

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Bonviva 150 mg compresse rivestite con film

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 150 mg di acido ibandronico (come, sodio monoidrato).

Eccipiente(i) con effetti noti:

Contiene 154,6 mg di lattosio anidro (equivalenti a 162,75 mg di lattosio monoidrato).

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

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa rivestita con film.

Compresse rivestite con film di colore da bianco a biancastro, di forma allungata, marcate "BNVA" su un lato e "150" sull'altro lato.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

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

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

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Posologia:

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

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

In caso di dimenticanza di una somministrazione, alle pazienti va indicato di prendere una compressa di Bonviva da 150 mg il mattino successivo al giorno in cui si sono ricordate, a meno che non manchino meno di 7 giorni alla successiva assunzione programmata.

In seguito le pazienti devono continuare ad assumere la compressa una volta al mese alla scadenza programmata inizialmente.

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

Le pazienti non devono assumere due compresse nella stessa settimana.

Le pazienti devono ricevere un'integrazione di calcio e/o vitamina D se l'assunzione con gli alimenti è inadeguata (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

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

#### Popolazioni particolari

##### *Pazienti con insufficienza renale*

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

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

##### *Pazienti con insufficienza epatica*

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

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

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

##### *Popolazione pediatrica*

Non vi è un uso indicato nei bambini sotto i 18 anni e Bonviva non è stato studiato in questa popolazione (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

#### Modalità di somministrazione:

Per uso orale.

- Le compresse devono essere deglutite intere con l'aiuto di un bicchiere di acqua (da 180 a 240 ml) con la paziente in posizione seduta o in piedi. 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 pazienti non devono sdraiarsi per 1 ora dopo l'assunzione di Bonviva.
- L'acqua è l'unica bevanda che può essere assunta con Bonviva.
- Le pazienti non devono né masticare né succhiare le compresse per il rischio di ulcerazioni orofaringee.

#### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità all'acido ibandronico o ad uno qualsiasi degli eccipienti 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**

##### Ipocalcemia

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

##### Irritazioni gastrointestinali

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 Bonviva 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 noti).

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 o perforazione esofagea, 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 Bonviva e rivolgersi al medico se sviluppano disfagia, odinofagia, dolore retrosternale o insorgenza o peggioramento di pirosi.

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

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

#### Osteonecrosi della mandibola/mascella

Dopo l'immissione in commercio, l'osteonecrosi della mandibola/mascella è stata riportata molto raramente nei pazienti che assumono Bonviva per l'osteoporosi (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 individuale del rapporto rischio/beneficio prima del trattamento con Bonviva 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 peridontale, dentiere scarsamente fissate, storia di patologia dentale, procedure dentali invasive 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 Bonviva. Durante il trattamento, le procedure dentali invasive possono essere effettuate solo dopo attenta considerazione e devono essere evitate in stretta prossimità della somministrazione di Bonviva.

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 Bonviva 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 riportata osteonecrosi del canale uditivo esterno in concomitanza con l'uso di bisfosfonati, prevalentemente in associazione con terapie alungo 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. La possibilità di osteonecrosi del canale uditivo esterno deve essere considerata in pazienti trattati con bisfosfonati che presentano sintomi a carico dell'orecchio, incluse le 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 un'incompleta frattura del femore.

### Insufficienza renale

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

### Intolleranza al galattosio

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

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

### Interazione farmaco-cibo

La biodisponibilità orale dell'acido ibandronico è generalmente ridotta dalla presenza di cibo. In particolare, i prodotti contenenti calcio, incluso il latte, e altri cationi polivalenti (quali alluminio, magnesio e ferro) possono interferire con l'assorbimento di Bonviva, il che è in accordo con quanto rilevato negli studi sull'animale. Le pazienti, perciò, devono assumere Bonviva dopo un digiuno notturno (almeno 6 ore) e continuare a digiunare per 1 ora dopo l'assunzione di Bonviva (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 esclusivamente mediante escrezione renale e non è sottoposto ad alcuna biotrasformazione.

### Integratori a base di calcio, antiacidi e alcuni farmaci orali contenenti cationi polivalenti

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

### Acido acetilsalicilico e FANS

Dal momento che l'acido acetilsalicilico, i farmaci antinfiammatori non-steroidi (FANS) e i bisfosfonati sono associati a irritazione gastrointestinale, durante la somministrazione concomitante occorre prestare cautela (vedere paragrafo 4.4).

### Bloccanti dei recettori H2 o inibitori della pompa protonica

Delle oltre 1500 pazienti arruolate nello studio BM16549, che metteva a confronto un regime posologico mensile con uno giornaliero di acido ibandronico, il 14 % e il 18 % assumeva bloccanti dei recettori H2 istaminergici o inibitori della pompa protonica, rispettivamente dopo uno e due anni. Tra queste pazienti, l'incidenza di eventi a carico del tratto superiore dell'apparato gastrointestinale in

quelle trattate con 150 mg di Bonviva una volta al mese è risultata simile a quella nelle pazienti trattate con 2,5 mg di acido ibandronico al giorno.

