ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Acido Ibandronico Accord 2 mg concentrato per soluzione per infusione
Acido Ibandronico Accord 6 mg concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile).
Soluzione limpida e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

L'acido ibandronico è indicato negli adulti per:

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

I pazienti trattati con acido ibandronico devono ricevere il foglietto illustrativo e la scheda promemoria del paziente.

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

Posologia

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

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

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

Trattamento dell'ipercalcemia indotta da tumori

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

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

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

Oppure

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

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

Nella maggior parte dei casi un'aumentata calcemia può venire riportata a valori normali entro 7 giorni. Il tempo mediano della ricaduta (reincremento della calcemia corretta per i valori di albumina a livelli superiori a 3 mmol/l) è stato di 18-19 giorni per le dosi di 2 mg e 4 mg. Per la dose di 6 mg il tempo mediano della ricaduta è stato di 26 giorni.

Un numero limitato di pazienti (50 pazienti) ha ricevuto una seconda infusione per il ripresentarsi dell'ipercalcemia. Sono possibili trattamenti ripetuti in caso di ipercalcemia ricorrente o per insufficiente efficacia.

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

Popolazioni speciali

Pazienti con insufficienza epatica

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

Pazienti con insufficienza renale

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

Clearance della creatinina (ml/min)	Dosaggio	Volume di infusione ¹ e Tempo ²
≥ 50 CLCr < 80	6 mg (6 ml di concentrato per soluzione per infusione)	100 ml oltre 15 minuti
≥ 30 CLCr < 50	4 mg (4 ml di concentrato per soluzione per infusione)	500 ml oltre 1 ora
< 30	2 mg (2 ml di concentrato per soluzione per infusione)	500 ml oltre 1 ora

¹ Soluzione allo 0,9% di cloruro di sodio o soluzione al 5% di glucosio

² Somministrazione ogni 3-4 settimane

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

Popolazione anziana (> 65 anni)

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

Popolazione pediatrica

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

Modo di somministrazione

Per somministrazione endovenosa.

Il contenuto del flaconcino deve essere utilizzato come segue:

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

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

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

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Pazienti con disturbi del metabolismo osseo e minerale

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

Reazione anafilattica/shock

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

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

Osteonecrosi della mandibola

L'osteonecrosi della mandibola (ONJ) è stata segnalata molto raramente in seguito all'immissione in commercio in pazienti trattati con acido ibandronico per indicazioni oncologiche (vedere paragrafo 4.8),

L'inizio del trattamento o di un nuovo ciclo di trattamento dovrebbe essere posticipato in pazienti con lesioni aperte non guarite del tessuto molle all'interno della bocca.

Si raccomanda una visita odontoiatrica con una profilassi dentale e una valutazione individuale del rapporto beneficio/rischio prima del trattamento con acido ibandronico in pazienti con concomitanti fattori di rischio.

I seguenti fattori di rischio devono essere considerati quando si valuta il rischio di un paziente di sviluppare ONJ:

- Potenza del medicinale che inibisce il riassorbimento osseo (rischio più elevato per composti altamente potenti), via di somministrazione (rischio più elevato con la somministrazione per via parenterale) e dose cumulativa della terapia del riassorbimento osseo
- Tumore, comorbidità (ad es. anemia, coagulopatie, infezione), fumo
- Terapie concomitanti: corticosteroidi, chemioterapia, inibitori dell'angiogenesi, radioterapia della regione testa-collo

Scarsa igiene orale, malattia parodontale, protesi dentarie non inserite correttamente, anamnesi di affezioni dentali, procedure odontoiatriche invasive, p.es. estrazioni dentarie

Durante il trattamento con acido ibandronico, tutti i pazienti dovrebbero essere incoraggiati a mantenere una buona igiene orale, sottoporsi a controlli odontoiatrici periodici, e segnalare immediatamente qualsiasi sintomo riscontrato a livello orale come mobilità dentale, dolore o gonfiore, oppure la mancata guarigione di piaghe o la presenza di secrezioni. Durante il trattamento, le procedure odontoiatriche invasive dovrebbero essere eseguite soltanto dopo un'attenta valutazione e devono essere evitate in prossimità della somministrazione di acido ibandronico.

Il programma di gestione dei pazienti che sviluppano ONJ dovrebbe essere definito in stretta collaborazione tra il medico curante e un dentista o un chirurgo maxillo-facciale con esperienza nel trattamento dell'ONJ. La sospensione temporanea del trattamento con acido ibandronico dovrebbe essere valutata fino alla risoluzione della malattia e, ove possibile, alla mitigazione dei fattori di rischio che hanno contribuito al suo insorgere.

Osteonecrosi del canale uditivo esterno

L'osteonecrosi del canale uditivo esterno è stata segnalata in concomitanza con l'uso di bifosfonati, principalmente in associazione a terapie di lungo termine. I possibili fattori di rischio dell'osteonecrosi del canale uditivo esterno includono l'uso di steroidi e la chemioterapia e/o fattori di rischio locali quali infezioni o traumi. La possibilità di osteonecrosi del canale uditivo esterno dovrebbe essere valutata nei pazienti trattati con bifosfonati che presentano sintomi a carico dell'orecchio, tra cui infezioni croniche all'orecchio.

Fratture atipiche del femore

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

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

Durante il trattamento con bisfosfonati i pazienti devono essere informati di segnalare qualsiasi dolore alla coscia, all'anca o all'inguine e qualsiasi paziente che manifesti tali sintomi deve essere valutato per la presenza di un'incompleta frattura del femore (vedere paragrafo 4.8).

Fratture atipiche di altre ossa lunghe

Nei pazienti in trattamento a lungo termine sono state segnalate anche fratture atipiche di altre ossa lunghe, come l'ulna e la tibia. Come nel caso delle fratture atipiche del femore, queste fratture si verificano dopo un trauma minimo o nullo e alcuni pazienti avvertono un dolore prodromico prima di presentare una frattura completa. Nei casi di frattura dell'ulna, questa può essere associata a stress 6 ripetitivo da carico legato all'uso a lungo termine di ausili per la deambulazione (vedere paragrafo 4.8).

Pazienti con insufficienza renale

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

Pazienti con insufficienza epatica

Poiché non sono disponibili dati clinici, non possono essere raccomandate le dosi per pazienti con insufficienza epatica severa (vedere paragrafo 4.2).

Pazienti con insufficienza cardiaca

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

Pazienti con accertata ipersensibilità ad altri bisfosfonati

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

Eccipienti con effetto noto

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per flaconcino, cioè è essenzialmente 'senza sodio'

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

Allattamento

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

Fertilità

Non vi sono dati sugli effetti dell'acido ibandronico nell'uomo. Negli studi di riproduzione condotti nei ratti utilizzando la somministrazione orale, l'acido ibandronico ha ridotto la fertilità. Negli studi

condotti nei ratti utilizzando la somministrazione endovenosa, l'acido ibandronico ha ridotto la fertilità a dosi giornaliere alte (vedere paragrafo 5.3).

