

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Acido zoledronico medac 4 mg/100 ml soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flacone con 100 ml di soluzione contiene 4 mg di acido zoledronico (come monoidrato).

Un ml di soluzione contiene 0,04 mg di acido zoledronico (come monoidrato).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione

Soluzione limpida, incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Prevenzione di eventi correlati all'apparato scheletrico (fratture patologiche, schiacciamenti vertebrali, radioterapia o interventi chirurgici all'osso, ipercalcemia neoplastica) in pazienti adulti affetti da tumori maligni allo stadio avanzato che interessano l'osso.
- Trattamento di pazienti adulti con ipercalcemia neoplastica (TIH).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Acido zoledronico medac deve essere prescritto e somministrato ai pazienti solo da operatori sanitari con esperienza nella somministrazione di bisfosfonati per via endovenosa. Ai pazienti trattati con Acido zoledronico medac devono essere consegnati il foglio illustrativo e la scheda di promemoria per il paziente.

Posologia

Prevenzione di eventi correlati all'apparato scheletrico in pazienti affetti da tumori maligni allo stadio avanzato che interessano l'osso

Adulti e persone anziane

La dose raccomandata nella prevenzione di eventi correlati all'apparato scheletrico in pazienti affetti da tumori maligni allo stadio avanzato che interessano l'osso è di 4 mg di acido zoledronico ogni 3 o 4 settimane.

Ai pazienti deve essere somministrato anche un supplemento di 500 mg/die di calcio per via orale e 400 UI/die di vitamina D.

La decisione di trattare i pazienti con metastasi ossee per la prevenzione di eventi scheletrici correlati deve considerare che l'effetto del trattamento si manifesta in 2-3 mesi.

Trattamento della TIH

Adulti e persone anziane

La dose raccomandata nell'ipercalcemia (calcemia corretta con albumina $\geq 12,0$ mg/dl o 3,0 mmol/l) è di una dose singola di 4 mg di acido zoledronico.

Compromissione renale

TIH:

In pazienti con TIH che manifestano anche una grave compromissione renale il trattamento con acido zoledronico deve essere considerato solo dopo valutazione dei rischi e benefici del trattamento. Negli studi clinici sono stati esclusi i pazienti con valori di creatinina sierica > 400 µmol/l o > 4,5 mg/dl. Non è necessario alcun adattamento della dose in pazienti con TIH con valori di creatinina sierica < 400 µmol/l o < 4,5 mg/dl (vedere paragrafo 4.4).

Prevenzione di eventi correlati all'apparato scheletrico in pazienti affetti da tumori maligni allo stadio avanzato che interessano l'osso:

Prima di iniziare il trattamento con acido zoledronico nei pazienti con mieloma multiplo o con metastasi ossee da tumori solidi devono essere determinate la creatinina sierica e la clearance della creatinina (CLcr). La CLcr è calcolata dalla creatinina sierica mediante la formula di Cockcroft-Gault. L'acido zoledronico non è raccomandato per pazienti che presentano prima dell'inizio della terapia una grave compromissione renale, definita per questa popolazione come CLcr < 30 ml/min. Negli studi clinici sono stati esclusi i pazienti con valori di creatinina sierica > 265 µmol/l o > 3,0 mg/dl.

Per i pazienti con funzione renale normale (definita come CLcr > 60 ml/min), acido zoledronico 4 mg/100 ml soluzione per infusione può essere somministrato direttamente senza alcuna ulteriore preparazione. Nei pazienti con metastasi ossee che presentano prima dell'inizio della terapia compromissione renale da lieve a moderata, definita per questa popolazione come CLcr 30 - 60 ml/min, è raccomandata la seguente dose di acido zoledronico (vedere anche paragrafo 4.4):

Clearance della creatinina basale (ml/min)	Dose di acido zoledronico raccomandata*
> 60	4,0 mg
50 - 60	3,5 mg*
40 - 49	3,3 mg*
30 - 39	3,0 mg*

*Le dosi sono state calcolate assumendo una AUC target di 0,66 (mg•h/l) (CLcr=75 ml/min). Con la somministrazione della dose ridotta nei pazienti con compromissione renale si prevede di raggiungere un valore di AUC uguale a quello osservato in pazienti con clearance della creatinina di 75 ml/min.

Dopo l'inizio della terapia, la creatinina sierica deve essere determinata prima di ciascuna somministrazione di acido zoledronico e, in caso di peggioramento della funzionalità renale, il trattamento deve essere sospeso. Negli studi clinici, il peggioramento della funzionalità renale è stato definito come di seguito riportato:

- Per i pazienti con valori basali di creatinina sierica normali (< 1,4 mg/dl o < 124 µmol/l), un aumento di 0,5 mg/dl o di 44 µmol/l;
- Per i pazienti con valori basali di creatinina sierica anormali (> 1,4 mg/dl o > 124 µmol/l), un aumento di 1,0 mg/dl o di 88 µmol/l.

Negli studi clinici, il trattamento con acido zoledronico è stato ripristinato solo quando il valore della creatinina è ritornato ad essere non superiore del 10% rispetto al valore basale (vedere paragrafo 4.4). Il trattamento con acido zoledronico deve essere ripristinato con la stessa dose precedente all'interruzione del trattamento.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia dell'acido zoledronico nei bambini di età compresa tra 1 e 17 anni non sono state stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nel paragrafo 5.1, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Modo di somministrazione

Uso endovenoso.

Acido zoledronico medac 4 mg/100 ml soluzione per infusione deve essere somministrato come una singola infusione endovenosa in non meno di 15 minuti.

In pazienti con funzione renale normale, definita come CLcr > 60 ml/min, l'acido zoledronico 4 mg/100 ml soluzione per infusione non deve essere ulteriormente diluito.

Nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata è raccomandata una riduzione della dose di Acido zoledronico medac 4 mg/100 ml soluzione per infusione (vedere paragrafo "Posologia" sopra e paragrafo 4.4).

Per preparare le dosi ridotte per i pazienti con CLcr basale < 60 ml/min, fare riferimento alla Tabella 1 di seguito riportata. Rimuovere il volume di Acido zoledronico medac 4 mg/100 ml soluzione per infusione indicato dal flacone e sostituirlo con un uguale volume di soluzione iniettabile di sodio cloruro sterile 9 mg/ml (0,9%) o di soluzione iniettabile di glucosio 5%.

Tabella 1: Preparazione di dosi ridotte di Acido zoledronico medac 4 mg/100 ml soluzione per infusione

Clearance della creatinina basale (ml/min)	Rimuovere la seguente quantità di Acido zoledronico medac soluzione per infusione (ml)	Sostituire con il seguente volume di soluzione iniettabile di sodio cloruro sterile 9 mg/ml (0,9%) o glucosio 5% (ml)	Aggiustamento della dose (mg di acido zoledronico in 100 ml)
50-60	12,0	12,0	3,5
40-49	18,0	18,0	3,3
30-39	25,0	25,0	3,0

Acido zoledronico medac 4 mg/100 ml soluzione per infusione non deve essere miscelato con altre soluzioni per infusione e deve essere somministrato come una singola soluzione endovenosa in una linea di infusione separata.