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

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

##### Gravidanza

Bonviva è destinato a uso esclusivo delle donne in post-menopausa e non deve essere somministrato a donne in età fertile.

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

Bonviva non deve essere usato durante la gravidanza.

##### Allattamento

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

Bonviva non deve essere usato nelle pazienti che allattano 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 Bonviva non ha nessuna o ha un'influenza trascurabile sulla capacità di guidare e azionare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più gravi che sono state riportate sono reazione anafilattica/shock, fratture atipiche del femore, osteonecrosi della mandibola/mascella, irritazione gastrointestinale e infiammazione oculare (vedere paragrafo "Descrizione di alcune reazioni avverse" e paragrafo 4.4).

Le reazioni avverse più frequentemente riportate sono artralgia e sintomi simil-influenzali. Questi sintomi, in genere di breve durata, di intensità lieve o moderata, sono tipicamente associati alla prima dose e di solito si risolvono nel corso di un trattamento continuativo senza bisogno di interventi correttivi (vedere paragrafo "Malattia simil-influenzale").

##### Elenco tabulato delle reazioni avverse

Nella tabella 1 è presentato un elenco completo delle reazioni avverse note. La sicurezza del trattamento orale con acido ibandronico 2,5 mg una volta al giorno è stata valutata su 1251 pazienti trattati in 4 studi clinici controllati verso placebo, di cui la maggior parte dei pazienti proveniva dallo studio principale sulle fratture della durata di tre anni (MF4411).

Nello studio principale della durata di due anni su donne in post-menopausa affette da osteoporosi (BM16549), la sicurezza complessiva di 150 mg di Bonviva una volta al mese è risultata simile a

quella di 2,5 mg di acido ibandronico al giorno. La percentuale complessiva delle pazienti che hanno riportato una reazione avversa è stata del 22,7 % e 25,0 % con la somministrazione di 150 mg di Bonviva una volta al mese, rispettivamente dopo uno e due anni. La maggioranza dei casi non ha comportato l'interruzione del trattamento.

Le reazioni avverse sono elencate in accordo alla classificazione sistemica organica MedDRA e alla categoria di frequenza. Le categorie di frequenza sono definite usando le seguenti convenzioni: molto comune (>1/10), comune ( $\geq 1/100$  a < 1/10), non comune ( $\geq 1/1.000$  a < 1/100), raro ( $\geq 1/10.000$  a < 1/1.000), molto raro (< 1/10.000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

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

| Classificazione per sistemi e organi                                     | Comune  | Non comune  | Raro  | Molto raro   |
|--|---|---|---|--|
| Disturbi del sistema immunitario   |   | Esacerbazione dell'asma   | Reazioni di ipersensibilità                                   | Reazione anafilattica/shock*†  |
| Patologie del sistema nervoso  | Cefalea   | Vertigini   |   |  |
| Patologie dell'occhio  |   |   | Infiammazione oculare*†                                       |  |
| Patologie gastrointestinali*   | Esofagite, gastrite, malattia da reflusso gastroesofageo, dispepsia, diarrea, dolore addominale, nausea | Esofagite incluse ulcerazioni esofagee o stenosi e disfagia, vomito, flatulenza | Duodenite   |  |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo                          | Rash  |   | Angioedema, edema del volto, orticaria                        | Sindrome di Stevens-Johnson †, Eritema Multiforme†, Dermatite bollosa†   |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo        | Artralgia, mialgia, dolore muscoloscheletrico, crampi muscolari, rigidità muscoloscheletrica            | Lombalgia   | Fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore† | Osteonecrosi della mandibola/mascella*†<br>osteonecrosi del canale uditivo esterno (reazione avversa per la classe dei bisfosfonati) |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | Malattia simil influenzale*   | Affaticamento   |   |  |

\* Per ulteriori informazioni si veda sotto.

† Identificate durante l'esperienza successiva alla commercializzazione.

## Descrizione di alcune reazioni avverse

### Reazioni avverse gastrointestinali

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

### Malattia simil-influenzale

La malattia simil-influenzale comprende eventi segnalati come reazioni di fase acuta o sintomi quali mialgia, artralgia, febbre, brividi, affaticamento, nausea, perdita dell'appetito o dolore alle ossa.