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

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

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

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

Elenco tabellare delle reazioni avverse

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

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

Tabella 1 Reazioni avverse verificatesi in pazienti trattati con acido ibandronico somministrato per via endovenosa

Classificazione per sistemi ed organi	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Infezioni e infestazioni	Infezioni	Cistite, vaginite, candidiasi orale			
Tumori benigni, maligni e non specificati		Neoplasia benigna della cute			
Patologie del sistema emolinfopoietico		Anemia, discrasia ematica			
Patologie del sistema immunitario				Ipersensibilità†, broncospasmo†, angioedema†	Esacerbazione dell'asma†

				reazione anafilattica / shock†**	
Patologie endocrine	Disturbi delle paratiroidi				
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipocalcemia* *	Ipofosfemia			
Disturbi psichiatrici		Disturbi del sonno, ansia, labilità affettiva			
Patologie del sistema nervoso	Cefalea, vertigini, disgeusia (alterazione del gusto)	Disturbi cerebrovascolari, lesione delle radici nervose, amnesia, emicrania, nevralgia, ipertonia, iperestesie, parestesie periorali, parosmia			
Patologie dell'occhio	Cataratta		Infiemmazione oculare†**		
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Sordità			
Patologie cardiache	Blocco di branca	Ischemia del miocardio, disturbi cardiovascolari, palpitazioni			
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Faringite	Edema polmonare, stridore			
Patologie gastrointestinali	Diarrea, vomito, dispepsia, dolore gastrointestinale, disordini dentari	Gastroenterite, gastrite, ulcerazioni del cavo orale, disfagia, cheilite			
Patologie epatobiliari		Colelitiasi			
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Disturbi cutanei, ecchimosi	Eruzione cutanea, alopecia		Sindrome di Stevens-Johnson†, eritema multiforme†, dermatite bollosa†	
Patologie del sistema muscoloscheletri	Osteoartrite, mialgia, artralgia,		Fratture atipiche sottotrocanteric	Osteonecrosi della	Fratture atipiche delle ossa lunghe

co e del tessuto connettivo	disturbi articolari, dolore osseo		he e diafisarie femorali†	mandibola†* * Osteonecrosi del canale uditivo esterno (reazione avversa alla classe dei bifosfonati)†	diverse dal femore
Patologie renali e urinarie		Ritenzione urinaria, cisti renale			
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Dolore pelvico			
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia, sindrome simil-influenzale* *, edemi periferici, astenia, sete	Ipotermia			
Esami diagnostici	Aumento delle gamma-GT, aumento della creatinina	Aumento delle fosfatasi alcaline plasmatiche, riduzione del peso corporeo			
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura		Trauma, dolore al sito di iniezione			

** Vedere le ulteriori informazioni sotto riportate

† Identificato nell'esperienza successiva alla commercializzazione.

Descrizione di alcune reazioni avverse

Ipocalcemia

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

Malattia simil-influenzale

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

Osteonecrosi della mandibola

Casi di osteonecrosi della mandibola sono stati segnalati principalmente in pazienti con tumore trattati con medicinali che inibiscono il riassorbimento osseo, quali l'acido ibandronico (vedere paragrafo 4.4.). Casi di ONJ si sono manifestati successivamente all'immissione in commercio dell'acido ibandronico.

Fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore

Sebbene la patofisiologia sia incerta, l'evidenza degli studi epidemiologici suggerisce un aumento del rischio di fratture atipiche subtrocanteriche e diafisarie del femore in pazienti in trattamento a lungo termine con bifosfonati per osteoporosi post-menopausale, in particolare oltre i tre-cinque anni di utilizzo. Il rischio assoluto di fratture atipiche subtrocanteriche e diafisarie delle ossa lunghe (reazione avversa della classe dei bifosfonati) rimane molto basso.

Infiammazione oculare

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

Reazione anafilattica/shock

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

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

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

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

Il riassorbimento osseo dovuto alla malattia maligna è caratterizzato da un eccesso di riassorbimento osseo non bilanciato da un'appropriate deposizione di osso. L'acido ibandronico inibisce

selettivamente l'attività osteoclastica, riducendo il riassorbimento osseo e riducendo perciò le complicazioni scheletriche della malattia maligna.

Studi clinici nel trattamento dell'ipercalcemia indotta da tumori

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

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

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

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

Studi clinici nella prevenzione degli eventi scheletrici in pazienti affette da cancro alla mammella e metastasi ossee

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

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

Endpoint principali di efficacia

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

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

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

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

	Tutti gli eventi scheletrici correlati (SRE)		
	Placebo n=158	Acido Ibandronico 6 mg n=154	valore di p
SMPR (per paziente-anno)	1,48	1,19	p=0,004
Numero di eventi (per paziente)	3,64	2,65	p=0,025
Rischio relativo SRE	-	0,60	p=0,003

Endpoint secondari di efficacia

È stato dimostrato un miglioramento statisticamente significativo nel punteggio del dolore osseo per Acido Ibandronico 6 mg per via endovenosa nei confronti del placebo. La riduzione del dolore è stata consistentemente inferiore al valore basale per tutta la durata dello studio e accompagnata da una riduzione significativa nell'uso di analgesici. Il deterioramento della qualità della vita è stato significativamente inferiore nei pazienti trattati con l'acido ibandronico rispetto al placebo. Un riassunto di questi risultati secondari di efficacia è presentato nella tabella 3.

Tabella 3 Risultati secondari di efficacia (pazienti affette da tumore della mammella con malattia metastatica ossea)

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

* Media della variazione dal basale all'ultima valutazione.

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

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

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

Popolazione pediatrica(vedere paragrafo 4.2 e 5.2)

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

Distribuzione

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

Biotrasformazione

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

Eliminazione

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

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

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

Farmacocinetica in popolazioni speciali

Sesso

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

Etnia

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

Pazienti affetti da insufficienza renale

L'esposizione ad acido ibandronico in pazienti affette da insufficienza renale di vari gradi presenta una relazione con la clearance della creatinina (CLcr). In soggetti con insufficienza renale severa (CLcr media stimata = 21,2 ml/min), l'AUC_{0-24h} media aggiustata per la dose è aumentata del 110% rispetto ai volontari sani. Nello studio di farmacologia clinica WP18551, dopo somministrazione endovenosa di una dose singola di 6 mg (tempo di infusione di 15 minuti), l'AUC₀₋₂₄ media è aumentata del 14% e dell'86%, rispettivamente, in soggetti affetti da insufficienza renale lieve (CLcr media stimata=68,1 ml/min) e moderata (CLcr media stimata=41,2 ml/min) in confronto a quella di volontari sani (CLcr media stimata=120 ml/min). La C_{max} media non è aumentata nelle pazienti affette da insufficienza renale lieve ed è aumentata del 12% in quelle con insufficienza renale moderata. Nelle pazienti con insufficienza renale lieve (CLcr ≥50 e <80ml/min) non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio. Nelle pazienti con insufficienza renale moderata (CLcr ≥30 e <50 ml/min) o insufficienza renale severa (CLcr <30 ml/min) che sono in trattamento per la prevenzione degli eventi scheletrici conseguenti a carcinoma mammario e malattia ossea metastatica, si raccomanda un aggiustamento del dosaggio (vedere paragrafo 4.2).

Pazienti affetti da insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.2)

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

legame alle proteine plasmatiche dell'acido ibandronico è approssimativamente dell'87% a concentrazioni terapeutiche, è improbabile che l'ipoproteinemia dell'insufficienza epatica severa porti ad aumenti clinicamente significativi delle concentrazioni plasmatiche libere.

Anziani (vedere paragrafo 4.2)

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

Popolazione pediatrica (vedere paragrafo 4.2 e paragrafo 5.1)

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Mutagenicità/Cancerogenicità:

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

Tossicità riproduttiva:

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

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

6.2 Incompatibilità

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

Acido Ibandronico concentrato per soluzione per infusione non deve essere miscelato con soluzioni contenenti calcio.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Dopo la diluizione:

La stabilità chimica e fisica durante l'uso dopo la diluizione in una soluzione di 9 mg/ml (0,9%) di cloruro di sodio o soluzione al 5% di glucosio è stata dimostrata per 36 ore a 25°C e da 2°C a 8°C.