I pazienti devono essere mantenuti in buono stato di idratazione prima e dopo la somministrazione di acido zoledronico.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo, ad altri bisfosfonati o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Generale

Prima della somministrazione di acido zoledronico, i pazienti devono essere valutati attentamente per assicurare loro un adeguato stato di idratazione.

Deve essere evitata una eccessiva idratazione in pazienti a rischio di insufficienza cardiaca.

Durante la terapia con acido zoledronico, è necessario monitorare attentamente i normali parametri metabolici correlati all'ipercalemia, quali i livelli sierici di calcio, fosfato e magnesio. Se si verificano ipocalcemia, ipofosfatemia o ipomagnesiemia, può rendersi necessaria una terapia integrativa di breve durata. I pazienti con ipercalemia non trattata presentano generalmente un certo grado di compromissione renale, pertanto deve essere considerato un attento monitoraggio della funzionalità renale.

Altri medicinali contenenti acido zoledronico come principio attivo sono disponibili per le indicazioni di osteoporosi e per il trattamento della malattia ossea di Paget. I pazienti in trattamento con Acido zoledronico medac non devono essere trattati con tali medicinali in concomitanza o con qualsiasi altro bisfosfonato, dal momento che l'effetto combinato di questi agenti è sconosciuto.

Insufficienza renale

I pazienti con TIH e che presentano segni di peggioramento della funzionalità renale devono essere valutati in modo appropriato, considerando se i potenziali benefici del trattamento con acido zoledronico siano superiori agli eventuali rischi.

La decisione di trattare i pazienti con metastasi ossee per la prevenzione di eventi correlati all'apparato scheletrico deve tenere in considerazione il fatto che l'effetto del trattamento inizia a manifestarsi dopo 2 - 3 mesi.

Il trattamento con acido zoledronico è stato associato a segnalazioni di disturbi della funzionalità renale. I fattori che possono aumentare il rischio di peggioramento della funzionalità renale comprendono la disidratazione, una preesistente compromissione renale, cicli multipli di acido zoledronico 4 mg e di altri bisfosfonati, così come l'uso di altri medicinali nefrotossici. Sebbene il rischio sia ridotto con una somministrazione di acido zoledronico 4 mg nell'arco di 15 minuti, il peggioramento della funzionalità renale può comunque verificarsi. Sono stati riportati peggioramento della funzionalità renale, progressione ad insufficienza renale e dialisi in pazienti dopo la prima dose o dopo una singola dose di 4 mg di acido zoledronico. Un aumento della creatinina sierica si può anche osservare in alcuni pazienti in cui l'acido zoledronico viene somministrato a lungo termine e alla dose raccomandata per la prevenzione di eventi correlati all'apparato scheletrico, sebbene tali casi siano meno frequenti.

Prima della somministrazione di ciascuna dose di acido zoledronico devono essere valutati i livelli sierici di creatinina del paziente. Si raccomanda di iniziare il trattamento con acido zoledronico a dosi ridotte nei pazienti con metastasi ossee che presentano compromissione renale da lieve a moderata. Nei pazienti che mostrano durante il trattamento segni di deterioramento renale, il trattamento con acido zoledronico deve essere sospeso. L'acido zoledronico deve essere ripristinato solo quando il valore della creatinina sierica ritorna entro il 10% del valore basale. Il trattamento con Acido zoledronico medac deve essere ripristinato con la stessa dose utilizzata prima dell'interruzione del trattamento.

In considerazione del potenziale impatto dell'acido zoledronico sulla funzionalità renale, della mancanza di dati clinici di sicurezza in pazienti con grave compromissione renale (definita negli studi clinici come creatinina sierica $\geq 400 \mu\text{mol/l}$ o $\geq 4,5 \text{ mg/dl}$ per i pazienti con TIH e $\geq 265 \mu\text{mol/l}$ o $\geq 3,0 \text{ mg/dl}$ per pazienti con tumore e metastasi ossee) basale e di dati limitati di farmacocinetica in pazienti con grave compromissione renale basale (clearance della creatinina $< 30 \text{ ml/min}$), l'uso di acido zoledronico non è raccomandato in pazienti con compromissione renale grave.

Insufficienza epatica

Poiché i dati clinici disponibili nei pazienti con grave insufficienza epatica sono limitati, non è possibile fornire raccomandazioni specifiche in questa popolazione di pazienti.

Osteonecrosi

Osteonecrosi della mandibola/mascella

L'osteonecrosi della mandibola/mascella è stata riportata con frequenza non comune negli studi clinici e nel contesto post-marketing nei pazienti trattati con acido zoledronico. L'esperienza post-marketing e la letteratura suggeriscono una maggiore frequenza di segnalazioni di osteonecrosi della mandibola/mascella in base al tipo di tumore (carcinoma della mammella in fase avanzata, mieloma multiplo). Uno studio ha dimostrato che l'osteonecrosi della mandibola/mascella era maggiore nei pazienti con mieloma multiplo rispetto ad altri tumori (vedere paragrafo 5.1).

L'inizio del trattamento o di un nuovo ciclo di trattamento deve essere rimandato nei pazienti che presentano lesioni aperte non cicatrizzate dei tessuti molli della bocca, eccetto in situazioni di emergenza medica. Nei pazienti con fattori di rischio concomitanti, prima del trattamento con bisfosfonati si raccomanda un esame odontoiatrico con un'appropriata odontoiatria preventiva, e una valutazione del rapporto rischio/beneficio individuale.

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

- potenza del bisfosfonato (rischio più alto per prodotti con maggiore potenza), via di somministrazione (rischio più alto per somministrazioni parenterali) e dose cumulativa di bisfosfonato.
- cancro, condizioni di co-morbilità (ad es. anemia, coagulopatie, infezione), fumo.
- terapie concomitanti: chemioterapia, inibitori dell'angiogenesi (vedere paragrafo 4.5), radioterapia alla testa e al collo, corticosteroidi.
- anamnesi di patologie dentali, scarsa igiene orale, malattia parodontale, procedure dentistiche invasive (ad es. estrazioni dentali) e protesi con scarsa aderenza.

Tutti i pazienti devono essere invitati a mantenere una buona igiene orale, a sottoporsi a controlli odontoiatrici periodici e a segnalare immediatamente qualsiasi tipo di sintomo orale, quali mobilità dentale, dolore o gonfiore, mancata rimarginazione di piaghe o presenza di secrezioni durante il trattamento con Acido zoledronico medac. Durante il trattamento le procedure dentarie invasive devono essere eseguite solo dopo attenta considerazione ed evitate in stretta prossimità della somministrazione di acido zoledronico.

Nei pazienti che hanno sviluppato osteonecrosi della mandibola/mascella durante la terapia con i bisfosfonati, la chirurgia dentaria può esacerbare la condizione. Per i pazienti che necessitano di chirurgia dentale, non ci sono dati disponibili per suggerire che l'interruzione del trattamento con i bisfosfonati riduca il rischio di osteonecrosi della mandibola/mascella.

Il piano di gestione dei pazienti che sviluppano osteonecrosi della mandibola/mascella deve essere stabilito in stretta collaborazione tra il medico curante e un odontoiatra o chirurgo orale esperto di osteonecrosi della mandibola/mascella.

