

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Acido Zoledronico Mylan Italia 4 mg/5 ml concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino con 5 ml di concentrato contiene 4 mg di acido zoledronico, corrispondenti a 4,264 mg di acido zoledronico monoidrato.

Un ml di concentrato contiene 0,8 mg di acido zoledronico (come monoidrato)

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione

Soluzione limpida e incolore

pH: tra 5,7 e 6,7

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 Mylan Italia deve essere prescritto e somministrato ai pazienti solo da personale sanitario con esperienza nella somministrazione di bisfosfonati per via endovenosa. Ai pazienti trattati con acido zoledronico deve essere fornito il foglio illustrativo e la carta 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 anziani

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 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 tenere in considerazione che l'effetto del trattamento si manifesta in 2-3 mesi.

Trattamento della TIH

Adulti e anziani

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 acido zoledronico da 4 mg.

Danno renale

TIH:

In pazienti con TIH che manifestano anche un grave danno renale, il trattamento con acido zoledronico deve essere considerato solo dopo valutazione di rischi e benefici del trattamento. Negli studi clinici sono stati esclusi i pazienti con valori di creatinina sierica > 400 $\mu\text{mol/l}$ o $> 4,5$ mg/dl. Non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti con TIH con valori di creatinina sierica < 400 $\mu\text{mol/l}$ oppure $< 4,5$ 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, un grave danno renale, definito per questa popolazione come CLcr < 30 ml/min. Negli studi clinici con acido zoledronico sono stati esclusi i pazienti con valori di creatinina sierica > 265 $\mu\text{mol/l}$ o $> 3,0$ mg/dl.

Nei pazienti con metastasi ossee che presentano danno renale da lieve a moderato prima dell'inizio della terapia, definita per questa popolazione come CLcr 30-60 ml/min, sono raccomandate dosi ridotte di acido zoledronico (vedere anche paragrafo 4.4):

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

30-39	3,0 mg* acido zoledronico
-------	---------------------------

* 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 danno 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 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 88 µmol/l.

Negli studi clinici, il trattamento con acido zoledronico è stato ripristinato solo quando il valore della creatinina è ritornato ad essere entro il 10% del 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 per via endovenosa.

Acido Zoledronico Mylan Italia, successivamente diluito in 100 ml (vedere paragrafo 6.6), deve essere somministrato come una singola infusione endovenosa in non meno di 15 minuti.

Nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata sono raccomandate dosi ridotte di acido zoledronico (vedere paragrafo "Posologia" sopra e paragrafo 4.4).

Istruzioni per la preparazione di Acido Zoledronico Mylan Italia a dosi ridotte

Prelevare un volume appropriato del concentrato necessario come segue:

- 4,4 ml per la dose di 3,5 mg
- 4,1 ml per la dose di 3,3 mg
- 3,8 ml per la dose di 3,0 mg

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6. La quantità prelevata del concentrato deve essere diluita ulteriormente in 100 ml di soluzione iniettabile sterile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) oppure soluzione di glucosio al 5% p/v. La dose deve essere somministrata in una singola infusione endovenosa della durata non inferiore a 15 minuti.

Acido Zoledronico Mylan Italia concentrato non deve essere miscelato con soluzioni per infusione contenenti calcio o altri cationi bivalenti, come ad esempio la soluzione di Ringer lattato, 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 al seno (vedere paragrafo 4.6)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di 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.

Dopo l'inizio della terapia con acido zoledronico è necessario monitorare attentamente i normali parametri metabolici correlati all'ipercalcemia, 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 ipercalcemia non trattata presentano generalmente un certo grado di compromissione renale, pertanto deve essere considerato un attento monitoraggio della funzionalità renale.

Acido Zoledronico Mylan Italia contiene lo stesso principio attivo del medicinale Acido Zoledronico 5 mg/100 ml indicato per il trattamento dell'osteoporosi e il morbo di Paget. I pazienti in trattamento con Acido Zoledronico Mylan Italia non devono essere contemporaneamente trattati con altri medicinali contenenti acido zoledronico o con qualsiasi altro bisfosfonato, dal momento che gli effetti combinati di questi agenti sono sconosciuti.