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

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare per la conservazione. Per le condizioni di conservazione del medicinale diluito, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino da 6 ml, in vetro (tipo I) con tappo in gomma etilene tetrafluoroetilene e sigilli in alluminio con capsula lavanda rimovibile. È fornito in confezioni contenenti 1 flaconcino con 2 ml di concentrato.

Flaconcino da 6 ml, in vetro (tipo I) con tappo in gomma etilene tetrafluoroetilene e sigilli in alluminio con capsula rosa rimovibile. È fornito in confezioni contenenti 1, 5 o 10 flaconcini con 6 ml di concentrato.

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.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spagna

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

EU/1/12/798/001
EU/1/12/798/002
EU/1/12/798/003
EU/1/12/798/004

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 19- novembre-2012

Data dell'ultimo rinnovo: 18 settembre 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Acido Ibandronico Accord 3 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Ogni ml di soluzione contiene 1 mg di acido ibandronico.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniezione).

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

I pazienti trattati con acido ibandronico devono ricevere il foglietto illustrativo e la scheda promemoria del 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 dell'acido ibandronico, in particolare dopo 5 o più anni d'uso.

Popolazioni particolari

Pazienti con insufficienza renale

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

Nelle pazienti con 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 dell'acido ibandronico nei bambini sotto i 18 anni e l'acido ibandronico non è stato studiato in questa popolazione (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Modo di somministrazione:

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

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

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Fallimenti della somministrazione

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

Ipocalcemia

Come altri bisfosfonati somministrati per via endovenosa, l'acido ibandronico può provocare una riduzione transitoria dei valori della calcemia.

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

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 acido ibandronico viene effettuata per via endovenosa. Nel caso si verificassero reazioni anafilattiche o altre gravi reazioni di ipersensibilità/allergiche, interrompere immediatamente l'iniezione e avviare un trattamento appropriato.

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, acido ibandronico iniettabile non è raccomandato nelle pazienti con creatininemia 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

L'osteonecrosi della mandibola (ONJ) è stata segnalata molto raramente in seguito all'immissione in commercio in pazienti trattati con l'acido ibandronico per l'osteoporosi (vedere paragrafo 4.8)..

L'inizio del trattamento o di un nuovo ciclo di trattamento dovrebbe essere posticipato in pazienti con lesioni aperte non guarite del tessuto molle all'interno della bocca.

Si raccomanda una visita odontoiatrica con una profilassi dentale e una valutazione individuale del rapporto beneficio/rischio prima del trattamento con acido ibandronico in pazienti con concomitanti fattori di rischio.

I seguenti fattori di rischio devono essere considerati quando si valuta il rischio di un paziente di sviluppare ONJ:

- Potenza del medicinale che inibisce il riassorbimento osseo (rischio più elevato per composti altamente potenti), via di somministrazione (rischio più elevato con la somministrazione per via parenterale) e dose cumulativa della terapia del riassorbimento osseo
- Tumore, comorbidità (ad es. anemia, coagulopatie, infezione), fumo
- Terapie concomitanti: corticosteroidi, chemioterapia, inibitori dell'angiogenesi, radioterapia della regione testa-collo
- Scarsa igiene orale, malattia parodontale, protesi dentarie non inserite correttamente, anamnesi di affezioni dentali, procedure odontoiatriche invasive, p.es. estrazioni dentarie

Durante il trattamento con acido ibandronico, tutti i pazienti dovrebbero essere incoraggiati a mantenere una buona igiene orale, sottoporsi a controlli odontoiatrici periodici, e segnalare immediatamente qualsiasi sintomo riscontrato a livello orale come mobilità dentale, dolore o gonfiore, oppure la mancata guarigione di piaghe o la presenza di secrezioni. Durante il trattamento, le procedure odontoiatriche invasive dovrebbero essere eseguite soltanto dopo un'attenta valutazione e devono essere evitate in prossimità della somministrazione di acido ibandronico.

Il programma di gestione dei pazienti che sviluppano ONJ dovrebbe essere definito in stretta collaborazione tra il medico curante e un dentista o un chirurgo maxillo-facciale con esperienza nel trattamento dell'ONJ. La sospensione temporanea del trattamento con acido ibandronico dovrebbe essere valutata fino alla risoluzione della malattia e, ove possibile, alla mitigazione dei fattori di rischio scatenanti.

Osteonecrosi del canale uditivo esterno

L'osteonecrosi del canale uditivo esterno è stata segnalata in concomitanza con l'uso di bifosfonati, principalmente in associazione a terapie di lungo termine. I possibili fattori di rischio dell'osteonecrosi del canale uditivo esterno includono l'uso di steroidi e la chemioterapia e/o fattori di rischio locali quali infezioni o traumi. La possibilità di osteonecrosi del canale uditivo esterno dovrebbe essere valutata nei pazienti trattati con bifosfonati che presentano sintomi a carico dell'orecchio, tra cui infezioni croniche all'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 (vedere paragrafo 4.8).

Fratture atipiche di altre ossa lunghe

Nei pazienti in trattamento a lungo termine sono state segnalate anche fratture atipiche di altre ossa lunghe, come l'ulna e la tibia. Come nel caso delle fratture atipiche del femore, queste fratture si verificano dopo un trauma minimo o nullo e alcuni pazienti avvertono un dolore prodromico prima di presentare una frattura completa. Nei casi di frattura dell'ulna, questa può essere associata a stress ripetitivo da carico legato all'uso a lungo termine di ausili per la deambulazione (vedere paragrafo 4.8).

Eccipienti con effetti noti

Acido ibandronico iniettabile 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

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

Non vi sono dati 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. L'acido ibandronico 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. L'acido ibandronico 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 l'acido ibandronico non alteri o alteri in modo trascurabile la capacità di guidare o di usare 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 e infiammazione oculare (vedere paragrafo "Descrizione di alcune reazioni avverse" e paragrafo 4.4).

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

Tabella delle reazioni avverse

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

La sicurezza 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 acido ibandronico 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 acido ibandronico 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 (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro (da $\geq 1/10.000$ 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 acido ibandronico 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	Non Nota
Disturbi del sistema immunitario		Esacerbazione dell'asma	Reazioni di ipersensibilità	Reazione anafilattica / shock*†	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		ipocalcemia†			
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*† Osteonecrosi del canale uditivo esterno (reazione avversa alla classe dei bifosfonati)†	Fratture atipiche delle ossa lunghe diverse dal femore
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

Casi di osteonecrosi della mandibola sono stati segnalati principalmente in pazienti oncologici trattati con medicinali che inibiscono il riassorbimento osseo, quali l'acido ibandronico (vedere paragrafo 4.4.). Casi di ONJ si sono manifestati successivamente all'immissione in commercio dell'acido ibandronico.

Fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore

Sebbene la patofisiologia sia incerta, l'evidenza degli studi epidemiologici suggerisce un aumento del rischio di fratture atipiche subtrocanteriche e diafisarie del femore in pazienti in trattamento a lungo termine con bifosfonati per osteoporosi post-menopausale, in particolare oltre i tre-cinque anni di utilizzo. Il rischio assoluto di fratture atipiche subtrocanteriche e diafisarie delle ossa lunghe (reazione avversa della classe dei bifosfonati) rimane molto basso.

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 acido ibandronico iniettabile.