Va considerata, ove possibile, l'interruzione temporanea del trattamento con acido zoledronico fino alla risoluzione della condizione clinica e alla mitigazione dei fattori di rischio concomitanti.

Osteonecrosi di altri siti anatomici

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

Inoltre, sono stati riportati casi sporadici di osteonecrosi di altri siti, tra cui l'anca e il femore, prevalentemente in pazienti adulti con cancro trattati con Acido zoledronico medac.

Dolore muscoloscheletrico

Durante l'esperienza post-marketing è stato riportato dolore alle ossa, alle articolazioni e/o ai muscoli, grave e occasionalmente invalidante, in pazienti trattati con bisfosfonati, incluso l'acido zoledronico.

Tali segnalazioni comunque sono state non frequenti. Dopo l'inizio del trattamento il tempo di insorgenza dei sintomi variava da un giorno a diversi mesi. La maggior parte dei pazienti ha avuto un'attenuazione dei sintomi dopo l'interruzione del trattamento. Un sottogruppo ha avuto una recidiva dei sintomi quando veniva sottoposto ad un ulteriore trattamento con acido zoledronico o con un altro bisfosfonato.

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 ad appena 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 rischio/beneficio individuale.

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

Ipocalcemia

Sono stati riportati casi di ipocalcemia in pazienti trattati con l'acido zoledronico. Sono stati riportati aritmie cardiache ed eventi avversi neurologici (comprendenti convulsioni, ipoestesia e tetania) secondari a casi di ipocalcemia grave. Sono stati riportati casi di ipocalcemia grave che hanno richiesto ospedalizzazione. In alcune circostanze, l'ipocalcemia può essere pericolosa per la vita (vedere paragrafo 4.8)

Si consiglia particolare cautela nel caso in cui l'acido zoledronico è somministrato con medicinali noti per causare ipocalcemia, in quanto possono avere un effetto sinergico con conseguente grave ipocalcemia (vedere paragrafo 4.5). Prima di iniziare la terapia con l'acido zoledronico deve essere misurato il calcio sierico e deve essere trattata l'ipocalcemia. I pazienti devono ricevere un'adeguata integrazione di calcio e vitamina D.

Sodio

Acido zoledronico medac contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Negli studi clinici l'acido zoledronico è stato somministrato in concomitanza a farmaci antitumorali comunemente usati, diuretici, antibiotici e analgesici, senza che fossero osservate interazioni clinicamente evidenti. *In vitro* l'acido zoledronico ha dimostrato di non legarsi alle proteine plasmatiche in modo apprezzabile e non inibisce gli enzimi del citocromo P450 (vedere paragrafo 5.2) ma non sono stati effettuati studi clinici formali di interazione con altri medicinali.

Si consiglia cautela nel caso in cui i bisfosfonati siano somministrati con aminoglicosidi, calcitonina o diuretici dell'ansa, poiché questi medicinali possono avere un effetto additivo che dà luogo ad una diminuzione della calcemia per periodi più prolungati di quanto richiesto (vedere paragrafo 4.4).

Si raccomanda cautela quando l'acido zoledronico viene somministrato con altri medicinali potenzialmente nefrotossici. Prestare attenzione anche all'eventuale comparsa di ipomagnesiemia durante il trattamento.

Nei pazienti con mieloma multiplo, il rischio di disfunzioni renali può essere aumentato quando l'acido zoledronico è usato in combinazione con la talidomide.

Deve essere usata cautela quando l'acido zoledronico viene somministrato con medicinali anti-angiogenici dal momento che è stato osservato un aumento dell'incidenza di casi di ONJ in pazienti trattati in concomitanza con questi medicinali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati provenienti dall'uso di acido zoledronico in donne in gravidanza. Gli studi sulla riproduzione effettuati con acido zoledronico sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per l'uomo non è noto. L'acido zoledronico non deve essere usato durante la gravidanza. Le donne in età fertile devono essere avvertite per evitare di iniziare una gravidanza.

Allattamento

Non è noto se l'acido zoledronico sia escreto nel latte materno. L'acido zoledronico è controindicato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

L'acido zoledronico è stato studiato nei ratti per i potenziali eventi avversi sulla fertilità dei genitori e della generazione F1. Ha mostrato effetti farmacologici molto evidenti considerati correlati all'inibizione del composto sul metabolismo del calcio scheletrico, determinando ipocalcemia nel periparto, un effetto della classe dei bisfosfonati, distocia e anticipata chiusura dello studio. Per questo motivo tali risultati hanno precluso la determinazione definitiva degli effetti dell'acido zoledronico sulla fertilità nell'uomo.

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

Reazioni avverse, come vertigini e sonnolenza, possono avere un'influenza sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari, pertanto deve essere prestata cautela nella guida di veicoli e nell'utilizzo di macchinari durante il trattamento con acido zoledronico.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Entro tre giorni dalla somministrazione di acido zoledronico, è stata riportata una reazione di fase acuta, con sintomi comprendenti dolore alle ossa, febbre, affaticamento, artralgia, mialgia, brividi e artrite con conseguente gonfiore articolare; questi sintomi si sono risolti generalmente entro alcuni giorni (vedere la descrizione delle reazioni avverse selezionate).

Quelli che seguono sono stati identificati come rischi importanti con l'uso di acido zoledronico nelle indicazioni approvate:

compromissione della funzionalità renale, osteonecrosi della mandibola/mascella, reazione di fase acuta, ipocalcemia, fibrillazione atriale, anafilassi e malattia polmonare interstiziale. Le frequenze per ognuno di questi rischi identificati sono mostrate nella Tabella 2.

Tabella delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse, elencate nella Tabella 2, sono state tratte dagli studi clinici e dalle segnalazioni post-marketing, prevalentemente a seguito di somministrazione cronica di 4 mg di acido zoledronico:

Tabella 2

Le reazioni avverse sono classificate in ordine di frequenza decrescente utilizzando la seguente convenzione: Molto comune ($\geq 1/10$), 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).

Patologie del sistema emolinfopoietico	Comune: Non comune: Raro:	Anemia Trombocitopenia, leucocitopenia Pancitopenia
Disturbi del sistema immunitario	Non comune: Raro:	Reazioni di ipersensibilità Edema angioneurotico
Disturbi psichiatrici	Non comune: Raro:	Ansia, disturbo del sonno Confusione
Patologie del sistema nervoso	Comune:	Cefalea

