'acido acetilsalicilico, i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e i bifosfonati sono associati alla comparsa di irritazione gastrointestinale, è necessario prestare cautela durante la somministrazione concomitante.

#### Osteonecrosi della mandibola/mascella

Dopo l'immissione in commercio, l'osteonecrosi della mandibola/mascella è stata riscontrata molto raramente nei pazienti che assumono Bondronat per indicazioni oncologiche (vedere paragrafo 4.8)

L'inizio del trattamento o di un nuovo ciclo di terapia deve essere ritardato nei pazienti con lesioni aperte non cicatrizzate dei tessuti molli all'interno del cavo orale.

Si raccomanda una visita odontoiatrica con un'adeguata profilassi dentale e una valutazione del rapporto rischio/beneficio prima del trattamento con Bondronat in pazienti con fattori di rischio concomitanti.

Si devono considerare i seguenti fattori di rischio quando si valuta il rischio di un paziente di sviluppare l'osteonecrosi della mandibola/mascella:

- Potenza del prodotto medicinale che inibisce il riassorbimento dell'osso (rischio più elevato per i composti più potenti), via di somministrazione (rischio più alto con la somministrazione per via parenterale) e dose cumulativa della terapia per il riassorbimento osseo
- Cancro, condizioni di co-morbidità (es. anemia, coagulopatie, infezione), fumo
- Terapie concomitanti: corticosteroidi, chemioterapia, inibitori dell'angiogenesi, radioterapia alla testa e al collo
- Scarsa igiene orale, malattia parodontale, dentiere scarsamente fissate, storia di patologia dentale, procedure invasive dentali come ad esempio l'estrazioni dentarie

Tutti i pazienti devono essere incoraggiati a mantenere una buona igiene orale, a sottoporsi ai controlli odontoiatrici di routine, e a riportare immediatamente qualsiasi sintomo orale come mobilità dentale, dolore o gonfiore, ulcere non guarite o secrezione durante il trattamento con Bondronat. Durante il trattamento, le procedure dentali invasive possono essere effettuate solo dopo attenta considerazione e devono essere evitate in stretta prossimità della somministrazione di Bondronat.

Il piano di trattamento dei pazienti che sviluppano l'osteonecrosi della mandibola/mascella deve essere definito in stretta collaborazione con medico, dentista e chirurgo orale con esperienza sull'osteonecrosi della mandibola/mascella. Un'interruzione temporanea del trattamento con Bondronat deve essere presa in considerazione fino a che la condizione non si risolva e i fattori rischio contribuenti siano mitigati laddove 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 riportate fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore, principalmente in pazienti in terapia da lungo tempo con bisfosfonati per l'osteoporosi. Queste fratture trasversali o

oblique corte, possono verificarsi in qualsiasi parte del femore a partire da appena sotto il piccolo trocantere fino a sopra la linea sovracondiloidea. Queste fratture si verificano spontaneamente o dopo un trauma minimo e alcuni pazienti manifestano dolore alla coscia o all'inguine, spesso associato a evidenze 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 femorale si deve prendere in considerazione l'interruzione della terapia con bisfosfonati in attesa di una valutazione del paziente basata sul rapporto beneficio rischio individuale.

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

#### Funzionalità renale

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

#### Rare forme ereditarie

Le compresse di Bondronat contengono lattosio e non devono essere somministrate a pazienti affetti da rare forme ereditarie di intolleranza al galattosio, deficit di lattasi di Lapp e malassorbimento di glucosio-galattosio.

#### Pazienti con accertata ipersensibilità ad altri bisfosfonati

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

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

#### Interazioni farmaco-alimenti

I prodotti contenenti calcio e altri cationi polivalenti (quali alluminio, magnesio e ferro), compresi latte e alimenti, possono interferire con l'assorbimento delle compresse di Bondronat. L'assunzione, perciò, di tali prodotti, compresi gli alimenti, deve essere ritardata di almeno 30 minuti dopo l'assunzione orale del farmaco.

La biodisponibilità è approssimativamente ridotta del 75% quando le compresse di Bondronat sono assunte 2 ore dopo un pasto normale. Pertanto, si raccomanda di assumere le compresse dopo un digiuno notturno (di almeno 6 ore) e il digiuno deve essere proseguito per almeno 30 minuti dopo avere assunto la dose (vedere paragrafo 4.2).

#### Interazioni con altri medicinali

Dato che l'acido ibandronico non inibisce i principali isoenzimi epatici umani del P450 ed è stato dimostrato che non induce il sistema dei citocromi epatici P450 nel ratto (vedere paragrafo 5.2), non sono considerate probabili interazioni metaboliche. L'acido ibandronico è eliminato solamente con l'escrezione renale e non è sottoposto ad alcuna biotrasformazione.