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

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

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

Efficacia clinica

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

Acido ibandronico iniettabile 3 mg ogni 3 mesi

Densità minerale ossea (BMD, Bone Mineral Density)

L'iniezione endovenosa di acido ibandronico 3 mg, 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 (1.386 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.

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

Inoltre, l'iniezione di acido ibandronico 3 mg 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 di acido ibandronico 3 mg 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 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 (% ,IC 95%)

	Placebo (N=974)	acido ibandronico 2,5 mg al giorno (N=977)
Riduzione del rischio relativo di nuove fratture vertebrali morfometriche		62% (40,9-75,1)
Incidenza di nuove fratture vertebrali morfometriche	9,56% (7,5-11,7)	4,68% (3,2-6,2)
Riduzione del rischio relativo di fratture vertebrali cliniche		49 % (14,03-69,49)
Incidenza di nuove fratture vertebrali cliniche	5,33% (3,73-6,92)	2,75% (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% (-1,0 - -0,4)	3,36% (3,0-3,7)

L'effetto del trattamento con acido ibandronico è stato ulteriormente valutato con un'analisi della sottopopolazione di pazienti che al basale 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 (N=587)	acido ibandronico 2,5 mg al giorno (N=575)
Riduzione del rischio relativo di nuove fratture vertebrali morfometriche		59% (34,5-74,3)
Incidenza di nuove fratture vertebrali morfometriche	12,54% (9,53-15,55)	5,36% (3,31-7,41)
Riduzione del rischio relativo di fratture vertebrali cliniche		50% (9,49-71,91)
Incidenza di fratture vertebrali cliniche	6,97% (4,67-9,27)	3,57% (1,89-5,24)
BMD – variazione media a 3 anni rispetto al 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)

L'acido ibandronico 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.

Etnia 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 (CLcr).

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 dell'acido ibandronico 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 dell'acido ibandronico nei pazienti di età inferiore a 18 anni.

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 F₁. 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 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

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

6.2 Incompatibilità

La soluzione iniettabile di acido ibandronico non deve essere miscelata con soluzioni contenenti calcio o con altri medicinali somministrati per via endovenosa.

6.3 Periodo di validità

3 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 in vetro incolore, con tappo del pistone e capsula di chiusura in gomma grigia, contenenti 3 ml di soluzione iniettabile.

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spagna

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

EU/1/12/798/005
EU/1/12/798/006

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 19- novembre-2012
Data dell'ultimo rinnovo: 18 settembre 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E 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. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Polonia

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Paesi Bassi

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Acido Ibandronico Accord 2 mg e 6 mg concentrato per soluzione per infusione (per indicazioni oncologiche):

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

Acido Ibandronico Accord 3 mg soluzione iniettabile (per indicazioni nel trattamento dell'osteoporosi):

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 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*, par. 7 della Direttiva 2001/83/CE e successive aggiornamenti e modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea 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 le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato 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 dei 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 di minimizzazione del rischio supplementari**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che una scheda promemoria del paziente riguardo l'osteonecrosi della mandibola venga implementata.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**CARTONE ESTERNO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Acido Ibandronico Accord 2 mg concentrato per soluzione per infusione
acido ibandronico

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni flaconcino contiene 2 mg di acido ibandronico (come sodio ibandronato monoidrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio cloruro, sodio acetato triidrato, acido acetico glaciale e acqua per preparazioni iniettabili. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione
1 flaconcino (2 mg/2 ml)

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Uso endovenoso, per infusione dopo diluizione

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.
Leggere il foglio illustrativo per il periodo di validità dopo la diluizione.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spagna

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

EU/1/12/798/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Giustificazione per non apporre il Braille accettata.]

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

<Codice a barre 2D che contiene l'identificativo unico.>

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Acido Ibandronico Accord 2 mg concentrato sterile
acido ibandronico
Usa e.v.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO, <CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO>

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

2 mg/2 ml

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CARTONE ESTERNO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Acido Ibandronico Accord 6 mg concentrato per soluzione per infusione
acido ibandronico

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 6 mg di acido ibandronico (come sodio ibandronato monoidrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio cloruro, sodio acetato triidrato, acido acetico glaciale e acqua per preparazioni iniettabili. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione

1 flaconcino (6 mg/6 ml)

5 flaconcini (6 mg/6 ml)

10 flaconcini (6 mg/6 ml)

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Usò endovenoso, per infusione dopo diluizione

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE (I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Leggere il foglio illustrativo per il periodo di validità dopo la diluizione.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spagna

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

EU/1/12/798/002
EU/1/12/798/003
EU/1/12/798/004

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Giustificazione per non apporre il Braille accettata.]

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

<Codice a barre 2D che contiene l'identificativo unico.>

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Acido Ibandronico Accord 6 mg concentrato sterile
acido ibandronico
Uso e.v.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO, <CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO>

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

6 mg/6 ml

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**CARTONE ESTERNO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Acido Ibandronico Accord 3 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
Acido ibandronico

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

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

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio cloruro, acido acetico, glaciale, sodio acetato triidrato e acqua per preparazioni iniettabili. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile
1 siringa preriempita + 1 ago per iniezione
4 siringhe preriempite + 4 aghi per iniezione

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Solo per uso endovenoso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spagna

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

EU/1/12/798/005 1 siringa preriempita:
EU/1/12/798/006 4 siringhe preriempite:

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Giustificazione per non apporre il Braille accettata]

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

<Codice a barre 2D che contiene l'identificativo unico.>

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

SIRINGA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Acido Ibandronico Accord 3 mg soluzione iniettabile
Acido ibandronico
Uso e.v.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: Informazioni per il paziente

Acido Ibandronico Accord 2 mg concentrato per soluzione per infusione Acido Ibandronico Accord 6 mg concentrato per soluzione per infusione acido ibandronico

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta uno qualsiasi degli effetti indesiderati compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Acido Ibandronico Accord e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Acido Ibandronico Accord
3. Come è somministrato Acido Ibandronico Accord
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Acido Ibandronico Accord
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Acido Ibandronico Accord e a cosa serve

Acido Ibandronico Accord contiene il principio attivo acido ibandronico. Questo appartiene a un gruppo di medicinali noti come bifosfonati.

Acido Ibandronico Accord è utilizzato negli adulti e le viene prescritto se ha un cancro alla mammella che si è diffuso alle ossa (metastasi ossee).

- Aiuta a prevenire le fratture delle ossa.
- Aiuta a prevenire altri problemi alle ossa che potrebbero richiedere un intervento chirurgico o radioterapia.

Acido Ibandronico Accord può essere prescritto anche se ha elevati livelli di calcio nel sangue a causa del tumore.

Acido Ibandronico Accord agisce riducendo la perdita di calcio dalle ossa. Questo aiuta a fermare l'indebolimento delle ossa.

2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Acido Ibandronico Accord

Non le deve essere somministrato Acido Ibandronico Accord:

- se è allergico/a all'acido ibandronico o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se ha, o ha avuto in passato, bassi livelli di calcio nel sangue.

Non le deve essere somministrato questo medicinale se una di queste condizioni la riguarda. Se non ne è certo, si rivolga al medico o al farmacista prima che le venga somministrato Acido Ibandronico Accord.

Avvertenze e precauzioni

Un effetto indesiderato chiamato osteonecrosi della mandibola/mascella (ONJ) (degenerazione del tessuto osseo della mandibola/mascella) è stato riportato molto raramente in seguito all'immissione in commercio in pazienti riceventi acido ibandronico per condizioni correlate al tumore.

L'osteonecrosi della mandibola/mascella può verificarsi anche dopo l'interruzione del trattamento.