### Osteonecrosi della mandibola/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 per via endovenosa.

### **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 Bonviva. Comunque, sulla base delle conoscenze di questa classe di farmaci, il sovradosaggio orale può determinare reazioni avverse del tratto gastrointestinale superiore (quali disturbi di stomaco, dispepsia, esofagite, gastrite o ulcera) o ipocalcemia. Latte o antiacidi devono essere somministrati per legare Bonviva e ogni reazione avversa deve essere trattata sintomaticamente. Proprio per il rischio di irritazione esofagea, non deve essere indotto il vomito e la paziente deve restare in piedi.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

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

#### *Meccanismo d'azione*

L'acido ibandronico è un bisfosfonato estremamente potente, appartenente al gruppo dei bisfosfonati contenenti azoto, che agisce selettivamente sul tessuto osseo e specificamente inibisce l'attività osteoclastica senza influenzare direttamente la formazione dell'osso. Non interferisce con il reclutamento degli osteoclasti. L'acido ibandronico porta a progressivi incrementi netti nella massa

ossea e a una ridotta incidenza di fratture mediante la riduzione dell'aumentato ricambio osseo verso i valori pre-menopausali nelle pazienti post-menopausali.

#### *Effetti farmacodinamici*

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

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

La somministrazione a lungo termine, sia giornaliera che intermittente (con prolungati intervalli tra una somministrazione e l'altra), nei ratti, cani e scimmie, è stata associata con la formazione di osso nuovo di qualità normale e di resistenza meccanica conservata o aumentata, anche con dosi nell'intervallo di tossicità. Nell'uomo l'efficacia dell'acido ibandronico sia per somministrazione giornaliera che intermittente con un intervallo di 9-10 settimane tra una dose e l'altra è stata confermata in uno studio clinico (MF4411) nel quale l'acido ibandronico ha dimostrato la sua efficacia antifratturativa.

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

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

#### *Efficacia clinica*

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

#### Bonviva 150 mg una volta al mese

##### Densità minerale ossea (BMD)

In uno studio multicentrico, in doppio cieco, della durata di due anni (BM16549) condotto su donne in post-menopausa con osteoporosi (BMD T-score basale della colonna lombare inferiore a -2,5 DS), 150 mg di Bonviva una volta al mese hanno dimostrato di essere efficaci almeno quanto 2,5 mg di acido ibandronico al giorno nell'incrementare la BMD. Ciò è stato dimostrato sia dall'analisi primaria a un anno che da quella di conferma relativa agli endpoint a due anni (Tabella 2).

Tabella 2: Variazione relativa media rispetto ai valori iniziali della BMD della colonna lombare, dell'anca in toto, del collo del femore e del trocantere dopo un anno (analisi primaria) e dopo due anni di trattamento (popolazione per protocollo) nello studio BM16549.

|  | Dati a un anno dallo studio BM16549              |   | Dati a due anni dallo studio BM16549             |   |
|--|--|---|--|---|
|  | acido ibandronico<br>2,5 mg al giorno<br>(N=318) | Bonviva<br>150 mg una<br>volta al mese<br>(N=320) | acido ibandronico<br>2,5 mg al giorno<br>(N=294) | Bonviva<br>150 mg una<br>volta al mese<br>(N=291) |
| Variazioni relative medie rispetto ai valori iniziali % [IC 95%] |  |   |  |   |
| BMD della colonna lombare L2-L4                                  | 3,9 [3,4-4,3]                                    | 4,9 [4,4-5,3]                                     | 5,0 [4,4-5,5]                                    | 6,6 [6,0-7,1]                                     |
| BMD dell'anca in toto  | 2,0 [1,7-2,3]                                    | 3,1 [2,8-3,4]                                     | 2,5 [2,1-2,9]                                    | 4,2 [3,8-4,5]                                     |
| BMD del collo del femore   | 1,7 [1,3-2,1]                                    | 2,2 [1,9-2,6]                                     | 1,9 [1,4-2,4]                                    | 3,1 [2,7-3,6]                                     |
| BMD del trocantere   | 3,2 [2,8-3,7]                                    | 4,6 [4,2-5,1]                                     | 4,0 [3,5-4,5]                                    | 6,2 [5,7-6,7]                                     |

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

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

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

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

#### Marcatore biochimici del turnover osseo

Riduzioni clinicamente significative dei livelli sierici del CTX sono state osservate in corrispondenza di ogni misurazione, vale a dire a 3, 6, 12 e 24 mesi. Dopo un anno (analisi primaria), la variazione relativa mediana rispetto ai valori iniziali è stata pari a -76% con 150 mg di Bonviva una volta al mese e a -67% con 2,5 mg di acido ibandronico al giorno. A due anni, la variazione relativa mediana è stata pari a -68% e a -62% rispettivamente nel braccio dei 150 mg al mese e in quello dei 2,5 mg al giorno.