#### Bloccanti dei recettori H<sub>2</sub> e altri medicinali che aumentano il pH gastrico

In volontari maschi sani e donne in postmenopausa, la ranitidina, per via endovenosa ha determinato un aumento della biodisponibilità di acido ibandronico del 20% circa (che è nell'ambito della normale variabilità della biodisponibilità di acido ibandronico), probabilmente come risultato della ridotta acidità gastrica. Non sono, in ogni caso, ritenuti necessari aggiustamenti di dose quando Bondronat viene somministrato in concomitanza con H<sub>2</sub>-antagonisti o altri farmaci che aumentano il pH gastrico.

### Acido acetilsalicilico e FANS

Dal momento che l'acido acetilsalicilico, i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e i bifosfonati sono associati alla comparsa di irritazione gastrointestinale, è necessario prestare cautela durante la somministrazione concomitante (vedere paragrafo 4.4).

### Aminoglicosidi

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

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

### Gravidanza

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

### Allattamento

Non è noto se l'acido ibandronico venga escreto nel latte materno. Studi condotti nei ratti in fase di allattamento hanno dimostrato la presenza di bassi livelli di acido ibandronico nel latte dopo somministrazione endovenosa. Bondronat 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 Bondronat non ha nessuna o ha un'influenza trascurabile sulla capacità di guidare e azionare macchinari.

## **4.8 Effetti indesiderati**

### Sintesi del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse segnalate di maggiore gravità sono state reazione anafilattica/shock, fratture atipiche del femore, osteonecrosi della mandibola/mascella, irritazione gastrointestinale e infiammazione oculare (vedere paragrafo "Descrizione di alcune reazioni avverse" e paragrafo 4.4). Il trattamento è stato più frequentemente associato ad una diminuzione dei livelli sierici di calcio al di sotto dei livelli di normalità (ipocalcemia), seguita da dispepsia.

### Elenco tabellare delle reazioni avverse

La tabella 1 elenca le reazioni avverse riportate da 2 studi principali di fase III (prevenzione di eventi scheletrici in pazienti con carcinoma mammario e metastasi ossee: 286 pazienti trattati con Bondronat 50 mg somministrato per via orale), e dall'esperienza successiva alla commercializzazione.

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

**Tabella 1 Reazioni avverse verificatesi in pazienti trattati con Bondronat somministrato per via orale**

Classificazione per sistemi ed organi	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non noto
Patologie del sangue e del sistema linfatico		Anemia			
Patologie del sistema immunitario				Ipersensibilità†, broncospasmo†, angioedema †, reazione anafilattica†**	esacerbazione dell'asma†
Disturbi al metabolismo e della nutrizione	Ipocalcemia**				
Patologie del sistema nervoso		Parestesia, disgeusia (alterazione del gusto)			
Patologie dell'occhio			Infiammazione oculare†**		
Patologie gastrointestinali	Esofagite, dolore addominale, dispepsia, nausea	Emorragia, ulcera duodenale, gastrite, disfagia, secchezza delle fauci			
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Prurito		Sindrome di Stevens-Johnson †, Eritema Multiforme†, Dermatite Bollosa†	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore†	Osteonecrosi della mandibola/mascella†** osteonecrosi del canale uditivo esterno (reazione avversa per la classe dei bisfosfonati)	
Patologie renali e urinarie		Azotemia (uremia)			
Patologie sistemiche e condizioni relative al sito di somministrazione	Astenia	Dolore toracico, malattia simil-influenzale, malessere, dolore			
Indagini		Aumento dell'ormone paratiroideo nel sangue			

\*\* Vedere le ulteriori informazioni sotto riportate

† Identificato nell'esperienza successiva alla commercializzazione.

## Descrizione di alcune reazioni avverse

### Ipocalcemia

La diminuzione dell'escrezione renale del calcio può essere accompagnata da una riduzione dei livelli sierici di fosfato che non richiede interventi terapeutici. Il livello di calcio nel siero può scendere a valori di ipocalcemia.

### Osteonecrosi della mandibola/mascella

Sono stati riportati casi di osteonecrosi della mandibola/mascella, prevalentemente in pazienti affetti da cancro trattati con medicinali che inibiscono il riassorbimento osseo, come l'acido ibandronico (vedere paragrafo 4.4). Casi di osteonecrosi della mandibola/mascella sono stati riportati in seguito all'immissione in commercio di acido ibandronico

### Infiammazione oculare

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

### Reazione anafilattica /shock

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

## **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

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

## **4.9 Sovradosaggio**

Non si hanno a disposizione informazioni specifiche sul trattamento del sovradosaggio con Bondronat. Il sovradosaggio per via orale, in ogni caso, può determinare effetti al tratto gastrointestinale superiore, come irritabilità gastrica, bruciori di stomaco, esofagite, gastrite o ulcera. Per legare Bondronat devono essere somministrati latte o antiacidi. A causa del rischio di irritazione esofagea, si deve evitare di indurre il vomito e la paziente deve rimanere in posizione eretta.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

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

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

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

A dosaggi considerevolmente più elevati rispetto a quelli farmacologicamente efficaci, l'acido ibandronico non ha evidenziato alcun effetto sulla mineralizzazione ossea.