Non comune:	Vertigini, parestesia, disgeusia, ipoestesia, iperestesia, tremore, sonnolenza
Molto raro:	Convulsioni, ipoestesia e tetania (secondari a ipocalcemia)
Patologie dell'occhio	
Comune:	Congiuntivite
Non comune:	Visione offuscata, sclerite ed infiammazione dell'orbita
Raro	Uveite
Molto raro:	Episclerite
Patologie cardiache	
Non comune:	Ipertensione, ipotensione, fibrillazione atriale, ipotensione che porta alla sincope o al collasso circolatorio
Raro:	Bradycardia, aritmia cardiaca (secondaria a ipocalcemia)
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Non comune:	Dispnea, tosse, broncocostrizione
Raro	Patologia polmonare interstiziale
Patologie gastrointestinali	
Comune:	Nausea, vomito, diminuzione dell'appetito
Non comune:	Diarrea, costipazione, dolori addominali, dispepsia, stomatite, secchezza della bocca
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Non comune:	Prurito, rash (compreso rash eritematoso e maculare), aumento della sudorazione
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Comune:	Dolori alle ossa, mialgia, artralgia, dolore diffuso
Non comune:	Spasmi muscolari, osteonecrosi della mandibola/mascella
Molto raro:	Osteonecrosi del canale uditivo esterno (reazione avversa per la classe dei bisfosfonati) e di altri siti anatomici tra cui femore e anca
Patologie renali e urinarie	
Comune:	Compromissione renale
Non comune:	Insufficienza renale acuta, ematuria, proteinuria
Raro:	Sindrome di Fanconi acquisita
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Comune:	Febbre, sindrome simil-influenzale (inclusa fatica, brividi, malessere e arrossamento)
Non comune:	Astenia, edema periferico, reazioni al sito di iniezione (inclusi dolore, irritazione, gonfiore, indurimento), dolore al torace, aumento del peso corporeo, reazione/shock anafilattico, orticaria
Raro:	Artrite con gonfiore articolare come sintomo della reazione di fase acuta
Esami diagnostici	
Molto comune:	Ipofosfatemia
Comune:	Aumento della creatininemia e dell'azotemia, ipocalcemia
Non comune:	Ipomagnesiemia, ipocaliemia
Raro:	Ipercaliemia, ipernatriemia

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Compromissione della funzione renale

L'acido zoledronico è stato associato con segnalazioni di disfunzione renale. In un'analisi sui dati accorpata di sicurezza provenienti dagli studi registrativi dell'acido zoledronico nella prevenzione di eventi correlati all'apparato scheletrico in pazienti affetti da tumori maligni allo stadio avanzato che interessano l'osso, la frequenza degli eventi avversi di compromissione renale sospettati di essere correlati all'uso di acido zoledronico (reazioni avverse) era la seguente: mieloma multiplo (3,2%), cancro prostatico (3,1%), cancro mammario (4,3%), tumore al polmone ed altri tumori solidi (3,2%). I fattori che possono aumentare la possibilità di un peggioramento della funzione renale includono disidratazione, compromissione renale preesistente, cicli multipli di acido zoledronico o di altri bisfosfonati, così come l'uso concomitante di medicinali nefrotossici o di un tempo di infusione più breve di quello generalmente raccomandato. Deterioramento renale, progressione verso l'insufficienza renale e dialisi sono stati riportati in pazienti dopo la dose iniziale o una singola dose di 4 mg di acido zoledronico (vedere paragrafo 4.4).

Osteonecrosi della mandibola/mascella

Sono stati riportati casi di osteonecrosi della mandibola/mascella, principalmente in pazienti con cancro trattati con medicinali che inibiscono il riassorbimento osseo, come Acido zoledronico medac (vedere paragrafo 4.4). Molti di questi pazienti erano inoltre sottoposti a chemioterapia e a trattamento con corticosteroidi e avevano evidenze di infezione localizzata, inclusa osteomielite. La maggioranza delle segnalazioni riguarda pazienti con cancro sottoposti ad estrazioni dentarie o ad altre chirurgie dentali.

Fibrillazione atriale

In uno studio della durata di 3 anni, randomizzato, controllato in doppio cieco che valutava l'efficacia e la sicurezza dell'acido zoledronico 5 mg una volta l'anno rispetto al placebo nel trattamento dell'osteoporosi postmenopausale (OPM), l'incidenza complessiva della fibrillazione atriale era 2,5% (96 su 3.862) e 1,9% (75 su 3.852) in pazienti in trattamento rispettivamente con acido zoledronico 5 mg e placebo. La percentuale di eventi avversi seri di fibrillazione atriale era rispettivamente pari a 1,3% (51 su 3.862) e 0,6% (22 su 3.852). Lo sbilanciamento osservato in questo studio non è stato osservato in altri studi con acido zoledronico, inclusi quelli con acido zoledronico 4 mg ogni 3-4 settimane in pazienti oncologici. Il meccanismo alla base dell'aumentata incidenza di fibrillazione atriale in questo singolo studio non è noto.

Reazione di fase acuta

Questa reazione avversa al medicinale comprende una molteplicità di sintomi che includono febbre, mialgia, cefalea, dolore alle estremità, nausea, vomito, diarrea, artralgia e artrite con conseguente gonfiore articolare. Il tempo di insorgenza è ≤ 3 giorni dopo l'infusione di acido zoledronico e la reazione è anche definita con i termini "sintomi simil-influenzali" o sintomi "post-dose".

Fratture atipiche del femore

Durante l'esperienza post-marketing sono state riportate le seguenti reazioni (frequenza rara): Fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore (reazione avversa di classe dei bisfosfonati).

Reazioni avverse (ADRs) correlate a ipocalcemia

L'ipocalcemia è un importante rischio identificato con l'acido zoledronico nelle indicazioni approvate. Sulla base della revisione dei casi derivanti sia da studi clinici sia dall'uso dopo la commercializzazione, vi è sufficiente evidenza a sostegno di un'associazione tra la terapia con l'acido zoledronico, gli eventi riportati di ipocalcemia e lo sviluppo secondario di aritmia cardiaca. Inoltre vi è evidenza di un'associazione tra ipocalcemia ed eventi neurologici secondari riportati in questi casi comprendenti convulsioni, ipoestesia e tetania (vedere paragrafo 4.4).

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

L'esperienza clinica con il sovradosaggio acuto di acido zoledronico è limitata. È stata segnalata la somministrazione per errore di dosi fino a 48 mg di acido zoledronico. I pazienti che sono stati trattati con dosi superiori a quelle raccomandate (vedere paragrafo 4.2) devono essere monitorati con particolare attenzione in quanto sono stati osservati compromissione renale (insufficienza renale inclusa) e anomalie degli elettroliti sierici (calcio, fosforo e magnesio inclusi). In caso di ipocalcemia, si devono somministrare infusioni di gluconato di calcio come indicato clinicamente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Medicinali per il trattamento delle malattie delle ossa, bisfosfonati, codice ATC: M05BA08.

Meccanismo d'azione

L'acido zoledronico appartiene alla classe dei bisfosfonati e agisce principalmente a livello osseo. È un inibitore dell'assorbimento osseo osteoclastico.

L'azione selettiva dei bisfosfonati sul tessuto osseo è dovuta alla loro elevata affinità per l'osso mineralizzato ma non si conosce ancora l'esatto meccanismo molecolare che determina l'inibizione dell'attività osteoclastica. Studi a lungo termine sugli animali hanno dimostrato che l'acido zoledronico inibisce il riassorbimento osseo senza influenzare negativamente la formazione, la mineralizzazione o le proprietà meccaniche dell'osso stesso.

Oltre ad essere un potente inibitore del riassorbimento osseo, l'acido zoledronico possiede anche diverse proprietà antitumorali che possono contribuire alla sua efficacia globale nel trattamento delle metastasi ossee. In studi preclinici sono state dimostrate le seguenti proprietà:

- *In vivo*: inibizione del riassorbimento osseo osteoclastico che, modificando il microambiente del midollo osseo, lo rende meno adatto alla crescita di cellule tumorali; attività antiangiogenetica ed antidolorifica.
- *In vitro*: inibizione della proliferazione degli osteoblasti, attività citostatica e proapoptotica diretta su cellule tumorali, effetto sinergico citostatico con altri medicinali antitumorali, attività di inibizione dell'adesione e dell'invasione.