È importante cercare di prevenire lo sviluppo dell'osteonecrosi della mandibola/mascella in quanto è una condizione dolorosa che può essere difficile da trattare. Al fine di ridurre il rischio di sviluppare osteonecrosi della mandibola/mascella lei deve prendere alcune precauzioni.

Prima di ricevere il trattamento, informi il medico/infermiere (operatore sanitario)

- se ha dei disturbi alla bocca o ai denti, quali una scarsa salute dentale, malattie gengivali, o se ha programmato un'estrazione dentaria
- non riceve cure odontoiatriche periodiche o non si sottopone a un controllo odontoiatrico da molto tempo
- se fuma (poiché il fumo può aumentare il rischio di problemi dentali)
- se si è precedentemente sottoposto a un trattamento a base di bifosfonati (usati per trattare o prevenire malattie ossee)
- se sta assumendo medicinali chiamati corticosteroidi (quali prednisolone o desametasone)
- se ha un tumore.

Il medico può chiederle di sottoporsi ad una visita odontoiatrica prima di iniziare il trattamento con acido ibandronico.

Durante il trattamento è necessario mantenere una buona igiene orale (inclusa una regolare pulizia dei denti) e sottoporsi a periodici controlli odontoiatrici. Se si portano protesi è necessario assicurarsi che queste siano inserite correttamente.

Se ha in corso un trattamento odontoiatrico o ha in previsione di sottoporsi a chirurgia dentale (ad esempio estrazioni dentarie), informi il medico del trattamento dentale e informi il dentista che è in trattamento con acido ibandronico.

Contatti immediatamente il medico e il dentista se nota la comparsa di problemi alla bocca o ai denti, come dondolamento dei denti, dolore o gonfiore, o la mancata guarigione di piaghe della bocca o presenza di secrezioni, in quanto questi potrebbero essere segni di osteonecrosi della mandibola/mascella.

Nei pazienti in trattamento a lungo termine con ibandronato sono state segnalate anche fratture atipiche delle ossa lunghe, come l'ulna e la tibia. Queste fratture si verificano dopo un trauma minimo o nullo e alcuni pazienti avvertono dolore nell'area della frattura prima di presentare una frattura completa.

Si rivolga al medico o al farmacista prima che le venga somministrato Acido Ibandronico Accord

- se è allergico/a a qualsiasi altro bifosfonato
- se presenta livelli elevati o bassi di vitamina D, calcio nel sangue o di qualsiasi altro minerale
- se soffre di problemi ai reni
- se soffre di problemi di cuore e il suo medico le ha raccomandato di limitare l'assunzione giornaliera di liquidi.

Casi di reazione allergica grave, a volte fatale, sono stati riportati in pazienti trattati con acido ibandronico per via endovena.

Se si verifica uno dei seguenti sintomi, come la mancanza di fiato / difficoltà di respirazione, sensazione di tensione in gola, gonfiore della lingua, capogiri, senso di perdita di coscienza, arrossamento o gonfiore del viso, rush, nausea e vomito, deve avvertire immediatamente il medico o l'infermiere (vedere paragrafo 4).

Bambini e adolescenti

Acido Ibandronico Accord non deve essere utilizzato nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età.

Altri medicinali e Acido Ibandronico Accord

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Questo perché Acido Ibandronico Accord può influire sull'azione di altri medicinali. Inoltre, altri medicinali possono avere effetti sull'azione di Acido Ibandronico Accord.

In particolare informi il medico o il farmacista se sta assumendo un tipo di antibiotico per iniezione chiamato "aminoglicoside", come la gentamicina, poiché gli aminoglicosidi e Acido Ibandronico Accord possono entrambi ridurre la quantità di calcio nel sangue.

Gravidanza e allattamento

Non le deve essere somministrato Acido Ibandronico Accord se è in corso una gravidanza, se sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno.

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Può guidare veicoli e utilizzare macchinari poiché si prevede che Acido Ibandronico Accord non abbia alcun effetto o abbia un effetto trascurabile sulla capacità di guidare veicoli e azionare macchinari. Consulti il medico prima di guidare veicoli, usare macchinari o apparecchiature.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per flaconcino, cioè è praticamente 'senza sodio'.

3. Come è somministrato Acido Ibandronico Accord

Somministrazione di questo medicinale

- Acido Ibandronico Accord è di norma somministrato da un medico o dal personale medico che ha avuto esperienza con il trattamento dei tumori.
- Acido Ibandronico Accord è somministrato tramite infusione in vena.

Il medico può eseguire analisi del sangue periodiche durante il trattamento con Acido Ibandronico Accord per verificare che le venga somministrata la giusta dose di questo medicinale.

Quanto medicinale le dovrà essere somministrato

Il medico determinerà quanto Acido Ibandronico Accord dovrà esserle somministrato a seconda della malattia.

Se ha un cancro alla mammella che si è diffuso alle ossa, la dose raccomandata è di 3 flaconcini (6 mg) ogni 3-4 settimane, come infusione in vena di almeno 15 minuti.

Se ha elevati livelli di calcio nel sangue a causa del tumore, la dose raccomandata è di una singola somministrazione di 2 mg o 4 mg a seconda della gravità della malattia.

Il medicinale deve essere somministrato come infusione in vena di due ore. Si può considerare di ripetere la dose nel caso in cui la risposta non sia adeguata o se la malattia ricompare.

Il medico può modificare la dose o la durata dell'infusione in vena se ha problemi renali.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Si rivolga immediatamente a un infermiere o a un medico se nota la comparsa di uno dei seguenti effetti indesiderati gravi - potrebbe essere necessario un trattamento medico urgente:

Rari (interessano fino a 1 su 1000 persone):

- persistente dolore agli occhi e infiammazione
- un nuovo dolore, debolezza o fastidio alla coscia, all'anca o all'inguine. Si possono avere i primi segni di una possibile frattura al femore non tipica.

Molto rari (interessano fino a 1 su 10.000 persone):

- dolore o ferita in bocca o dolore della mascella/mandibola. Si potrebbero manifestare i primi segni di gravi problemi alla mascella/mandibola (necrosi (morte del tessuto osseo) della mascella mandibola)
- informi il medico se ha dolore all'orecchio, secrezioni dall'orecchio e/o un'infezione all'orecchio. Questi potrebbero essere segni di degenerazione del tessuto osseo all'interno dell'orecchio.
- prurito, gonfiore del viso, delle labbra, della lingua e della gola, con difficoltà respiratorie. Si potrebbe avere una reazione allergica grave potenzialmente pericolosa per la vita (vedere paragrafo 2).
- reazioni avverse cutanee gravi

Non noti (la frequenza non può essere stabilita dai dati disponibili)

- attacco asmatico

Altri possibili effetti indesiderati

Comune (interessano fino a 1 su 10 persone)

- sintomi simil-influenzali, tra cui febbre, tremori e brividi, senso di malessere, affaticamento, dolore alle ossa e muscoli e articolazioni doloranti. Questi sintomi di solito scompaiono entro un paio di ore o giorni. Parli con un infermiere o un medico se qualsiasi effetto diventa fastidioso o dura più di un paio di giorni
- aumento della temperatura corporea
- dolore allo stomaco e alla pancia, indigestione, malessere, vomito o diarrea
- bassi livelli di calcio o fosfato nel sangue
- variazioni nei risultati dei test ematici come Gamma GT o creatinina
- un problema al ritmo cardiaco chiamato "blocco di branca"
- dolori alle ossa o ai muscoli
- mal di testa, capogiri o sensazione di debolezza
- senso di sete, mal di gola, alterazione del gusto
- gonfiore delle gambe o dei piedi
- dolore articolare, artrite, o altri problemi articolari
- problemi alla ghiandola paratiroidea
- lividi
- infezioni
- un problema agli occhi detto cataratta
- problemi della pelle
- problemi dentali.