Insufficienza renale

I pazienti con TIH che presentano segni di peggioramento della funzionalità renale devono essere valutati in modo appropriato, considerando se il potenziale beneficio del trattamento con acido zoledronico sia superiore all'eventuale rischio.

La decisione di trattare i pazienti con metastasi ossee per la prevenzione di eventi correlati all'apparato scheletrico deve considerare che l'effetto del trattamento si manifesta 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, un preesistente danno renale, cicli multipli di acido zoledronico e di altri bisfosfonati, così come l'uso di altri farmaci nefrotossici. Sebbene il rischio sia ridotto con una dose di acido zoledronico da 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 acido zoledronico da 4 mg. Un aumento della creatinina sierica si osserva anche in alcuni pazienti in cui l'acido zoledronico viene somministrato cronicamente alle dosi raccomandate 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 dei pazienti. Si raccomanda di iniziare il trattamento con acido zoledronico a dosi ridotte nei pazienti con metastasi ossee che presentano danno renale da lieve a moderato. 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 deve essere ripristinato con la stessa dose precedente all'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 danno renale basale (definito negli studi clinici come creatinina sierica $\geq 400 \mu\text{mol/l}$ oppure $\geq 4,5 \text{ mg/dl}$ per i pazienti con TIH e $\geq 265 \mu\text{mol/l}$ o $\geq 3,0 \text{ mg/dl}$ per pazienti, rispettivamente, con tumore e metastasi ossee) 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 danno 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 della mandibola/mascella

L'osteonecrosi della mandibola/mascella (ONJ) è stata segnalata come evento non comune in studi clinici e nel periodo post-marketing in pazienti in trattamento con acido zoledronico.

L'inizio del trattamento o di un nuovo ciclo di trattamento deve essere ritardato nei pazienti con lesioni non guarite del tessuto molle nella bocca, ad eccezione di situazioni di emergenza medica. Prima di iniziare il trattamento con bisfosfonati in pazienti con concomitanti fattori di rischio, è raccomandato un esame

odontoiatrico con le appropriate procedure dentistiche preventive e una valutazione individuale del rischio-beneficio.

Devono essere tenuti in considerazione i seguenti fattori di rischio quando si valuta il rischio di sviluppo di ONJ in un soggetto:

- Potenza del bisfosfonato (maggiore rischio per composti molto potenti), via di somministrazione (maggiore rischio per la somministrazione parenterale) e dose cumulativa di bisfosfonati
- Tumore, condizioni di co-morbidità (ad esempio anemia, coagulopatie, infezione), fumo
- Terapie concomitanti: chemioterapia, inibitori dell'angiogenesi (vedere paragrafo 4.5), radioterapia al collo e alla testa, corticosteroidi
- Anamnesi di patologie dentarie, scarsa igiene orale, malattie parodontali, interventi invasivi sui denti (esempio estrazioni dentarie) e dentiere con scarsa aderenza.

Tutti i pazienti devono essere incoraggiati a mantenere una buona igiene orale, eseguire frequenti controlli dentali, e segnalare immediatamente ogni sintomo orale quale mobilità dentale, dolore o rigonfiamento, o mancata rimarginazione di piaghe o secrezione durante il trattamento con acido zoledronico.

Durante il trattamento, procedure odontoiatriche invasive devono essere eseguite solo dopo attenta valutazione e devono essere evitate in prossimità di somministrazione di acido zoledronico. Nei pazienti che hanno sviluppato osteonecrosi della mandibola/mascella durante la terapia con bisfosfonati, la chirurgia odontoiatrica può esacerbare la condizione. Per i pazienti che necessitano di chirurgia odontoiatrica, 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 per pazienti che sviluppano osteonecrosi della mandibola/mascella deve essere stabilito in stretta collaborazione tra il medico che esegue il trattamento e un dentista o un chirurgo orale con esperienza nell'osteonecrosi della mandibola/mascella.

Ove possibile, l'interruzione del trattamento con acido zoledronico deve essere considerata fino a che la condizione si risolva e i fattori di rischio siano mitigati.

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 acido zoledronico. Tali segnalazioni sono state tuttavia 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 mostrato una attenuazione dei sintomi dopo l'interruzione del trattamento. Un sottogruppo ha avuto una recidiva dei sintomi quando è stato sottoposto ad un ulteriore trattamento con acido zoledronico o con un altro bisfosfonato.