A un anno, l'83,5% ( $p=0,006$ ) delle pazienti trattate con 150 mg di Bonviva una volta al mese e il 73,9% delle pazienti trattate con 2,5 mg di acido ibandronico al giorno sono state classificate come responder (cioè hanno riportato una riduzione  $\geq 50\%$  rispetto ai valori iniziali). A due anni, il 78,7% ( $p=0,002$ ) e il 65,6% delle pazienti sono state classificate come responder, rispettivamente nel braccio dei 150 mg al mese e in quello dei 2,5 mg al giorno.

Sulla base dei risultati dello studio BM16549 si prevede che 150 mg di Bonviva una volta al mese siano efficaci almeno quanto 2,5 mg di acido ibandronico al giorno nella prevenzione delle fratture.

### Acido ibandronico 2,5 mg al giorno

Nello studio iniziale sulle fratture della durata di tre anni, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo (MF4411), è stata dimostrata una riduzione statisticamente significativa e clinicamente rilevante nell'incidenza di nuove fratture vertebrali dal punto di vista radiologico, morfometrico e clinico (Tabella 3). In questo studio, l'acido ibandronico è stato valutato alle dosi orali di 2,5 mg al giorno e di 20 mg secondo un regime posologico intermittente esplorativo. L'acido ibandronico è stato assunto 60 minuti prima dell'assunzione di cibi e bevande del mattino (periodo di digiuno post-assunzione). Lo studio ha arruolato donne di età compresa tra i 55 e gli 80 anni, in post-menopausa da almeno 5 anni, con una BMD a livello della colonna lombare da 2 a 5 DS sotto il valore medio premenopausale (T-score) in almeno una vertebra (L1-L4) e che presentavano da una a quattro fratture vertebrali prevalenti. Tutte le pazienti hanno ricevuto 500 mg di calcio e 400 UI di vitamina D al giorno. L'efficacia è stata valutata in 2.928 pazienti. 2,5 mg di acido ibandronico somministrati una volta al giorno hanno mostrato una riduzione statisticamente significativa e clinicamente rilevante nell'incidenza di nuove fratture vertebrali. Questo regime ha ridotto l'incidenza di nuove fratture vertebrali apprezzabili radiologicamente del 62 % (p=0,0001) nei tre anni di durata dello studio. Una riduzione del rischio relativo del 61 % è stata osservata dopo 2 anni (p=0,0006). Dopo 1 anno di trattamento non è stata raggiunta una differenza statisticamente significativa (p=0,056). L'effetto antifratturativo è risultato costante per tutta la durata dello studio. Non sono emerse indicazioni di una riduzione dell'effetto nel tempo.

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

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

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

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

Tabella 4: Risultati dello studio sulle fratture della durata di 3 anni MF4411 (% , IC 95 %) nelle pazienti che all'inizio presentavano un T-score della BMD della colonna lombare inferiore a -2,5.

|   | Placebo<br>(N=587)    | acido ibandronico<br>2,5 mg al giorno<br>(N=575) |
|---|-----------------------|--|
| Riduzione del rischio relativo di nuove fratture vertebrali morfometriche |                       | 59 % (34,5-74,3)                                 |
| Incidenza di nuove fratture vertebrali morfometriche                      | 12,54 % (9,53-15,55)  | 5,36 % (3,31-7,41)                               |
| Riduzione del rischio relativo di fratture vertebrali cliniche            |                       | 50 % (9,49-71,91)                                |
| Incidenza di fratture vertebrali cliniche                                 | 6,97 % (4,67-9,27)    | 3,57 % (1,89-5,24)                               |
| BMD – variazione media a 3 anni rispetto al basale - colonna lombare      | 1,13 % (0,6-1,7)      | 7,01 % (6,5-7,6)                                 |
| BMD – variazione media a 3 anni rispetto al basale - anca in toto         | -0,70 % (-1,1 - -0,2) | 3,59 % (3,1-4,1)                                 |

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

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

A tre anni l'aumento della BMD della colonna lombare in confronto a placebo è stato del 5,3 % e del 6,5 % rispetto al valore basale. Gli aumenti a livello dell'anca rispetto al basale sono stati del 2,8 % a livello del collo femorale, del 3,4 % a livello dell'anca in toto e del 5,5 % a livello del trocantere. I marcatori biochimici di turnover osseo (quali il CTX urinario e l'osteocalcina sierica) hanno mostrato l'atteso quadro di soppressione ai livelli pre-menopausali e hanno raggiunto un massimo di soppressione in un periodo di 3-6 mesi.

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

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

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

*Popolazione pediatrica* (vedere paragrafo 4.2 e 5.2)

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

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

### *Assorbimento*

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

biodisponibilità se l'acido ibandronico è assunto 60 minuti prima dell'assunzione di cibi e bevande del mattino. Sia la biodisponibilità sia l'aumento della BMD sono ridotti qualora cibi o bevande siano assunti quando sono passati meno di 60 minuti dall'ingestione di acido ibandronico.