Il riassorbimento osseo dovuto alla malattia maligna è caratterizzato da un eccesso di riassorbimento osseo non bilanciato da un'appropriate 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 condotti su pazienti affette da cancro alla mammella e metastasi ossee hanno dimostrato che esiste un effetto inibitorio dose-dipendente sull'osteolisi dell'osso, espressa dai marcatori del riassorbimento osseo, e un effetto dose-dipendente sugli eventi scheletrici.

La prevenzione degli eventi scheletrici in pazienti affette da cancro alla mammella e metastasi ossee con Bondronat 50 mg compresse è stato valutato in due studi di fase III randomizzati e controllati verso placebo della durata di 96 settimane. Le pazienti affette da tumore della mammella e metastasi ossee confermate radiologicamente sono state randomizzate a ricevere placebo (277 pazienti) o Bondronat 50 mg (287 pazienti). I risultati di questi studi sono riassunti più sotto.

#### *Endpoint principali di efficacia*

L'endpoint principale degli studi è stato il tasso di morbilità scheletrica per periodo (SMPR). Questo è un endpoint composito che ha i seguenti eventi scheletrici correlati (SRE) come sotto-componenti:

- radioterapia dell'osso per il trattamento/prevenzione di fratture
- chirurgia ossea per il trattamento di fratture
- fratture vertebrali
- fratture non vertebrali.

L'analisi del SMPR è stata aggiustata per il tempo e ha considerato che uno o più eventi verificatisi in un singolo periodo di 12 settimane potessero essere potenzialmente correlati. Ai fini dell'analisi, eventi multipli sono stati perciò contati una volta sola in ciascun periodo di 12 settimane. I dati cumulati ottenuti da questi studi hanno dimostrato un vantaggio significativo per Bondronat 50 mg per os rispetto a placebo nella riduzione degli SRE misurati con il SMPR ( $p=0,041$ ). Vi è stata anche una riduzione del 38% del rischio di sviluppare un SRE per i pazienti trattati con Bondronat rispetto a placebo (rischio relativo 0,62;  $p=0,003$ ). I risultati di efficacia sono riassunti nella tabella 2.

**Tabella 2 Risultati di efficacia (pazienti affette da tumore della mammella con malattia metastatica ossea)**

	Tutti gli eventi scheletrici correlati (SRE)		
	Placebo n=277	Bondronat 50 mg n=287	valore di p
SMPR (per paziente-anno)	1,15	0,99	$p=0,041$
Rischio relativo SRE	-	0,62	$p=0,003$

#### *Endpoint secondari di efficacia*

È stato dimostrato un miglioramento statisticamente significativo nel punteggio del dolore osseo per Bondronat 50 mg 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 rispetto al placebo. Il deterioramento della qualità della vita e del performance status secondo l'OMS è stato significativamente inferiore nei pazienti trattati con Bondronat rispetto al placebo. Le concentrazioni urinarie dei marker di riassorbimento osseo CTx (telopeptide C-terminale rilasciato dal collagene di tipo I) sono state significativamente ridotte nel gruppo trattato con Bondronat rispetto a placebo. Questa riduzione nei livelli dei CTx urinari è risultata significativamente correlata con l'endpoint primario di efficacia SMPR (Kendall-tau-b;  $p<0,001$ ). Un riassunto dei 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=277	Bondronat 50 mg n=287	valore di p
Dolore osseo*	0,20	-0,10	p=0,001
Utilizzo di analgesici*	0,85	0,60	p=0,019
Qualità della vita*	-26,8	-8,3	p=0,032
Performance status secondo l'OMS*	0,54	0,33	p=0,008
CTx urinario**	10,95	-77,32	p=0,001

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

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

#### *Popolazione pediatrica (vedere paragrafi 4.2 e 5.2)*

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

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### *Assorbimento*

L'assorbimento di acido ibandronico nel tratto gastrointestinale superiore è rapido dopo la somministrazione orale. Le concentrazioni plasmatiche massime osservate sono state raggiunte tra 0,5 e 2 ore (mediana 1 ora) a digiuno e la biodisponibilità assoluta è stata di circa lo 0,6%. L'entità dell'assorbimento è ridotta quando il farmaco è assunto insieme con cibo o bevande (diverse dall'acqua naturale). La biodisponibilità è ridotta di circa il 90% quando l'acido ibandronico è somministrato con una colazione standard rispetto alla biodisponibilità osservata in soggetti a digiuno. Quando assunto 30 minuti prima di un pasto, la riduzione nella biodisponibilità è di circa il 30%. Non vi sono riduzioni significative della biodisponibilità se l'acido ibandronico è assunto 60 minuti prima di un pasto.