Non comune (interessano meno di 1 su 100 persone)

- tremore o brividi
- eccessivo abbassamento della temperatura corporea (ipotermia)
- una condizione che interessa i vasi sanguigni del cervello nota come "patologia cerebrovascolare"
- problemi al cuore e problemi circolatori (inclusi palpitazioni, attacco cardiaco, ipertensione (pressione alta) e vene varicose)
- alterazione delle cellule del sangue (anemia)
- elevati livelli di fosfatasi alcalina nel sangue
- accumulo di liquidi e gonfiore (linfoedema)
- liquido nei polmoni

- problemi allo stomaco come “gastroenterite” o “gastrite”
- calcoli
- incapacità di minzione (urinare), cistite (infiammazione della vescica)
- emicrania
- dolore e lesioni alle terminazioni nervose
- sordità
- aumento della sensibilità dell’udito, del gusto o del tatto o alterazione dell’olfatto.
- difficoltà a deglutire
- ulcere nella bocca, gonfiore delle labbra (“cheilite”), mugugno
- prurito o intorpidimento della pelle nella zona intorno alla bocca
- dolore pelvico, perdite, prurito o dolore alla vagina
- escrescenza cutanea detta “neoplasia cutanea benigna”
- perdita di memoria
- disturbi del sonno, sensazione di ansia, instabilità emotiva, o cambiamenti d’umore
- eruzione cutanea
- perdita di capelli
- lesione o dolore nel sito di iniezione
- perdita di peso
- cisti renali (sacca piena di liquido nel rene).

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, o al farmacista o all’infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell’Allegato V**.

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Acido Ibandronico Accord

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull’etichetta dopo ‘Scad.’. La data di scadenza si riferisce all’ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare per la conservazione.

Dopo la diluizione:

La stabilità chimica e fisica durante l’uso dopo la diluizione in una soluzione allo 0,9% di cloruro di sodio o soluzione al 5% di glucosio è stata dimostrata per 36 ore a 25°C e da 2°C a 8°C.

Da un punto di vista microbiologico, la soluzione per infusione deve essere usata immediatamente. Se non viene usata immediatamente, il periodo e le condizioni di conservazione durante l’uso sono sotto la responsabilità dell’utilizzatore e non devono normalmente superare le 24 ore a temperatura compresa tra 2°C e 8°C, a meno che la diluizione sia avvenuta in condizioni di asepsi controllate e validate.

Non usi questo medicinale se nota che la soluzione non è limpida o contiene particelle.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Acido Ibandronico Accord

- Il principio attivo è l’acido ibandronico.

Acido Ibandronico Accord 2 mg concentrato per soluzione per infusione

Un flaconcino con 2 ml di concentrato per soluzione per infusione contiene 2 mg di acido ibandronico (pari a 2,25 mg di sodio ibandronato monoidrato).

Acido Ibandronico Accord 6 mg concentrato per soluzione per infusione

Un flaconcino con 6 ml di concentrato per soluzione per infusione contiene 6 mg di acido ibandronico (pari a 6,75 mg di sodio ibandronato monoidrato).

- Gli altri componenti sono sodio cloruro, sodio acetato triidrato, acido acetico glaciale e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Acido Ibandronico Accord e contenuto della confezione

Acido Ibandronico Accord è un concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile). Una soluzione incolore e limpida.

È fornito in flaconcini di vetro (tipo I) con tappo in gomma e sigilli in alluminio con capsula rimovibile.

Acido Ibandronico Accord 2 mg concentrato per soluzione per infusione

Ogni flaconcino contiene 2 ml di concentrato. Ogni confezione contiene 1 flaconcino.

Acido Ibandronico Accord 6 mg concentrato per soluzione per infusione

Ogni flaconcino contiene 6 ml di concentrato ed è disponibile in confezioni contenenti 1,5 o 10 flaconcini. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6^a planta,

08039 Barcelona,

Spagna

Produttore

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,

ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Polonia

Accord Healthcare B.V.,

Winthontlaan 200,

3526 KV Utrecht,

Paesi Bassi

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti di informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Dosaggio: prevenzione degli eventi scheletrici in pazienti affette da cancro alla mammella e metastasi ossee

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

Pazienti con insufficienza renale

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

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

¹ Soluzione allo 0,9% di cloruro di sodio o soluzione al 5% di glucosio

² Somministrazione ogni 3-4 settimane

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

Dosaggio: trattamento di ipercalcemia indotta da tumore

Acido Ibandronico Accord è generalmente somministrato in ambiente ospedaliero. Il dosaggio verrà determinato dal medico considerando i seguenti fattori.

Prima del trattamento con Acido Ibandronico Accord il paziente deve essere adeguatamente reidratato con cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%). Dovranno essere tenuti in considerazione la gravità dell'ipercalcemia e il tipo di tumore. Nella maggior parte dei pazienti con grave ipercalcemia (calcemia corretta per i valori di albumina* ≥ 3 mmol/l o ≥ 12 mg/dl), 4 mg costituiscono una dose adeguata, come singola somministrazione. Nei pazienti con ipercalcemia moderata (calcemia corretta per i valori di albumina < 3 mmol/l o < 12 mg/dl), 2 mg costituiscono un dosaggio efficace. La dose più elevata utilizzata negli studi clinici è stata di 6 mg, ma questo dosaggio non determina un ulteriore beneficio in termini di efficacia.

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

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

Oppure

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

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

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

albumina superiori a 3 mmol/l) è stato di 18-19 giorni per le dosi di 2 mg e 4 mg. Per la dose di 6 mg il tempo mediano della ricaduta è stato di 26 giorni.

Modo e via di somministrazione

Acido Ibandronico Accord concentrato per soluzione per infusione deve essere somministrato come infusione endovenosa.

A tal proposito il contenuto del flaconcino deve essere utilizzato come segue:

- Prevenzione degli eventi scheletrici in pazienti con carcinoma della mammella e metastasi ossee - aggiunto a 100 ml di soluzione fisiologica di cloruro di sodio o 100 ml di una soluzione al 5% di glucosio e infuso nell'arco di almeno 15 minuti. Vedere anche il paragrafo sul dosaggio sopra riportato per le pazienti con insufficienza renale.
- Trattamento di ipercalcemia indotta da tumore - aggiunto a 500 ml di soluzione isotonica di cloruro di sodio o 500 ml di una soluzione al 5% di destrosio e infuso nell'arco di 2 ore.

Nota:

Onde evitare eventuali incompatibilità, Acido Ibandronico Accord concentrato per soluzione per infusione deve essere diluito solo con una soluzione isotonica di cloruro di sodio o una soluzione al 5% di destrosio. Soluzioni contenenti calcio non devono essere miscelate con Acido Ibandronico Accord concentrato per soluzione per infusione.

Le soluzioni diluite sono per dose singola. Le soluzioni devono essere usate solo se si presentano limpide e prive di particelle.

Si raccomanda di usare immediatamente il prodotto una volta diluito (vedi punto 5 di questo foglio illustrativo "Come conservare Acido Ibandronico Accord").

Acido Ibandronico Accord concentrato per soluzione per infusione deve essere somministrato mediante infusione endovenosa. Occorre assicurarsi di non somministrare Acido Ibandronico Accord concentrato per soluzione per infusione per via endoarteriosa o paravenosa, poiché tale eventualità potrebbe determinare danni tissutali.