#### *Distribuzione*

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

#### *Biotrasformazione*

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

#### *Eliminazione*

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

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

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

La via secretoria 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 nel ratto.

#### Farmacocinetica in speciali situazioni cliniche

##### *Sesso*

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

##### *Razza*

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

##### *Pazienti con insufficienza renale*

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

Non sono necessari aggiustamenti di dose per le pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (clearance della creatinina uguale o superiore a 30 ml/min), come dimostrato nello studio BM16549 nel quale la maggior parte delle pazienti presentava insufficienza renale da lieve a moderata.

I soggetti affetti da insufficienza renale grave (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min) che assumevano una dose giornaliera orale di acido ibandronico di 10 mg per 21 giorni, hanno presentato concentrazioni plasmatiche 2-3 volte superiori rispetto ai soggetti con funzionalità renale normale e la clearance totale dell'acido ibandronico è stata di 44 ml/min. Dopo somministrazione endovenosa di 0,5 mg, le clearance totale, renale e non renale sono diminuite rispettivamente del 67 %, 77 % e 50 % in soggetti affetti da insufficienza renale grave; tuttavia non è stata osservata una riduzione della

tollerabilità associata con l'aumento dell'esposizione. Per la limitata esperienza clinica, l'uso di Bonviva non è raccomandato nelle pazienti con insufficienza renale grave (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). La farmacocinetica dell'acido ibandronico non è stata valutata in pazienti con malattia renale terminale non sottoposte a emodialisi. La farmacocinetica dell'acido ibandronico in queste pazienti è sconosciuta e l'acido ibandronico non deve essere utilizzato in questi casi.

#### *Pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.2)*

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

#### *Popolazione anziana (vedere paragrafo 4.2)*

In un'analisi multivariata, l'età non è risultata un fattore indipendente per nessuno dei parametri farmacocinetici studiati. Dato che la funzione renale diminuisce con l'età, questo è l'unico fattore da tenere in considerazione (vedere paragrafo sull'insufficienza renale).

#### *Popolazione pediatrica (vedere paragrafi 4.2 e 5.1)*

Non esistono dati sull'uso di Bonviva in questi gruppi di età.

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

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

#### *Mutagenicità/Cancerogenicità*

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

#### *Tossicità riproduttiva*

Non vi sono evidenze di un effetto tossico fetale diretto o teratogeno dell'acido ibandronico in ratti e conigli trattati per os e non si sono verificati eventi avversi sullo sviluppo nella prole F<sub>1</sub> di ratto con un'esposizione extrapolata almeno 35 volte superiore all'esposizione nell'uomo. 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 osservati con i bisfosfonati come classe di farmaci. Tra di essi, un ridotto numero di siti d'impianto, interferenza con il parto naturale (distocia) e un aumento delle alterazioni viscerali (sindrome reno-pelvico-ureterale).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa

Lattosio monoidrato

Povidone

Cellulosa microcristallina

Crospovidone

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**

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

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

Bonviva compresse rivestite con film da 150 mg è fornito in blister (PVC/PVDC, sigillato con foglio di alluminio) contenenti 1 o 3 compresse.

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

EU/1/03/265/003  
EU/1/03/265/004

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

Data della prima autorizzazione: 23 febbraio 2004  
Data del rinnovo più recente: 18 Dicembre 2013

## 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>.

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bonviva 3 mg soluzione iniettabile

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una siringa preriempita da 3 ml di soluzione contiene 3 mg di acido ibandronico (come sodio monoidrato).

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

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

Soluzione limpida e incolore.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

#### Posologia

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

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

In caso di dimenticanza di una somministrazione, effettuare l'iniezione appena possibile.

Successivamente, programmare le iniezioni ad intervalli di 3 mesi dalla data dell'ultima iniezione.

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

#### Popolazioni particolari

##### *Pazienti con insufficienza renale*

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

Nelle pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata con creatininemia uguale o inferiore a 200  $\mu\text{mol/l}$  (2,3 mg/dl) o con clearance della creatinina (misurata o stimata) pari o superiore a 30 ml/min non è necessario alcun aggiustamento della dose.

#### *Pazienti con insufficienza epatica*

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

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

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

#### *Popolazione pediatrica*

Non vi è un uso indicato di Bonviva nei bambini sotto i 18 anni e Bonviva non è stato studiato in questa popolazione (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

#### Modalità di somministrazione:

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

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

### **4.3 Controindicazioni**

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

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

#### Fallimenti della somministrazione

Fare attenzione a non somministrare Bonviva per iniezione intrarteriosa o paravenosa, poiché ciò potrebbe provocare danni tissutali.