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

### *Distribuzione*

Dopo l'esposizione sistemica iniziale, l'acido ibandronico si lega rapidamente all'osso o è escreto nelle urine. Nell'uomo, il volume apparente terminale di distribuzione è di almeno 90 l e la percentuale della dose che raggiunge l'osso è stimata essere il 40-50% della dose circolante. Il legame alle proteine plasmatiche nell'uomo è approssimativamente dell'87% a concentrazioni terapeutiche e perciò sono improbabili interazioni con altri medicinali dovute a fenomeni di spiazzamento.

### *Biotrasformazione*

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

### *Eliminazione*

La frazione assorbita di acido ibandronico è rimossa dalla circolazione sanguigna tramite la captazione ossea (stimata essere il 40-50%) e la quota restante è eliminata immodificata per via renale. La frazione non assorbita di acido ibandronico è eliminata immodificata con le feci.

L'intervallo nelle emivite apparenti osservate è ampio e dipendente dalla dose e dalla sensibilità del

test, ma il valore dell'emivita terminale apparente è generalmente nell'intervallo compreso tra 10 e 60 ore. I livelli plasmatici iniziali, comunque, scendono rapidamente, raggiungendo il 10% del valore al picco entro 3 e 8 ore dalla somministrazione endovenosa o orale, rispettivamente.

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

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

### Farmacocinetica in popolazioni speciali

#### *Sesso*

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

#### *Razza*

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

#### *Pazienti affetti da insufficienza renale*

L'esposizione ad acido ibandronico in pazienti affette da insufficienza renale di vari gradi presenta una relazione con la clearance della creatinina (CLcr). I soggetti con grave insufficienza renale (CLcr  $\leq$  30 ml/min) trattati con una somministrazione orale di 10 mg di acido ibandronico al giorno per 21 giorni, hanno presentato concentrazioni plasmatiche di 2-3 volte superiori a quelle dei soggetti con funzionalità renale normale (CLcr  $\geq$  80 ml/min). La clearance totale di acido ibandronico è ridotta a 44 ml/min nei soggetti con grave insufficienza renale rispetto a 129 ml/min in soggetti con normale funzionalità renale. Nelle pazienti con insufficienza renale lieve (CLcr  $\geq$  50 e  $<$  80 ml/min) non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio. Nelle pazienti con insufficienza renale moderata (CLcr  $\geq$  30 e  $<$  50 ml/min) o insufficienza renale grave (CLcr  $<$  30 ml/min) è raccomandato un aggiustamento del dosaggio (vedere paragrafo 4.2).

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

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

Non vi sono dati sull'utilizzo di Bondronat in pazienti di età inferiore ai 18 anni.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

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

#### *Mutagenicità/Cancerogenicità:*

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

#### *Tossicità riproduttiva:*

Non sono state riscontrate evidenze di tossicità fetale diretta o effetti teratogeni per l'acido ibandronico in ratti e conigli trattati per via endovenosa o orale. 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**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa:

Lattosio monoidrato  
Povidone  
Cellulosa microcristallina  
Crosopovidone  
Acido stearico  
Silice colloidale anidra

#### Rivestimento della compressa:

Ipromellosa  
Titanio diossido (E171)  
Talco  
Macrogol 6000

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

5 anni.

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

Conservare nella confezione originale per tenerlo al riparo dall'umidità.

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

Bondronat 50 mg compresse rivestite con film viene confezionato in blister (alluminio) contenenti 7 compresse ed è disponibile in confezioni contenenti 28 o 84 compresse. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

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

Il rilascio di medicinali nell'ambiente deve essere minimizzato.

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

Atnahs Pharma UK Limited  
Sovereign House  
Miles Gray Road  
Basildon  
Essex  
SS14 3FR  
Regno Unito

## **8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/96/012/009  
EU/1/96/012/010

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 25 giugno 1996

Data dell'ultimo rinnovo: 25 giugno 2006

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

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

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bondronat 6 mg concentrato per soluzione per infusione.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.  
Soluzione limpida e incolore.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Bondronat è indicato negli adulti per:

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

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Ai pazienti trattati con Bondronat deve essere consegnato il foglio illustrativo e la scheda di promemoria per il paziente.