Efficacia e sicurezza clinica

Risultati di studi clinici nella prevenzione di eventi correlati all'apparato scheletrico in pazienti affetti da tumori maligni allo stadio avanzato che interessano l'osso

Nel primo studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, l'acido zoledronico 4 mg è stato confrontato con il placebo per la prevenzione di eventi correlati all'apparato scheletrico (SRE) in pazienti affetti da carcinoma della prostata. L'acido zoledronico 4 mg ha ridotto significativamente la percentuale di pazienti con almeno un SRE, ha ritardato il tempo mediano alla comparsa del primo SRE di > 5 mesi e ha ridotto l'incidenza annuale di eventi per paziente – tasso di morbilità scheletrica. L'analisi degli eventi multipli ha mostrato una riduzione del 36% del rischio di sviluppare SRE nel gruppo acido zoledronico 4 mg rispetto al placebo. I pazienti trattati con acido zoledronico 4 mg hanno riportato un minor incremento del dolore rispetto ai pazienti trattati con placebo, e la differenza ha raggiunto la significatività ai mesi 3, 9, 21 e 24. Un numero inferiore di pazienti trattati con acido zoledronico 4 mg ha riportato fratture patologiche. Gli effetti del trattamento sono risultati meno pronunciati nei pazienti con lesioni blastiche. I risultati di efficacia sono riportati nella Tabella 3.

In un secondo studio, che comprendeva tumori solidi diversi da carcinoma della mammella o carcinoma della prostata, acido zoledronico 4 mg ha ridotto significativamente la percentuale di pazienti con un SRE, ha ritardato il tempo mediano alla comparsa del primo SRE di > 2 mesi e ha ridotto il tasso di morbilità scheletrica. L'analisi degli eventi multipli ha mostrato una riduzione del 30,7% del rischio di sviluppare SRE nel gruppo acido zoledronico 4 mg rispetto al placebo. I risultati di efficacia sono riportati nella Tabella 4.

Tabella 3: Risultati di efficacia (pazienti affetti da carcinoma della prostata trattati con terapia ormonale)

	Qualsiasi SRE (+TIH)		Fratture*		Radioterapia all'osso	
	Acido zoledronico 4 mg	Placebo	Acido zoledronico 4 mg	Placebo	Acido zoledronico 4 mg	Placebo
N	214	208	214	208	214	208
Percentuale di pazienti con SRE (%)	38	49	17	25	26	33
Significatività (valore di p)	0,028		0,052		0,119	
Tempo mediano al SRE (giorni)	488	321	NR	NR	NR	640
Significatività (valore di p)	0,009		0,020		0,055	
Tasso di morbilità scheletrica	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
Significatività (valore di p)	0,005		0,023		0,060	
Riduzione del rischio dell'insorgenza di eventi multipli ** (%)	36	-	NA	NA	NA	NA
Significatività (valore di p)	0,002		NA		NA	

* Comprende fratture vertebrali e non vertebrali

** Comprende tutti gli eventi scheletrici, numero totale così come il tempo ad ogni evento durante lo studio

NR Non raggiunto

NA Non pertinente

Tabella 4: Risultati di efficacia (tumori solidi diversi da carcinoma della mammella o della prostata)

	Qualsiasi SRE (+TIH)		Fratture*		Radioterapia all'osso	
	Acido zoledronico 4 mg	Placebo	Acido zoledronico 4 mg	Placebo	Acido zoledronico o 4 mg	Placebo
N	257	250	257	250	257	250
Percentuale di pazienti con SRE (%)	39	48	16	22	29	34
Significatività (valore di p)	0,039		0,064		0,173	
Tempo mediano al SRE (giorni)	236	155	NR	NR	424	307
Significatività (valore di p)	0,009		0,020		0,079	
Tasso di morbilità scheletrica	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89

Significatività (valore di p)	0,012		0,066		0,099	
Riduzione del rischio dell'insorgenza di eventi multipli ** (%)	30,7	-	NA	NA	NA	NA
Significatività (valore di p)	0,003		NA		NA	

* Comprende fratture vertebrali e non vertebrali

** Comprende tutti gli eventi scheletrici, il numero totale così come il tempo ad ogni evento durante lo studio

NR Non raggiunto

NA Non pertinente

In un terzo studio di fase III, randomizzato, in doppio cieco, sono stati confrontati acido zoledronico 4 mg e pamidronato 90 mg somministrato ogni 3 o 4 settimane in pazienti affetti da mieloma multiplo o carcinoma della mammella con almeno una lesione ossea. I risultati hanno dimostrato che il trattamento con acido zoledronico 4 mg ha prodotto una efficacia comparabile a quella ottenuta con pamidronato 90 mg per la prevenzione degli SRE. L'analisi degli eventi multipli ha evidenziato una riduzione significativa del 16% del rischio di sviluppare SRE nei pazienti trattati con acido zoledronico 4 mg rispetto a quelli trattati con pamidronato. I risultati di efficacia sono illustrati nella Tabella 5.

Tabella 5: Risultati di efficacia (pazienti affetti da carcinoma della mammella e mieloma multiplo)

	Qualsiasi SRE (+TIH)		Fratture*		Radioterapia all'osso	
	Acido zoledronico 4 mg	Pamidronato 90 mg	Acido zoledronico 4 mg	Pamidronato 90 mg	Acido zoledronico 4 mg	Pamidronato 90 mg
N	561	555	561	555	561	555
Percentuale di pazienti con SRE (%)	48	52	37	39	19	24
Significatività (valore di p)	0,198		0,653		0,037	
Tempo mediano al SRE (giorni)	376	356	NR	714	NR	NR
Significatività (valore di p)	0,151		0,672		0,026	
Tasso di morbilità scheletrica	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
Significatività (valore di p)	0,084		0,614		0,015	
Riduzione del rischio dell'insorgenza di eventi multipli ** (%)	16	-	NA	NA	NA	NA
Significatività (valore di p)	0,030		NA		NA	