#### Ipocalcemia

Bonviva, come altri bisfosfonati somministrati per via endovenosa, può provocare una riduzione transitoria dei valori della calcemia.

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

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

#### Reazione anafilattica/shock

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

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

#### Insufficienza renale

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

A causa della limitata esperienza clinica, Bonviva iniettabile non è raccomandato nelle pazienti con creatinemia superiore a 200  $\mu\text{mol/l}$  (2,3 mg/dl) o con una clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

#### Pazienti con insufficienza cardiaca

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

### Osteonecrosi della mandibola/mascella

Dopo l'immissione in commercio, l'osteonecrosi della mandibola/mascella è stata riportata molto raramente nei pazienti che assumono Bonviva per l'osteoporosi (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'appropriate profilassi dentale e una valutazione individuale del rapporto rischio/beneficio prima del trattamento con Bonviva 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 dentali invasive come ad esempio l'estrazioni dentarie

Tutti i pazienti devono essere incoraggiati a mantenere una buona igiene orale, 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 Bonviva. Durante il trattamento, le procedure dentali invasive possono essere effettuate solo dopo attenta considerazione e devono essere evitate in stretta prossimità della somministrazione di Bonviva.

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 Bonviva 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 riportata osteonecrosi del canale uditivo esterno in concomitanza con l'uso di bisfosfonati, prevalentemente in associazione con terapie a 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. La possibilità di osteonecrosi del canale uditivo esterno deve essere considerata in pazienti trattati con bisfosfonati che presentano sintomi a carico dell'orecchio, incluse le 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 una frattura incompleta del femore.

Bonviva 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 escrezione renale e non è sottoposto ad alcuna biotrasformazione.

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

##### Gravidanza

Bonviva è destinato a uso esclusivo delle donne in post-menopausa e non deve essere somministrato a donne in età fertile.

Non vi sono dati adeguati per valutare l'utilizzo di acido ibandronico in donne in gravidanza. Gli studi condotti nei ratti hanno dimostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il potenziale rischio per gli esseri umani non è noto. Bonviva non deve essere utilizzato durante la gravidanza.

##### Allattamento

Non è noto se l'acido ibandronico è escreto nel latte materno umano. Studi condotti su ratti femmine che allattavano hanno mostrato bassi livelli di acido ibandronico nel latte materno dopo somministrazione endovenosa. Bonviva non deve essere utilizzato nelle pazienti che allattano 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 Bonviva non ha nessuna o ha un'influenza trascurabile sulla capacità di guidare e azionare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

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

Le reazioni avverse più frequentemente riportate sono artralgia e sintomi simil-influenzali. Questi sintomi, in genere di breve durata, di intensità lieve o moderata, sono tipicamente associati alla prima dose e di solito si risolvono nel corso di un trattamento continuativo senza bisogno di interventi correttivi (vedere paragrafo "Malattia simil-influenzale").

##### Elenco tabulato delle reazioni avverse

Nella tabella 1 è presentato un elenco completo delle reazioni avverse note.

La sicurezza del trattamento orale con acido ibandronico 2,5 mg una volta al giorno è stata valutata su 1251 pazienti trattati in 4 studi clinici controllati verso placebo, la cui maggior parte dei pazienti proveniva dallo studio principale sulle fratture della durata di tre anni (MF4411).

Nello studio registrativo della durata di due anni su donne in post-menopausa affette da osteoporosi (BM16550), la sicurezza complessiva di 3 mg di Bonviva somministrati tramite iniezione endovenosa ogni 3 mesi è risultata simile a quella di 2,5 mg di acido ibandronico al giorno. La percentuale complessiva delle pazienti che hanno riportato una reazione avversa è stata del 26,0 % e 28,6 % con la

somministrazione di Bonviva iniettabile 3 mg ogni 3 mesi, rispettivamente dopo uno e due anni. La maggioranza dei casi non ha comportato l'interruzione del trattamento.

Le reazioni avverse sono elencate in accordo alla classificazione sistemica organica MedDRA e alla categoria di frequenza. Le categorie di frequenza sono definite usando le seguenti convenzioni: molto comune (>1/10), comune ( $\geq 1/100$  a < 1/10), non comune ( $\geq 1/1.000$  a < 1/100), raro ( $\geq 1/10.000$  a < 1/1.000), molto raro (< 1/10.000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