Fratture atipiche del femore

Nell'ambito della terapia con bisfosfonati sono state segnalate 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 dopo un trauma minimo o in assenza di trauma 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 e 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 una incompleta frattura del femore.

Ipocalcemia

Nei pazienti trattati con acido zoledronico è stata segnalata ipocalcemia. Aritmie cardiache ed effetti indesiderati neurologici (inclusi convulsioni, ipoestesia e tetania) sono stati segnalati in seguito a casi di grave ipocalcemia.

Sono stati segnalati casi di grave ipocalcemia che necessitavano ospedalizzazione. In alcuni casi, si può verificare ipocalcemia che può mettere a rischio la vita del paziente (vedere paragrafo 4.8). Si consiglia cautela quando l'acido zoledronico viene somministrato con medicinali noti per causare ipocalcemia, dal momento che possono avere un effetto sinergico che porta a grave ipocalcemia (vedere paragrafo 4.5). Prima di iniziare una terapia a base di acido zoledronico occorre misurare il calcio sierico e correggere l'ipocalcemia. I pazienti devono ricevere un'adeguata integrazione di calcio e vitamina D.

Acido Zoledronico Mylan Italia contiene sodio.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per fiala, per cui è essenzialmente privo di sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di 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 eseguiti studi clinici formali di interazione.

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 farmaci 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 il talidomide.

Si consiglia cautela quando l'acido zoledronico viene somministrato con medicinali antiangiogenici in quanto è stato osservato un aumento di incidenza di osteonecrosi della mandibola/mascella in pazienti trattati 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 avvisate di evitare di iniziare una gravidanza.

Allattamento

Non è noto se l'acido zoledronico sia escreto nel latte materno. L'acido zoledronico è controindicato nelle donne che allattano al seno (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 di un effetto definitivo dell'acido zoledronico sulla fertilità negli umani.

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

Reazioni avverse, come capogiri e sonnolenza, possono avere una influenza sulla capacità di guidare veicoli o sull'uso di 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 comunemente riportata una reazione di fase acuta, con sintomi comprendenti dolore alle ossa, febbre, affaticamento, artralgia, mialgia, brividi e artrite con conseguente gonfiore delle articolazioni; questi sintomi si risolvono generalmente entro alcuni giorni (vedere la descrizione degli eventi avversi selezionati).

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

Compromissione della funzionalità renale, osteonecrosi della mandibola/mascella, reazione di fase acuta, ipocalcemia, fibrillazione atriale, anafilassi, malattia polmonare interstiziale. Le frequenze per ognuno di questi rischi identificati sono mostrate nella Tabella 1.

Elenco tabulato degli effetti indesiderati

Le seguenti reazioni avverse, elencate nella Tabella 1, sono state tratte dagli studi clinici e dalle segnalazioni post-marketing, prevalentemente a seguito di somministrazione cronica di acido zoledronico 4mg:

Tabella 1

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).

<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	
Comune:	Anemia
Non comune:	Trombocitopenia, leucopenia
Raro:	Pancitopenia
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	
Non comune:	Reazione di ipersensibilità
Raro:	Edema angioneurotico
<i>Disturbi psichiatrici</i>	
Non comune:	Ansia, disturbo del sonno
Raro:	Confusione
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	
Comune:	Cefalea
Non comune:	Capogiri, parestesia, disgeusia, ipoestesia, iperestesia,

Molto raro:	tremore, sonnolenza Convulsioni, ipoestesia e tetania (secondari a ipocalcemia)
Patologie dell'occhio	
Comune:	Congiuntivite
Non comune:	Visione offuscata, sclerite ed infiammazione dell'orbita
Molto 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:	Malattia polmonare interstiziale
Patologie gastrointestinali	
Comune:	Nausea, vomito, appetito ridotto
Non comune:	Diarrea, costipazione, dolori addominali, dispepsia, stomatite, secchezza della bocca
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Non comune:	Prurito, eruzione cutanea (compresa eruzione cutanea eritematosa 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
Patologie renali ed urinarie	
Comune:	Danno renale
Non comune:	Insufficienza renale acuta, ematuria, proteinuria
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 nella sede di