* Comprende fratture vertebrali e non vertebrali

** Comprende tutti gli eventi scheletrici, il numero totale così come il tempo ad ogni evento durante lo studio

NR Non raggiunto

NA Non pertinente

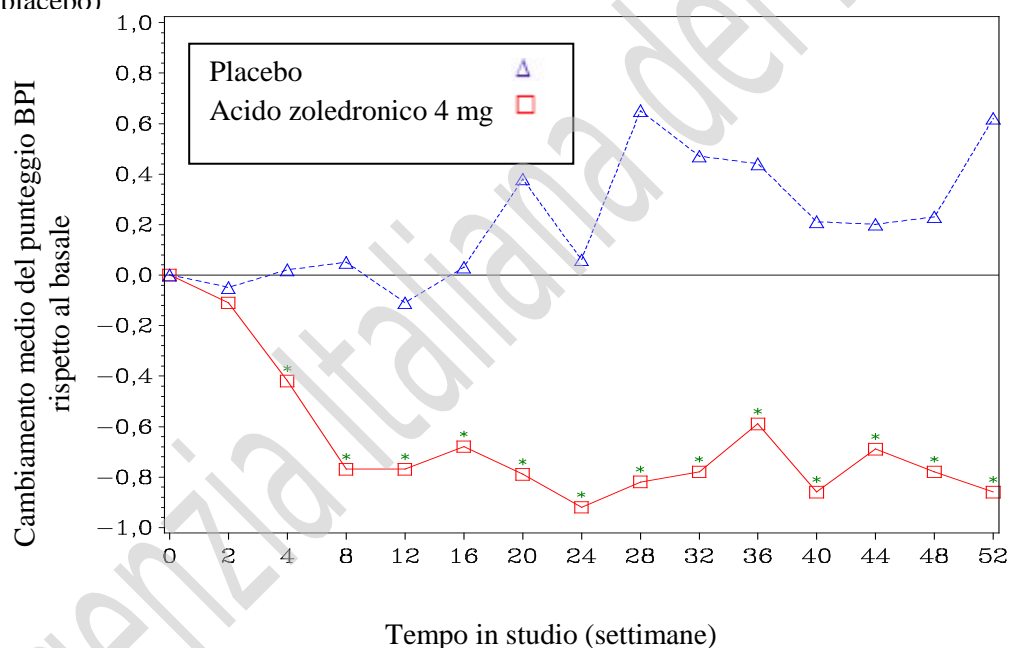
L'acido zoledronico 4 mg è stato anche studiato in 228 pazienti con documentate metastasi ossee da carcinoma della mammella in uno studio in doppio cieco, randomizzato controllato verso placebo per valutare l'effetto di 4 mg di acido zoledronico sul tasso di morbilità scheletrica, calcolato come numero totale di eventi correlati all'apparato scheletrico (SRE) (con l'esclusione di ipercalcemia e

corretti per precedente frattura), diviso per il tempo totale di rischio. Le pazienti avevano assunto 4 mg di acido zoledronico o placebo ogni quattro settimane per un anno. Le pazienti erano state uniformemente distribuite nei gruppi di trattamento acido zoledronico e placebo.

Il tasso di SRE (eventi/persona anno) è stato 0,628 per l'acido zoledronico e 1,096 per il placebo. La proporzione delle pazienti con almeno un SRE (escluso ipercalcemia) è stata del 29,8% nel gruppo di trattamento acido zoledronico rispetto al 49,6% nel gruppo placebo ($p=0,003$). Nel gruppo di trattamento acido zoledronico il tempo mediano alla comparsa del primo SRE non è stato raggiunto nel periodo di durata dello studio ed è stato prolungato in modo significativo rispetto al placebo ($p=0,007$). L'analisi degli eventi multipli (risk ratio=0,59, $p=0,019$) ha mostrato una riduzione del 41% del rischio di sviluppare SRE nel gruppo acido zoledronico 4 mg rispetto al placebo.

Nel gruppo di trattamento acido zoledronico si è osservato un miglioramento statisticamente significativo del punteggio relativo al dolore (valutato mediante il questionario Brief Pain Inventory, BPI) a partire dalla settimana 4 e per tutte le successive valutazioni effettuate nel corso dello studio rispetto al placebo (Figura 1). Per l'acido zoledronico il punteggio del dolore è stato regolarmente al di sotto del basale e la riduzione del dolore è stata associata ad un andamento di diminuzione del punteggio relativo alla terapia analgica.

Figura 1: Cambiamento medio del punteggio BPI rispetto al basale. Le differenze statisticamente significative sono evidenziate (* $p < 0,05$) per confronto tra i trattamenti (4 mg di acido zoledronico vs. placebo)



Studio CZOL446EUS122/SWOG

Obiettivo primario di questo studio osservazionale era valutare l'incidenza cumulativa dell'osteonecrosi della mandibola/mascella a 3 anni in pazienti oncologici con metastasi ossee in trattamento con acido zoledronico. La terapia di inibizione degli osteoclasti, l'altra terapia antitumorale, e le cure odontoiatriche venivano eseguite come indicato clinicamente in modo da rappresentare al meglio l'assistenza nei centri accademici e di comunità. Un controllo odontoiatrico basale era raccomandato ma non obbligatorio.

Tra i 3491 pazienti valutabili, sono stati confermati 87 casi di osteonecrosi della mandibola/mascella. L'incidenza cumulativa complessiva stimata di osteonecrosi della mandibola/mascella confermata a 3 anni è risultata del 2,8% (IC 95%: 2,3-3,5%). Le percentuali sono state dello 0,8% al 1 anno e del 2,0% al 2 anno. Le percentuali al 3 anno hanno confermato che l'osteonecrosi della mandibola/mascella era maggiore nei pazienti con mieloma multiplo (4,3%) e minore nelle pazienti con carcinoma della mammella (2,4%). I casi di osteonecrosi della mandibola/mascella confermata sono stati significativamente superiori nei pazienti con mieloma multiplo ($p=0,03$) rispetto ad altri

tumori combinati.

Risultati di studi clinici nel trattamento della TIH

Studi clinici nell'ipercalemia neoplastica (TIH) hanno dimostrato che l'effetto dell'acido zoledronico è caratterizzato da una diminuzione della calcemia e dell'escrezione urinaria di calcio. Negli studi di dose finding di fase I, in pazienti con ipercalemia neoplastica da lieve a moderata le dosi efficaci testate erano comprese approssimativamente in un intervallo di 1,2 - 2,5 mg.

Per verificare gli effetti di 4 mg di acido zoledronico in confronto a pamidronato alla dose di 90 mg, i risultati di due studi clinici multicentrici "pivotal", in pazienti con TIH sono stati aggregati per un'analisi predefinita. L'acido zoledronico alla dose di 8 mg ha dimostrato una normalizzazione più veloce della concentrazione di calcio sierico corretto al giorno 4 e, alla dose di 4 mg e 8 mg, al giorno 7. Sono stati osservati i seguenti indici di risposta:

Tabella 6: Percentuale di pazienti che hanno mostrato una risposta completa, (per giorno) negli studi combinati nella TIH

	Giorno 4	Giorno 7	Giorno 10
Acido zoledronico 4 mg (N=86)	45,3% (p=0,104)	82,6% (p=0,005)*	88,4% (p=0,002)*
Acido zoledronico 8 mg (N=90)	55,6% (p=0,021)*	83,3% (p=0,010)*	86,7% (p=0,015)*
Pamidronato 90 mg (N=99)	33,3%	63,6%	69,7%

* valori di p a confronto con pamidronato.

Il tempo mediano per la normalizzazione della calcemia è stato di 4 giorni. Il tempo mediano di recidiva (nuovo aumento della calcemia corretta con albumina sierica $\geq 2,9$ mmol/l) è variato fra 30 e 40 giorni nei pazienti trattati con acido zoledronico rispetto ai 17 giorni dei pazienti trattati con pamidronato 90 mg (valori di p: 0,001 per la dose da 4 mg e 0,007 per la dose da 8 mg di acido zoledronico). Non vi sono state differenze statisticamente significative tra le due diverse dosi di acido zoledronico.