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

#### Posologia

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

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

Un tempo di infusione inferiore (ad es. 15 minuti) deve essere utilizzato solamente in pazienti con una funzionalità renale normale o con insufficienza renale lieve. Non vi sono dati disponibili che sostengano l'utilizzo di un tempo di infusione inferiore nei pazienti con una clearance della creatinina inferiore a 50 ml/min. I medici devono consultare il paragrafo *Pazienti con insufficienza renale* (vedere paragrafo 4.2) per le raccomandazioni relative al dosaggio e alla somministrazione del farmaco in questa popolazione di pazienti.

#### Trattamento dell'ipercalemia indotta da tumori

Prima del trattamento con Bondronat il paziente deve essere adeguatamente reidratato con una soluzione 9 mg/ml di cloruro di sodio (0,9%). Vanno considerati sia la gravità dell'ipercalemia sia il tipo di tumore. In generale, pazienti con metastasi osteolitiche richiedono dosi inferiori rispetto ai pazienti con ipercalemia di tipo umorale. Nella maggior parte dei pazienti con grave ipercalemia (calcemia corretta per i valori di albumina\*  $\geq 3$  mmol/l o  $\geq 12$  mg/dl), 4 mg costituiscono una dose

singola adeguata. Nei pazienti con moderata ipercalcemia (calcemia corretta per i valori di albumina <3 mmol/l o <12 mg/dl), 2 mg costituiscono un dosaggio efficace. La più alta dose usata negli studi clinici è stata di 6 mg, ma questo dosaggio non determina un ulteriore beneficio in termini di efficacia.

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

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

**Oppure**

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

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

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

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

### Popolazioni speciali

#### *Pazienti con insufficienza epatica*

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

#### *Pazienti con insufficienza renale*

Nelle pazienti con insufficienza renale lieve (CLcr  $\geq$ 50 e <80 ml/min) non è necessario alcun aggiustamento della dose. Nelle pazienti con insufficienza renale moderata (CLcr  $\geq$ 30 e <50 ml/min) o insufficienza 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 per il dosaggio (vedere paragrafo 5.2):

Clearance della creatinina (ml/min)	Dosaggio	Volume di infusione <sup>1</sup> e Tempo <sup>2</sup>
$\geq$ 50 CLcr <80	6 mg (6 ml di concentrato per soluzione per infusione)	100 ml nell'arco di 15 minuti
$\geq$ 30 CLcr <50	4 mg (4 ml di concentrato per soluzione per infusione)	500 ml nell'arco di un'ora
<30	2 mg (2 ml di concentrato per soluzione per infusione)	500 ml nell'arco di un'ora

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

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

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

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

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

### *Popolazione pediatrica*

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

### Modo di somministrazione

Per somministrazione endovenosa.

Il contenuto del flaconcino deve essere utilizzato come segue:

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

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

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

### **4.3 Controindicazioni**

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

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

#### Pazienti con disturbi del metabolismo osseo e minerale

L'ipocalcemia e gli altri disturbi del metabolismo osseo e minerale devono essere trattati efficacemente prima di iniziare la terapia con Bondronat per la malattia metastatica ossea. È importante un'adeguata assunzione di calcio e vitamina D in tutti i pazienti. I pazienti devono ricevere un supplemento di calcio e/o vitamina D se l'assunzione con gli alimenti è inadeguata.

#### Reazione anafilattica/shock

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

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

Dopo l'immissione in commercio, l'osteonecrosi della mandibola/mascella è stata riscontrata molto raramente nei pazienti che assumono Bondronat per indicazioni oncologiche (vedere paragrafo 4.8)

L'inizio del trattamento o di un nuovo ciclo di terapia deve essere ritardato nei pazienti con lesioni aperte non cicatrizzate dei tessuti molli all'interno del cavo orale-

Si raccomanda una visita odontoiatrica con un'appropriata profilassi dentale e una valutazione del rapporto rischio/beneficio prima del trattamento con Bondronat in pazienti con fattori di rischio concomitanti.

Si devono considerare i seguenti fattori di rischio quando si valuta il rischio di un paziente di sviluppare l'osteonecrosi della mandibola/mascella:

- Potenza del prodotto medicinale che inibisce il riassorbimento dell'osso (rischio più elevato per i composti più potenti), via di somministrazione (rischio più alto con la somministrazione per via parenterale) e dose cumulativa della terapia per il riassorbimento osseo
- Cancro, condizioni di co-morbidità (es. anemia, coagulopatie, infezione), fumo
- Terapie concomitanti: corticosteroidi, chemioterapia, inibitori dell'angiogenesi, radioterapia alla testa e al collo
- Scarsa igiene orale, malattia parodontale, dentiere scarsamente fissate, storia di patologia dentale, procedure invasive dentali come ad esempio le estrazioni dentarie

Tutti i pazienti devono essere incoraggiati a mantenere una buona igiene orale, a sottoporsi ai controlli odontoiatrici di routine, e riportare immediatamente qualsiasi sintomo orale come mobilità dentale, dolore o gonfiore, ulcere non guarite o secrezione durante il trattamento con Bondronat. Durante il trattamento, le procedure dentali invasive possono essere effettuate solo dopo attenta considerazione e devono essere evitate in stretta prossimità della somministrazione di Bondronat.