Frequenza della somministrazione

Per il trattamento dell'ipercalcemia indotta da tumore, Acido Ibandronico Accord concentrato per soluzione per infusione va somministrato generalmente come infusione singola.

Per la prevenzione degli eventi scheletrici in pazienti affette da cancro alla mammella e metastasi ossee, l'infusione di Acido Ibandronico Accord è ripetuta ogni 3-4 settimane.

Durata del trattamento

Un numero limitato di pazienti (50 pazienti) ha ricevuto una seconda infusione per ipercalcemia. Sono possibili trattamenti ripetuti in caso di ipercalcemia ricorrente o per insufficiente efficacia.

Per le pazienti affette da cancro alla mammella e metastasi ossee, l'infusione di Acido Ibandronico Accord deve essere somministrata ogni 3-4 settimane. Nel corso degli studi clinici, la terapia è stata proseguita fino a 96 settimane.

Sovradosaggio

Fino ad ora non si è venuti a conoscenza di casi di intossicazione acuta con Acido Ibandronico Accord concentrato per soluzione per infusione. Poiché, durante gli studi preclinici, in caso di dosaggio elevato, sia i reni che il fegato sono risultati essere organi bersaglio della tossicità, devono essere controllate la funzionalità renale e quella epatica.

Ipercemie rilevanti dal punto di vista clinico (livelli sierici molto bassi di calcio) devono essere corrette tramite la somministrazione endovenosa di gluconato di calcio.

Foglio Illustrativo: informazioni per il paziente

Acido Ibandronico Accord 3 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita acido ibandronico

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Acido Ibandronico Accord e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Acido Ibandronico Accord
3. Come usare Acido Ibandronico Accord
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Acido Ibandronico Accord
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Acido Ibandronico Accord e a cosa serve

Acido Ibandronico Accord appartiene a un gruppo di farmaci chiamati bisfosfonati. Contiene il principio attivo acido ibandronico.

Acido Ibandronico Accord può invertire la perdita ossea bloccando una maggior perdita di osso e aumentando la massa ossea in molte donne che lo assumono, anche se non saranno in grado di vedere o percepire una differenza. Acido Ibandronico Accord può aiutare a diminuire la possibilità che si verifichino rotture ossee (fratture). Questa riduzione delle fratture è stata dimostrata per la colonna vertebrale ma non per l'anca.

Acido Ibandronico Accord le è stato prescritto per trattare l'osteoporosi post-menopausale perché lei ha un elevato rischio di fratture. L'osteoporosi consiste in un assottigliamento e un indebolimento delle ossa, fenomeno comune nelle donne dopo la menopausa. Alla menopausa, le ovaie della donna cessano di produrre un ormone femminile, l'estrogeno, che favorisce il mantenimento di uno scheletro sano. Prima una donna raggiunge la menopausa, maggiore è il rischio di fratture nell'osteoporosi.

Altri fattori che possono far aumentare il rischio di fratture sono:

- assunzione non adeguata di calcio e vitamina D con gli alimenti;
- fumare sigarette o bere troppi alcolici;
- insufficiente abitudine a camminare o altra attività fisica portando pesi;
- familiarità per osteoporosi.

Uno stile di vita sano la aiuta ad ottenere il massimo beneficio dal suo trattamento. Questo comprende:

- seguire una dieta bilanciata ricca in calcio e vitamina D;
- camminare o fare attività fisica portando dei pesi;
- non fumare e non bere troppi alcolici.

2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Acido Ibandronico Accord

Non usi Acido Ibandronico Accord:

- **se ha, o ha avuto in passato, un basso livello di calcio nel sangue.** Si rivolga al medico;

- se è allergica all'acido ibandronico o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Un effetto indesiderato chiamato osteonecrosi della mandibola/mascella (ONJ) (degenerazione del tessuto osseo della mandibola/mascella) è stato riportato molto raramente in seguito all'immissione in commercio in pazienti riceventi acido ibandronico per il trattamento dell'osteoporosi.

L'osteonecrosi della mandibola/mascella può verificarsi anche dopo l'interruzione del trattamento.

È importante cercare di prevenire lo sviluppo dell'osteonecrosi della mandibola/mascella in quanto è una condizione dolorosa che può essere difficile da trattare. Al fine di ridurre il rischio di sviluppare osteonecrosi della mandibola/mascella lei deve prendere alcune precauzioni.

Prima di ricevere il trattamento, informi il medico/infermiere (operatore sanitario)

- se ha dei disturbi alla bocca o ai denti, quali una scarsa salute dentale, malattie gengivali, o se ha programmato un'estrazione dentaria
- non riceve cure odontoiatriche periodiche o non si sottopone a un controllo odontoiatrico da molto tempo
- se fuma (poiché il fumo può aumentare il rischio di problemi dentali)
- se si è precedentemente sottoposto a un trattamento a base di bifosfonati (usati per trattare o prevenire malattie ossee)
- se sta assumendo medicinali chiamati corticosteroidi (quali prednisolone o desametasone)
- se ha un tumore.

Il medico può chiederle di sottoporsi ad una visita odontoiatrica prima di iniziare il trattamento con acido ibandronico.

Durante il trattamento è necessario mantenere una buona igiene orale (inclusa una regolare pulizia dei denti) e sottoporsi a periodici controlli odontoiatrici. Se si portano protesi è necessario assicurarsi che queste siano inserite correttamente. Se ha in corso un trattamento odontoiatrico o ha in previsione di sottoporsi a chirurgia dentale (ad esempio estrazioni dentarie), informi il medico del trattamento dentale e informi il dentista che è in trattamento con acido ibandronico.

Contatti immediatamente il medico e il dentista se nota la comparsa di problemi alla bocca o ai denti, come dondolamento dei denti, dolore o gonfiore, o la mancata guarigione di piaghe della bocca o presenza di secrezioni, in quanto questi potrebbero essere segni di osteonecrosi della mandibola/mascella.

Nei pazienti in trattamento a lungo termine con ibandronato sono state segnalate anche fratture atipiche delle ossa lunghe, come l'ulna e la tibia. Queste fratture si verificano dopo un trauma minimo o nullo e alcuni pazienti avvertono dolore nell'area della frattura prima di presentare una frattura completa.

Alcuni pazienti devono prestare particolare attenzione quando usano Acido Ibandronico Accord. Si rivolga al medico prima che le venga somministrato Acido Ibandronico Accord:

- se ha, o ha avuto, problemi renali, insufficienza renale o ha avuto bisogno della dialisi, o se ha altre malattie che possono colpire i reni
- se presenta qualsiasi disturbo del metabolismo minerale (come la carenza di vitamina D)
- durante il trattamento con Acido Ibandronico Accord deve assumere un'integrazione di calcio e vitamina D. Se non è in grado di farlo, informi il medico
- Se ha problemi di cuore e il medico consiglia di limitare l'assunzione giornaliera di liquidi.

Casi di reazione allergica grave, alcune volte fatali, sono stati riportati in pazienti trattati con acido ibandronico per via endovenosa. Se si verifica uno dei seguenti sintomi, come la mancanza di fiato/difficoltà di respirazione, sensazione di tensione in gola, gonfiore della lingua, vertigini, senso di perdita di coscienza, arrossamento o gonfiore del viso, rush, nausea e vomito, si deve avvertire immediatamente il medico o l'infermiere (vedere paragrafo 4).

Bambini e adolescenti

Non somministrare Acido Ibandronico Accord a bambini o adolescenti sotto i 18 anni di età.