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

| Classificazione per sistemi e organi                                     | Comune  | Non comune                                | Raro  | Molto raro   |
|--|---|---|---|--|
| Disturbi del sistema immunitario   |   | Esacerbazione dell'asma                   | Reazioni di ipersensibilità                                   | Reazione anafilattica / shock*†  |
| Patologie del sistema nervoso  | Cefalea   |   |   |  |
| Patologie dell'occhio  |   |   | Infiammazione oculare*†                                       |  |
| Patologie vascolari  |   | Flebiti/tromboflebiti                     |   |  |
| Patologie gastrointestinali  | Gastrite, dispepsia, diarrea, dolore addominale, nausea, costipazione |   |   |  |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo                          | Rash  |   | Angioedema, edema del volto, orticaria                        | Sindrome di Stevens-Johnson †, Eritema Multiforme†, Dermatite bollosa†   |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo        | Artralgia, mialgia, dolore muscoloscheletrico, lombalgia              | Dolore alle ossa                          | Fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore† | Osteonecrosi della mandibola/mascella*† osteonecrosi del canale uditivo esterno (reazione avversa per la classe dei bisfosfonati). |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | Malattia simil-influenzale*, affaticamento                            | Reazioni nella sede di iniezione, astenia |   |  |

\* Per ulteriori informazioni si veda sotto.

† Identificate durante l'esperienza successiva alla commercializzazione.

### Descrizione di alcune reazioni avverse

#### Malattia simil-influenzale

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

### Osteonecrosi della mandibola/mascella

Sono stati riportati casi di osteonecrosi della mandibola/mascella, 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 di un sovradosaggio con Bonviva.

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

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

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

#### *Meccanismo d'azione*

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

#### *Effetti farmacodinamici*

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

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

La somministrazione a lungo termine, sia giornaliera che intermittente (con prolungati intervalli tra una somministrazione e l'altra), nei ratti, cani e scimmie è stata associata con la formazione di osso nuovo di qualità normale e di resistenza meccanica conservata o aumentata, anche con dosi nell'intervallo di tossicità. Nell'uomo l'efficacia dell'acido ibandronico sia per somministrazione giornaliera che intermittente con un intervallo di 9-10 settimane tra una dose e l'altra è stata confermata in uno studio clinico (MF4411) nel quale l'acido ibandronico ha dimostrato la sua efficacia antifratturativa.

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

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

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

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

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

#### *Efficacia clinica*

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

#### Bonviva iniettabile 3 mg ogni 3 mesi

##### Densità minerale ossea (BMD, Bone Mineral Density)

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Marcatori biochimici del turnover osseo

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

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

### Acido ibandronico compresse 2,5 mg al giorno

Nello studio iniziale sulle fratture della durata di tre anni, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo (MF4411), è stata dimostrata una riduzione statisticamente significativa e clinicamente rilevante nell'incidenza di nuove fratture vertebrali dal punto di vista radiologico, morfometrico e clinico (Tabella 3). In questo studio, l'acido ibandronico è stato valutato alle dosi orali di 2,5 mg al giorno e di 20 mg secondo un regime posologico intermittente esplorativo. L'acido ibandronico è stato assunto 60 minuti prima dell'assunzione di cibi e bevande del mattino (periodo di digiuno post-assunzione). Lo studio ha arruolato donne di età compresa tra i 55 e gli 80 anni, in in post-menopausa da almeno 5 anni, con una BMD a livello della colonna vertebrale lombare da -2 a -5 DS sotto il valore medio pre-menopausale (T-score) in almeno una vertebra (L1-L4) e che presentavano da una a quattro fratture vertebrali prevalenti. Tutte le pazienti hanno ricevuto 500 mg di calcio e 400 UI di vitamina D al giorno. L'efficacia è stata valutata in 2.928 pazienti. 2,5 mg di acido ibandronico somministrati una volta al giorno hanno mostrato una riduzione statisticamente significativa e clinicamente rilevante nell'incidenza di nuove fratture vertebrali. Questo regime ha ridotto l'incidenza di nuove fratture vertebrali apprezzabili radiologicamente del 62 % ( $p=0,0001$ ) nei tre anni di durata dello studio. Una riduzione del rischio relativo del 61 % è stata osservata dopo 2 anni ( $p=0,0006$ ). Dopo 1 anno di trattamento non è stata raggiunta una differenza statisticamente significativa ( $p=0,056$ ). L'effetto antifratturativo è risultato costante per tutta la durata dello studio. Non sono emerse indicazioni di una riduzione dell'effetto nel tempo.