Il piano di trattamento dei pazienti che sviluppano l'osteonecrosi della mandibola/mascella deve essere definito in stretta collaborazione con medico, dentista e chirurgo orale con esperienza sull'osteonecrosi della mandibola/mascella. Un'interruzione temporanea del trattamento con Bondronat deve essere presa in considerazione fino a che la condizione non si risolve e i fattori rischio contribuenti siano mitigati laddove 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 riportate fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore, principalmente in pazienti in terapia da lungo tempo con bisfosfonati per l'osteoporosi. Queste fratture trasversali o oblique corte, possono verificarsi in qualsiasi parte del femore a partire da appena sotto il piccolo trocantere fino a sopra la linea sovracondiloidea. Queste fratture si verificano spontaneamente o dopo un trauma minimo e alcuni pazienti manifestano dolore alla coscia o all'inguine, spesso associato a evidenze diagnostiche per immagini di fratture da stress, settimane o mesi prima del verificarsi di una frattura femorale completa. Le fratture sono spesso bilaterali; pertanto nei pazienti trattati con bisfosfonati che hanno subito una frattura della diafisi femorale deve essere esaminato il femore controlaterale. È stata riportata anche una limitata guarigione di queste fratture.

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

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

#### Pazienti con insufficienza renale

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

#### Pazienti con insufficienza epatica

Poichè non sono disponibili dati clinici, non possono essere raccomandati i dosiper pazienti con grave insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.2).

#### Pazienti con insufficienza cardiaca

L'iperidratazione va evitata nei pazienti a rischio di insufficienza cardiaca (vedere paragrafo 4.2).

#### Pazienti con accertata ipersensibilità ad altri bisfosfonati

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

#### Eccipienti con effetto noto

Bondronat 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 ipomagnesemia.

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

#### Gravidanza

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

#### Allattamento

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

### **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 Bondronat non ha nessuna o ha un'influenza trascurabile sulla capacità di guidare e azionare macchinari

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

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

Il trattamento dell'ipercalcemia indotta da tumore è più frequentemente associato ad un aumento della temperatura corporea. Meno frequentemente, si segnala una diminuzione dei livelli sierici di calcio al di sotto dei valori di normalità (ipocalcemia). Nella maggior parte dei casi non è stato necessario uno o 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 Bondronat 2 mg o 4 mg; prevenzione di eventi scheletrici in pazienti con carcinoma mammario e metastasi ossee: 152 pazienti trattati con Bondronat 6 mg ) e dall'esperienza successiva alla commercializzazione.

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

**Tabella 1 Reazioni avverse verificatesi in pazienti trattati con Bondronat somministrato per via endovenosa**

<b>Classificazione per sistemi ed organi</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Raro</b>	<b>Molto raro</b>	<b>Non noto</b>
<b>Infezioni e infestazioni</b>	Infezione	Cistite, vaginite, candidosi orale			
<b>Tumori benigni, maligni e non specificati</b>		Neoplasia benigna della pelle			
<b>Patologie del sangue e del sistema linfatico</b>		Anemia, discrasia ematica			
<b>Patologie del sistema immunitario</b>				Ipersensibilità†, broncospasmo†, angioedema†, reazione/shock anafilattico†**	esacerbazione dell'asma†,
<b>Patologie del sistema endocrino</b>	Disturbo paratiroideo				
<b>Disturbi al metabolismo e della nutrizione</b>	Ipocalcemia**	Ipofosfatemia			
<b>Patologie psichiatriche</b>		Disturbi del sonno, ansia, labilità affettiva			