In studi clinici 69 pazienti che hanno mostrato recidive o che erano refrattari al trattamento iniziale (acido zoledronico 4 mg, 8 mg o pamidronato 90 mg) sono stati ulteriormente trattati con 8 mg di acido zoledronico. La risposta al trattamento in questi pazienti è stata circa del 52%. Poiché questi pazienti sono stati ulteriormente trattati solo con una dose da 8 mg, non è disponibile alcun dato che permetta il confronto con acido zoledronico la dose da 4 mg.

Negli studi clinici condotti in pazienti con ipercalemia neoplastica, il profilo globale di sicurezza tra tutti e tre i gruppi in trattamento (acido zoledronico 4 mg e 8 mg e pamidronato 90 mg) era simile per tipologia e gravità.

Popolazione pediatrica

Risultati di studi clinici nel trattamento dell'osteogenesi imperfetta grave, in pazienti pediatrici da 1 a 17 anni di età

Gli effetti dell'infusione endovenosa di acido zoledronico nel trattamento di pazienti pediatrici (età da 1 a 17 anni) con osteogenesi imperfetta grave (di tipo I, III e IV) sono stati confrontati con l'infusione endovenosa di pamidronato, in uno studio internazionale, multicentrico, randomizzato, in aperto con rispettivamente 74 e 76 pazienti in ogni gruppo di trattamento. Il periodo di trattamento dello studio è stato di 12 mesi, preceduto da un periodo di screening di 4-9 settimane durante il quale sono stati somministrati supplementi di vitamina D e di calcio per almeno 2 settimane. Nel programma clinico i pazienti di età compresa tra 1 e < 3 anni hanno ricevuto 0,025 mg/kg di acido zoledronico (fino ad una dose singola massima di 0,35 mg) ogni 3 mesi e i pazienti di età tra 3 e 17 anni hanno ricevuto 0,05 mg/kg di acido zoledronico (fino ad una dose singola massima di 0,83 mg) ogni 3 mesi. Uno studio di estensione è stato condotto allo scopo di valutare il profilo di sicurezza a lungo termine, generale e renale, di acido zoledronico somministrato una o due volte l'anno, per un ulteriore periodo di 12 mesi, nei bambini che avevano completato un anno di trattamento con acido zoledronico o con pamidronato nello studio principale.

L'endpoint primario dello studio era la variazione percentuale dal basale della densità minerale ossea (BMD) della colonna lombare dopo 12 mesi di trattamento. Gli effetti attesi del trattamento sulla BMD sono risultati simili, ma il disegno dello studio non era sufficientemente robusto per stabilire la non-inferiore efficacia dell'acido zoledronico. In particolare, non c'è stata chiara evidenza di efficacia sull'incidenza delle fratture o sul dolore. Eventi avversi con fratture di ossa lunghe delle estremità inferiori sono stati riportati, approssimativamente nel 24 % (femore) e nel 14 % (tibia) dei pazienti con osteogenesi imperfetta grave trattati con acido zoledronico, verso il 12 % e il 5 % dei pazienti trattati con pamidronato, indipendentemente dal tipo di malattia e dalla relazione di causalità, ma l'incidenza complessiva delle fratture è stata paragonabile tra i pazienti trattati con acido zoledronico e pamidronato: 43 % (32/74) verso 41 % (31/76). L'interpretazione del rischio di fratture è resa difficile dal fatto che le fratture sono eventi comuni nei pazienti con osteogenesi imperfetta grave, in quanto parte del processo della malattia.

Il tipo di reazioni avverse osservate in questa popolazione è stato simile a quello precedentemente osservato negli adulti con tumori maligni allo stadio avanzato interessanti l'osso (vedere paragrafo 4.8). Le reazioni avverse, classificate in ordine di frequenza, sono presentate nella Tabella 7. Le reazioni avverse sono classificate secondo la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), 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).

Tabella 7: Reazioni avverse osservate in pazienti pediatrici con osteogenesi imperfetta grave¹

Patologie del sistema nervoso	
Comune:	Cefalea
Patologie cardiache	
Comune:	Tachicardia
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Comune:	Nasofaringite
Patologie gastrointestinali	
Molto comune:	Vomito, nausea
Comune:	Dolore addominale
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Comune:	Dolore alle estremità, artralgia, dolore muscoloscheletrico
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune:	Piressia, affaticamento
Comune:	Reazione di fase acuta, dolore
Esami diagnostici	
Molto comune:	Ipocalcemia

¹ Gli eventi avversi che si sono verificati con una frequenza < 5% sono stati clinicamente valutati ed è stato evidenziato che questi casi sono coerenti con il profilo di sicurezza ben conosciuto dell'acido zoledronico (vedere paragrafo 4.8)

Nei pazienti pediatrici con osteogenesi imperfetta grave, l'acido zoledronico, in confronto a pamidronato, sembra essere associato a rischi più pronunciati di reazione di fase acuta, ipocalcemia e tachicardia inspiegabile, ma questa differenza si riduce dopo successive infusioni.

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con il prodotto di riferimento contenente acido zoledronico in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dell'ipercalemia neoplastica e la prevenzione di eventi correlati all'apparato scheletrico in pazienti affetti da tumori maligni allo stadio avanzato che interessano l'osso (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Gli studi di farmacocinetica dopo infusione singola e ripetuta di 5 e 15 minuti di 2, 4, 8 e 16 mg di acido zoledronico in 64 pazienti con metastasi ossee hanno evidenziato i seguenti risultati, indipendentemente dalla dose.

Distribuzione

Dopo aver iniziato l'infusione di acido zoledronico, le concentrazioni plasmatiche di acido zoledronico aumentano rapidamente, raggiungendo il picco di concentrazione al termine del periodo di infusione; segue un rapido declino fino ad una concentrazione < 10% del picco dopo 4 ore e < 1% del picco dopo 24 ore, con un successivo e prolungato periodo caratterizzato da concentrazioni molto basse non superiori allo 0,1% del picco fino al momento che precede la seconda infusione di acido zoledronico al giorno 28.

Eliminazione

L'acido zoledronico, somministrato per via endovenosa, è eliminato secondo un processo che si svolge in tre fasi: scomparsa rapida del farmaco dalla circolazione sistemica, ad andamento bifasico, con emivita plasmatica di ($t_{1/2\alpha}$) 0,24 e ($t_{1/2\beta}$) 1,87 ore, seguita da una fase di eliminazione lenta con emivita di eliminazione terminale di ($t_{1/2\gamma}$) 146 ore. Non c'è accumulo di acido zoledronico nel plasma dopo dosi multiple somministrate ogni 28 giorni. L'acido zoledronico non viene metabolizzato ed è escreto immutato per via renale. Dopo le prime 24 ore il 39 ± 16% della dose somministrata è presente nelle urine, mentre la parte restante è legata principalmente al tessuto osseo. Dal tessuto osseo viene rilasciato molto lentamente nella circolazione sistemica ed eliminato poi per via renale. La clearance corporea è di 5,04 ± 2,5 l/h, indipendentemente dalla dose e non influenzata dal sesso, età, razza e peso corporeo. L'incremento del tempo di infusione da 5 a 15 minuti ha prodotto una diminuzione del 30% della concentrazione di acido zoledronico al termine dell'infusione ma non ha modificato il valore dell'area sotto la curva (concentrazione plasmatica vs. tempo).