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

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

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

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

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

|   | Placebo<br>(N=587)    | acido ibandronico<br>2,5 mg al giorno<br>(N=575) |
|---|-----------------------|--|
| Riduzione del rischio relativo di nuove fratture vertebrali morfometriche       |                       | 59 % (34,5-74,3)                                 |
| Incidenza di nuove fratture vertebrali morfometriche                            | 12,54 % (9,53-15,55)  | 5,36 % (3,31-7,41)                               |
| Riduzione del rischio relativo di fratture vertebrali cliniche                  |                       | 50 % (9,49-71,91)                                |
| Incidenza di fratture vertebrali cliniche                                       | 6,97 % (4,67-9,27)    | 3,57 % (1,89-5,24)                               |
| BMD – variazione media a 3 anni rispetto al basale - colonna vertebrale lombare | 1,13 % (0,6-1,7)      | 7,01 % (6,5-7,6)                                 |
| BMD – variazione media a 3 anni rispetto al basale - anca in toto               | -0,70 % (-1,1 - -0,2) | 3,59 % (3,1-4,1)                                 |

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

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

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

I marcatori biochimici di turnover osseo (quali CTX urinario e l'osteocalcina sierica) hanno mostrato l'atteso quadro di soppressione ai livelli pre-menopausali e hanno raggiunto un massimo di soppressione in un periodo di 3-6 mesi dall'inizio dell'assunzione giornaliera di 2,5 mg di acido ibandronico.

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

*Popolazione pediatrica* (vedere paragrafi 4.2 e 5.2)

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

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

Dopo somministrazione endovenosa da 0,5 mg a 6 mg, le concentrazioni plasmatiche dell'acido ibandronico aumentano in modo proporzionale alla dose.

### *Assorbimento*

Non pertinente.

### *Distribuzione*

Dopo l'iniziale esposizione sistemica, l'acido ibandronico si lega rapidamente all'osso o è escreto con le urine. Nell'uomo, il volume terminale apparente di distribuzione è di almeno 90 l e la percentuale della dose che arriva all'osso è stimata essere il 40 - 50 % della dose circolante. Il legame proteico nel

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

#### *Biotrasformazione*

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

#### *Eliminazione*

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

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

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

La via secretoria non sembra comprendere sistemi di trasporto noti di tipo acido o basico coinvolti nell'escrezione di altre sostanze attive (vedere paragrafo 4.5). Inoltre, l'acido ibandronico non inibisce i principali isoenzimi P450 epatici umani e non induce il sistema del citocromo P450 epatico nel ratto.

#### Farmacocinetica in speciali situazioni cliniche

##### *Sesso*

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

##### *Razza*

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

##### *Pazienti con insufficienza renale*

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

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

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

#### *Pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.2)*

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

#### *Popolazione anziana (vedere paragrafo 4.2)*

In un'analisi multivariata, l'età non è risultata un fattore indipendente per nessuno dei parametri farmacocinetici studiati. Dato che la funzione renale diminuisce con l'età, la funzione renale è l'unico fattore da tenere in considerazione (vedere paragrafo sull'insufficienza renale).

#### *Popolazione pediatrica (vedere paragrafo 4.2 e 5.1)*

Non esistono dati sull'uso di Bonviva in questi gruppi di età.

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

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

#### *Mutagenicità/Cancerogenicità*

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

#### *Tossicità riproduttiva*

Non sono stati effettuati studi specifici per il regime posologico trimestrale. Negli studi con il regime posologico endovenoso giornaliero, non sono emerse evidenze di un effetto tossico fetale diretto o teratogeno dell'acido ibandronico in ratti e conigli. Nei ratti è stata osservata una riduzione dell'aumento di peso nella prole F<sub>1</sub>. 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 eventi avversi all'acido ibandronico negli studi di tossicità riproduttiva condotti sul ratto sono stati quelli osservati con i bisfosfonati come classe di farmaci. Tra di essi, un ridotto numero di siti d'impianto, interferenza con il parto naturale (distocia) e un aumento delle alterazioni viscerali (sindrome reno-pelvico-ureterale).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio cloruro  
Acido acetico glaciale  
Sodio acetato triidrato  
Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

Bonviva soluzione iniettabile non deve essere miscelato con soluzioni contenenti calcio o con altri medicinali somministrati per via endovenosa.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

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

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

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

Siringhe preriempite (5 ml) in vetro di tipo I incolore, contenenti 3 ml di soluzione iniettabile; il tappo del pistone e la capsula di chiusura in gomma grigia sono di gomma butilica laminata con un film di fluororesina.

Confezioni da 1 siringa preriempita e 1 ago per iniezione o 4 siringhe preriempite e 4 aghi per iniezione.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

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

La soluzione iniettabile, le siringhe e gli aghi per iniezione non utilizzati devono essere smaltiti in conformità ai requisiti di legge locali. Il rilascio di medicinali nell'ambiente deve essere minimizzato.

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

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

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

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

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

EU/1/03/265/005

EU/1/03/265/006

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

Data della prima autorizzazione: 23 febbraio 2004

Data del rinnovo più recente: 18 Dicembre 2013

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

Agencia Italiana del Farmaco

## **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

Comprese rivestite con film:

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

Soluzione iniettabile in siringa preriempita:

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

## **B CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

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

### **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

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/mascella.