<b>Classificazione per sistemi ed organi</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Raro</b>	<b>Molto raro</b>	<b>Non noto</b>
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Mal di testa, vertigini, disgeusia (alterazione del gusto)	Disturbi cerebrovascolari, lesione della radice del nervo, amnesia, emicrania, nevralgie, ipertonia, iperestesia, parestesia periorale, parosmia			
<b>Patologie dell'occhio</b>	Cataratta		Infiammazione oculare†**		
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>		Sordità			
<b>Patologie cardiache</b>	Blocco di branca	Ischemia miocardica, disturbi cardiovascolari, palpitazioni			
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	Faringite	Edema polmonare, stridore			
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Diarrea, vomito, dispepsia, dolore gastrointestinale, disturbi ai denti	Gastroenterite, gastrite, ulcerazione della bocca, disfagia, cheilite			
<b>Patologie epatobiliari</b>		Colelitiasi			
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	Disturbi della pelle, ecchimosi	Rash, alopecia		Sindrome di Stevens-Johnson †, Eritema Multiforme†, Dermatite Bollosa†	
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	Artrosi, mialgia, artralgia, disturbi articolari, dolore osseo		Fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore†	Osteonecrosi della mandibola/mascel la†** osteonecrosi del canale uditivo esterno (reazione avversa per la classe dei bisfosfonati)	
<b>Patologie renali e urinarie</b>		Ritenzione urinaria, cisti renale			

Classificazione per sistemi ed organi	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non noto
<b>Patologie del sistema riproduttivo e della mammella</b>		Dolore pelvico			
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative al sito di somministrazione</b>	Piressia, malattia simil-influenzale**, edema periferico, astenia, sete	Ipotermia			
<b>Indagini</b>	Aumento gamma-GT e della creatinina	Aumento della fosfatasi alcalina ematica, diminuzione di peso			
<b>Trauma, avvelenamento e complicazioni</b>		Trauma, dolore nel 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.

#### Malattia simil-influenzale

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

#### Osteonecrosi della mandibola/mascella

Sono stati riportati casi di osteonecrosi della mandibola/mascella, prevalentemente in pazienti affetti da cancro trattati con medicinali che inibiscono il riassorbimento osseo, come l'acido ibandronico (vedere paragrafo 4.4). Casi di osteonecrosi della mandibola/mascella sono stati riportati in seguito all'immissione in commercio di acido ibandronico

#### Infiammazione oculare

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

#### Reazione anafilattica/shock

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

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

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

## 4.9 Sovradosaggio

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

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

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

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

A dosaggi considerevolmente più elevati rispetto a quelli farmacologicamente efficaci, l'acido ibandronico non ha evidenziato alcun effetto sulla mineralizzazione ossea.

Il riassorbimento osseo dovuto alla malattia maligna è caratterizzato da un eccesso di riassorbimento osseo non bilanciato da un'appropriata deposizione di osso. L'acido ibandronico inibisce selettivamente l'attività osteoclastica, riducendo il riassorbimento osseo e riducendo perciò le complicazioni scheletriche della malattia maligna.

#### Studi clinici nel trattamento dell'ipercalcemia indotta da tumori

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

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

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 cancro alla mammella e metastasi ossee

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

La prevenzione degli eventi scheletrici in pazienti affette da cancro alla mammella e metastasi ossee con Bondronat 6 mg somministrato per via endovenosa è stata valutata in uno studio di fase III randomizzato e controllato verso placebo della durata di 96 settimane. Le pazienti affette da tumore della mammella e metastasi ossee confermate radiologicamente sono state randomizzate a ricevere placebo (158 pazienti) o Bondronat 6 mg (154 pazienti). I risultati di questo studio sono riassunti più sotto.

#### *Endpoint principali di efficacia*

L'endpoint principale dello studio è stato il tasso di morbilità scheletrica per periodo (SMPR). Questo è un endpoint composito che ha i seguenti eventi scheletrici correlati (SRE) come sotto-componenti:

- radioterapia dell'osso per il trattamento/prevenzione di fratture
- chirurgia ossea per il trattamento di fratture
- fratture vertebrali
- fratture non vertebrali.

L'analisi del SMPR è stata aggiustata per il tempo e ha considerato che uno o più eventi verificatisi in un singolo periodo di 12 settimane potessero essere potenzialmente correlati. Ai fini dell'analisi, eventi multipli sono stati perciò contati una volta sola. I dati ottenuti da questo studio hanno dimostrato un vantaggio significativo per Bondronat 6 mg per via endovenosa rispetto a placebo nella riduzione degli SRE misurati con il SMPR aggiustato per il tempo ( $p=0,004$ ). Anche il numero di SRE è stato significativamente ridotto dal trattamento con Bondronat 6 mg e vi è stata una riduzione del 40% del rischio di un SRE rispetto a placebo (rischio relativo 0,6;  $p=0,003$ ). I risultati di efficacia sono riassunti nella tabella 2.

**Tabella 2 Risultati di efficacia (pazienti affette da tumore della mammella con malattia metastatica ossea)**

	Tutti gli eventi scheletrici correlati (SRE)		
	Placebo n=158	Bondronat 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 Bondronat 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 Bondronat 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	Bondronat 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 Bondronat hanno presentato una marcata riduzione dei markers urinari di riassorbimento osseo (piridinolina e deossipiridinolina) che è risultata statisticamente significativa rispetto a placebo.