Come con altri bisfosfonati, la variabilità tra pazienti dei parametri farmacocinetici per acido zoledronico è risultata elevata.

In uno studio *in vitro*, l'acido zoledronico ha mostrato una bassa affinità per i componenti cellulari del sangue umano, con un tasso medio di concentrazione plasmatica dello 0,59 in un intervallo da 30 ng/ml a 5000 ng/ml. Il legame alle proteine plasmatiche è basso, con la frazione libera che va dal 60 % a 2 ng/ml al 77 % a 2000 ng/ml di acido zoledronico.

Categorie particolari di pazienti

Compromissione epatica

Non sono disponibili dati di farmacocinetica per l'acido zoledronico in pazienti affetti da ipercalcemia

o in pazienti con insufficienza epatica. *In vitro*, l'acido zoledronico non inibisce gli enzimi del citocromo P450 umano, non presenta biotrasformazione e negli studi sugli animali una quantità < 3% della dose somministrata è stata ritrovata nelle feci, a supporto del fatto che non vi è un ruolo rilevante della funzione epatica nella farmacocinetica dell'acido zoledronico.

Compromissione renale

La clearance renale dell'acido zoledronico è stata correlata alla clearance della creatinina, rappresentando la clearance renale il $75 \pm 33\%$ della clearance della creatinina, che è risultata in media 84 ± 29 ml/min (range da 22 a 143 ml/min) nei 64 pazienti studiati affetti da cancro. L'analisi sulla popolazione ha mostrato che per un paziente con clearance della creatinina di 20 ml/min (grave compromissione renale), o 50 ml/min (moderata compromissione renale), la corrispondente clearance prevista per l'acido zoledronico corrisponde rispettivamente al 37% o al 72% di quella di un paziente con clearance della creatinina di 84 ml/min. Sono disponibili solo dati limitati di farmacocinetica in pazienti con grave insufficienza renale (clearance della creatinina < 30 ml/min).

Pazienti pediatrici

I limitati dati di farmacocinetica nei bambini con osteogenesi imperfetta grave suggeriscono che la farmacocinetica dell'acido zoledronico nei bambini da 3 a 17 anni sia simile a quella degli adulti, se si considera un livello di dose simile (mg/kg). L'età, il peso corporeo, il sesso e la clearance della creatinina non sembrano influenzare l'esposizione sistemica dell'acido zoledronico.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta

La dose massima non letale per somministrazione endovenosa singola è risultata pari a 10 mg/kg di peso corporeo nel topo e 0,6 mg/kg nel ratto.

Tossicità subcronica e cronica

La tollerabilità dell'acido zoledronico è risultata buona dopo somministrazione sottocutanea nel ratto ed endovenosa nel cane di dosi fino a 0,02 mg/kg/die per 4 settimane. La somministrazione sottocutanea di 0,001 mg/kg/giorno nel ratto ed endovenosa di 0,005 mg/kg ogni 2 – 3 giorni nel cane fino a 52 settimane è risultata ben tollerata.

Il risultato più frequente negli studi a dosi ripetute consiste nell'aumento del tessuto osseo spugnoso nelle metafisi delle ossa lunghe negli animali in sviluppo approssimativamente a tutte le dosi, risultato che riflette l'attività farmacologica del prodotto sul riassorbimento osseo.

I margini di sicurezza relativi agli effetti renali si sono dimostrati ridotti negli studi a lungo termine negli animali a dosi ripetute per via parenterale ma il parametro cumulativo di assenza di eventi avversi (NO Adverse Event Levels - NOAELs) per dose singola (1,6 mg/kg) e gli studi con dosi multiple fino a un mese (0,06 – 0,6 mg/kg/giorno) non hanno dimostrato conseguenze renali a dosi equivalenti o eccedenti la massima dose terapeutica nell'uomo. La somministrazione ripetuta a più lungo termine di gruppi di dosi comprese nella dose terapeutica massima utilizzata nell'uomo per l'acido zoledronico ha prodotto effetti tossici in altri organi compresi il tratto gastrointestinale, fegato, milza e polmoni, nonché nei siti di iniezione.

Studi di tossicità della riproduzione

L'acido zoledronico si è dimostrato teratogeno nel ratto dopo somministrazione sottocutanea di dosi $\geq 0,2$ mg/kg. Nel coniglio è stata osservata tossicità materna sebbene non siano stati riscontrati effetti teratogeni o di fetotossicità. Alla dose più bassa testata nel ratto (0,01 mg/kg di peso corporeo) è stata osservata distocia.

Mutagenesi e potenziale cancerogeno

Nei test di mutagenesi condotti, l'acido zoledronico si è dimostrato privo di effetti mutageni e i test di cancerogenicità non hanno evidenziato potenziale cancerogeno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo
Sodio citrato
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve venire a contatto con qualsiasi soluzione contenente calcio e non deve essere miscelato o somministrato per via endovenosa con altri medicinali nella stessa linea di infusione.

6.3 Periodo di validità

Flacone integro: 3 anni.

Dopo la prima apertura: la stabilità chimica e fisica in uso dopo la diluizione è stata dimostrata per 4 giorni a 2 – 8°C e 25°C.

La stabilità chimica e fisica durante l'utilizzo è stata dimostrata per flaconi di vetro, linee di infusione e sacche per infusione in polietilene, polivinilcloruro e polipropilene (preiempiti con soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) o soluzione glucosata al 5% p/v) per 96 ore a 2 – 8°C e 25°C.

Dopo la prima apertura e la diluizione: dal punto di vista microbiologico il medicinale deve essere usato immediatamente. Se non usato immediatamente, i tempi di conservazione durante l'utilizzo e le condizioni prima dell'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non devono eccedere le 24 ore a 2 – 8°C, a meno che la diluizione non sia avvenuta in condizioni di asepsi controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non congelare.

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone di vetro di tipo I incolore con un tappo di gomma alobutilica con rivestimento in fluoropolimero e cappuccio a strappo in alluminio.

Ogni flaconcino contiene 100 ml di soluzione.

Acido zoledronico medac è fornito in confezioni contenenti 1 flacone o in confezioni multiple da 4 scatole ciascuna contenente 1 flacone. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Informazioni aggiuntive sulla manipolazione di Acido zoledronico medac 4 mg/100 ml soluzione per infusione, inclusa la guida per la preparazione delle dosi ridotte usando il flacone pronto all'uso di Acido zoledronico medac, vengono fornite nel paragrafo 4.2.

Nel corso della preparazione dell'infusione devono essere seguite tecniche asettiche. Solo per uso singolo.

Deve essere usata solo la soluzione limpida, priva di particelle visibili ed incolore.

Gli operatori sanitari devono essere avvisati di non gettare Acido zoledronico medac non utilizzato attraverso il sistema di scarico domestico.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

medac
Gesellschaft für klinische
Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Germania

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

EU/1/12/779/004
EU/1/12/779/005

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 03 agosto 2012.
Data del rinnovo più recente: 28 aprile 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

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Germania

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

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

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

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (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*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive 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 in ogni successivo aggiornamento approvato 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 a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

• Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che sia introdotta una scheda di promemoria per il paziente riguardante il rischio di osteonecrosi della mandibola/mascella.