Altri medicinali e Acido Ibandronico Accord

Informi il medico, l'infermiere o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza e allattamento

Acido Ibandronico Accord può essere utilizzato solo da donne in post-menopausa e non deve essere assunto da donne che sono ancora in grado di avere figli.

Non prenda Acido Ibandronico Accord se è in gravidanza o allatta al seno.

Chieda consiglio al medico o la farmacista prima di prendere questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Può guidare e utilizzare macchinari poiché ci si aspetta che Acido Ibandronico Accord abbia un effetto nullo o trascurabile sulla capacità di guidare veicoli e azionare macchinari.

Acido Ibandronico Accord contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose (3 ml), cioè è praticamente “senza sodio”.

3. Come usare Acido Ibandronico Accord

La dose raccomandata per l'iniezione endovenosa di Acido Ibandronico Accord è di 3 mg (1 siringa preriempita) ogni 3 mesi.

L'iniezione deve essere somministrata in vena da un medico o da un operatore sanitario qualificato/addestrato. Non deve auto-somministrarsi l'iniezione.

La soluzione iniettabile deve essere somministrata solo in vena e in nessun'altra parte del corpo.

Proseguimento della somministrazione di Acido Ibandronico Accord

Per trarre il maggior beneficio dal trattamento è importante continuare a ricevere le iniezioni ogni 3 mesi, fino a quando il medico glielne prescrive. Acido Ibandronico Accord può curare l'osteoporosi solo finché proseguirà il trattamento, anche se non riuscirà a vedere o sentire la differenza. Dopo aver ricevuto Acido Ibandronico Accord per 5 anni, si rivolga al medico per sapere se continuare a ricevere Acido Ibandronico Accord.

Deve anche prendere integratori di calcio e vitamina D, come indicato dal medico.

Se usa più Acido Ibandronico Accord di quanto deve

I livelli di calcio, fosforo o magnesio nel sangue possono abbassarsi. Il medico può prendere provvedimenti per correggere tali modificazioni e può prescrivere un'iniezione contenente questi minerali.

Se dimentica di usare Acido Ibandronico Accord

Prenda un appuntamento per farsi fare l'iniezione successiva il prima possibile. Quindi, riprenda a farsi fare le iniezioni ogni 3 mesi dalla data dell'ultima iniezione.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Si rivolga immediatamente a un infermiere o a un medico se nota la comparsa di uno dei seguenti effetti indesiderati gravi - potrebbe essere necessario un trattamento medico urgente:

Rari (interessano fino a 1 su 1000 persone):

- prurito, gonfiore del viso, delle labbra, della lingua e della gola, con difficoltà respiratorie;
- persistente dolore e infiammazione agli occhi (se prolungato);
- un nuovo dolore, debolezza o fastidio alla coscia, all'anca o all'inguine. Si possono avere i primi segni di una possibile frattura al femore non tipica.

Molto rari (interessano fino a 1 su 10.000 persone):

- dolore o ferita in bocca o dolore della mascella/mandibola. Si potrebbero manifestare i primi segni di gravi problemi alla mascella/mandibola (necrosi, ovvero morte del tessuto osseo, della mascella/mandibola);
- informi il medico se ha dolore all'orecchio, secrezioni dall'orecchio e/o un'infezione all'orecchio. Questi potrebbero essere segni di degenerazione del tessuto osseo all'interno dell'orecchio.
- reazione allergica grave, potenzialmente pericolosa per la vita (vedere paragrafo 2).
- reazioni avverse cutanee gravi

Altri possibili effetti indesiderati

Comuni (interessano fino a 1 persona su 10):

- mal di testa
- mal di stomaco (come la gastrite) o dolore alla pancia, indigestione, nausea, diarrea o stitichezza
- dolore ai muscoli, alle articolazioni, o alla schiena
- sensazione di stanchezza e sfinimento
- sintomi simil-influenzali, tra cui febbre, tremori e brividi, senso di malessere, dolore alle ossa e muscoli e giunture doloranti. Parli con un infermiere o un medico se qualsiasi effetto diventa fastidioso o dura più di un paio di giorni
- eruzione cutanea.

Non comuni (interessano fino a 1 persona su 100):

- infiammazione di una vena
- dolore o lesioni al sito di iniezione
- dolore osseo
- sensazione di debolezza
- attacchi d'asma.
- sintomi di bassi livelli di calcio nel sangue (ipocalcemia) inclusi crampi o spasmi muscolari e/o sensazione di formicolio alle dita o intorno alla bocca.

Rari (interessano fino a 1 persona su 1.000):

- orticaria.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Acido Ibandronico Accord

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul cartone e sulla siringa dopo “Scad.” o “EXP”. La data di scadenza si riferisce all’ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

La persona che somministra l’iniezione deve gettare via l’eventuale soluzione non utilizzata e mettere la siringa e l’ago per iniezione usati in un contenitore di rifiuti idoneo.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Acido Ibandronico Accord

- Una siringa preriempita di 3 ml di soluzione contiene 3 mg di acido ibandronico (come sodio monoidrato).
Ogni ml di soluzione contiene 1 mg di acido ibandronico.
- Gli altri componenti sono sodio cloruro, acido acetico, sodio acetato triidrato e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell’aspetto di Acido Ibandronico Accord e contenuto della confezione

Acido Ibandronico Accord 3 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita è una soluzione limpida e incolore. Ogni siringa preriempita contiene 3 ml di soluzione. Acido Ibandronico Accord è disponibile in 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.

Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio e produttore

Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spagna

Produttore

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Polonia

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Paesi Bassi

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d’informazioni

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

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Per ulteriori informazioni consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Somministrazione di Acido Ibandronico Accord 3 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita:

Acido Ibandronico Accord 3 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita deve essere iniettato per via endovenosa nell'arco di 15 - 30 secondi.

La soluzione è irritante, perciò è importante attenersi rigorosamente alla via di somministrazione endovenosa. Se inavvertitamente la si inietta nel tessuto che circonda la vena, le pazienti possono andare incontro a irritazione locale, dolore e infiammazione nella sede di iniezione.

Acido Ibandronico Accord 3 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita **non deve** essere miscelato con soluzioni contenenti calcio (come la soluzione Ringer lattato o la calcieparina) o con altri medicinali somministrati per via endovenosa. Qualora Acido Ibandronico Accord venga somministrato in una linea di infusione endovenosa pre-esistente, utilizzare solo soluzione fisiologica isotonica o soluzione di glucosio 50 mg/ml (5%).

Dose dimenticata:

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.

Sovradosaggio:

Non si hanno a disposizione informazioni specifiche sul trattamento di un sovradosaggio con Acido Ibandronico Accord.

Sulla base della conoscenza di questa classe di composti, il sovradosaggio per via endovenosa può comportare ipocalcemia, ipofosfatemia e ipomagnesiemia, con conseguente possibile parestesia. Nei casi gravi può essere necessario infondere per via endovenosa dosi adeguate di calcio gluconato, fosfato di potassio o di sodio e solfato di magnesio.

Consigli generali:

Acido Ibandronico Accord 3 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita, come altri bisfosfonati somministrati per via endovenosa, può provocare una riduzione transitoria dei valori della calcemia.

Prima di iniziare il trattamento con Acido Ibandronico Accord soluzione iniettabile, occorre valutare e trattare in modo efficace l'ipocalcemia e altri disturbi del metabolismo osseo e minerale. In tutte le pazienti è importante un'assunzione adeguata di calcio e vitamina D. Tutte le pazienti devono assumere integratori di calcio e vitamina D.

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.

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