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

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

*Popolazione pediatrica (vedere paragrafi 4.2 e 5.2)*

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

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

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

### *Distribuzione*

Dopo l'esposizione sistemica iniziale, l'acido ibandronico si lega rapidamente all'osso o è escreto nelle urine. Nell'uomo, il volume apparente terminale di distribuzione è di almeno 90 l e la percentuale della dose che raggiunge l'osso è stimata essere il 40-50% della dose circolante. Il legame alle proteine plasmatiche nell'uomo è approssimativamente dell'87% a concentrazioni terapeutiche e perciò sono improbabili interazioni con altri medicinali dovute a fenomeni di spiazzamento.

### *Biotrasformazione*

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

### *Eliminazione*

L'intervallo nelle emivite apparenti osservate è ampio e dipende dalla dose e dalla sensibilità del test, ma il valore dell'emivita terminale apparente è generalmente nell'intervallo compreso tra 10 e 60 ore. I livelli plasmatici iniziali, comunque, scendono rapidamente, raggiungendo il 10% del valore al picco entro 3 e 8 ore dalla somministrazione endovenosa o orale, rispettivamente. Non è stato osservato alcun accumulo sistemico quando l'acido ibandronico è stato somministrato per via endovenosa una volta ogni 4 settimane per 48 settimane a pazienti affetti da malattia metastatica ossea.

La clearance totale dell'acido ibandronico è bassa con valori medi compresi tra 84 e 160 ml/min. La clearance renale (circa 60 ml/min in donne sane in postmenopausa) rappresenta il 50-60% della

clearance totale ed è correlata alla clearance della creatinina. La differenza tra la clearance totale apparente e quella renale si pensa rifletta la captazione da parte dell'osso.

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

#### Farmacocinetica in popolazioni speciali

##### *Sesso*

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

##### *Razza*

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

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

L'esposizione ad acido ibandronico in pazienti affette da insufficienza renale di vari gradi presenta una relazione con la clearance della creatinina (CLCr). In soggetti con insufficienza renale 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' $AUC_{0-24}$  media è aumentata del 14% e dell'86%, rispettivamente, in soggetti affetti da insufficienza renale lieve (CLCr media stimata=68,1 ml/min) e moderata (CLCr media stimata=41,2 ml/min) in confronto a quella di volontari sani (CLCr media stimata=120 ml/min). La  $C_{max}$  media non è aumentata nelle pazienti affette da insufficienza renale lieve ed è aumentata del 12% in quelle con insufficienza renale moderata. Nelle pazienti con insufficienza renale lieve (CLCr  $\geq 50$  e  $< 80$  ml/min) non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio. Nelle pazienti con insufficienza renale moderata (CLCr  $\geq 30$  e  $< 50$  ml/min) o insufficienza renale 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 del dosaggio (vedere paragrafo 4.2).

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

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

Non vi sono dati sull'utilizzo di Bondronat in pazienti di età inferiore ai 18 anni.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

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

### *Mutagenicità/Cancerogenicità:*

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

### *Tossicità riproduttiva:*

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio cloruro  
Acido acetico (99%)  
Sodio acetato  
Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

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

Bondronat non deve essere miscelato con soluzioni contenenti calcio.

### **6.3 Periodo di validità**

5 anni  
Dopo ricostituzione: 24 ore.

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

Questo medicinale non richiede nessuna condizione speciale per la conservazione prima della ricostituzione.

Dopo ricostituzione: conservare a temperatura compresa tra 2°C e 8°C (in frigorifero).

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

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

Bondronat viene fornito in confezioni contenenti 1, 5 e 10 flaconcini (flaconcino da 6 ml in vetro tipo I con un tappo di gomma bromobutilica). E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Il prodotto non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità ai requisiti di legge locale. Il rilascio di medicinali nell'ambiente deve essere minimizzato.

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

Atnahs Pharma UK Limited  
Sovereign House  
Miles Gray Road  
Basildon  
Essex  
SS14 3FR  
Regno Unito

## **8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/96/012/011  
EU/1/96/012/012  
EU/1/96/012/013

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 25 giugno 1996

Data dell'ultimo rinnovo: 25 giugno 2006

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

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

## **ALLEGATO II**

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

## **A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome ed indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

### ***Concentrato per soluzione per infusione***

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Strasse 1  
D-79639 Grenzach-Wyhlen  
Germania

### ***Comprese rivestite con film***

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Str. 1  
D-79639 Grenzach-Wyhlen  
Germania

Il foglio illustrativo stampato del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

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

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

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

### **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza**

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

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

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

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

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

### **Misure aggiuntive per la minimizzazione del rischio**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio assicura l'implementazione della scheda di promemoria per il paziente riguardo all'osteonecrosi della mandibola.