Raro:	iniezione (inclusi dolore, irritazione, gonfiore, indurimento), dolore al torace, aumento del peso corporeo, reazione/shock anafilattico, orticaria Artrite e gonfiore delle articolazioni come sintomo di reazione di fase acuta
<i>Esami diagnostici</i>	
Molto comune:	Ipofosfatemia
Comune:	Aumento della creatininemia e dell'azotemia, ipocalcemia
Non comune:	Ipomagnesiemia, ipokaliemia
Raro:	Iperkaliemia, ipernatriemia

Descrizione di effetti indesiderati selezionati

Compromissione della funzione renale

Il trattamento con acido zoledronico è stato associato a segnalazioni di disturbi della funzionalità renale. In una analisi sui dati di sicurezza accorpata provenienti dagli studi clinici di registrazione di acido zoledronico per la 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 danno 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. Sono stati segnalati deterioramento renale, progressione verso l'insufficienza renale e dialisi in pazienti dopo la dose iniziale o una singola dose di acido zoledronico 4 mg (vedere paragrafo 4.4).

Osteonecrosi della mandibola/mascella

Sono stati segnalati casi di osteonecrosi (della mandibola/mascella), principalmente in pazienti con cancro trattati con medicinali che inibiscono il riassorbimento osseo, come l'acido zoledronico (vedere paragrafo 4.4). Molti di questi pazienti avevano ricevuto chemioterapia e corticosteroidi e avevano mostrato segni di infezione localizzata, inclusa osteomielite. La maggioranza delle segnalazioni riguarda pazienti con cancro sottoposti ad estrazioni dentarie o ad altre chirurgie odontoiatriche.

Fibrillazione atriale

In uno studio della durata di 3 anni, randomizzato e 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) in pazienti in trattamento rispettivamente con acido zoledronico 5 mg e placebo. Lo sbilanciamento osservato in questo studio non è stato osservato in altri studi con acido zoledronico, inclusi quelli con acido zoledronico 4 mg (acido zoledronico) ogni 3-4 settimane in pazienti oncologici. Il meccanismo alla base dell'aumentata incidenza di fibrillazione atriale in questo singolo studio clinico 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 delle articolazioni. 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 della classe dei bisfosfonati).

Effetti indesiderati correlati a ipocalcemia

L'ipocalcemia è un importante rischio identificato con l'acido zoledronico nelle indicazioni approvate. Sulla base di una revisione dello studio clinico e dell'esperienza post-marketing, c'è un'evidenza sufficiente per supportare un'associazione tra la terapia a base di acido zoledronico, l'evento segnalato di ipocalcemia e lo sviluppo secondario di aritmia cardiaca. Inoltre, c'è una evidenza di un'associazione tra ipocalcemia e gli eventi secondari neurologici segnalati 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 all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

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 trattati hanno ricevuto dosi superiori a quelle raccomandate (vedere paragrafo 4.2) devono essere monitorati con particolare attenzione in quanto sono stati osservati compromissione della funzione renale (inclusa insufficienza renale) e anomalie degli elettroliti sierici (inclusi calcio, fosforo e magnesio). 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 che agiscono sulla struttura e mineralizzazione delle ossa, bisfosfonati,

Codice ATC: M05BA08

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

L'azione selettiva dei bisfosfonati sul tessuto osseo è dovuta alla loro elevata affinità per l'osso mineralizzato, ma non è ancora chiaro l'esatto meccanismo molecolare che determina l'inibizione dell'attività osteoclastica. In studi a lungo termine sugli animali 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 antiangiogenica ed antidolorifica.
- *In vitro*: inibizione della proliferazione degli osteoblasti, attività citostatica e proapoptotica diretta su cellule tumorali, effetto citostatico sinergico con altri farmaci antitumorali, attività di inibizione dell'adesione e dell'invasione.

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 con 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 evento correlato all'apparato scheletrico (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 segnalato un minore 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 2.

In un secondo studio, che comprendeva tumori solidi diversi da carcinoma della mammella o carcinoma della prostata, l'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 3.

Tabella 2: 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
valore di p	0,028		0,052		0,119	
Tempo mediano al SRE (giorni)	488	321	NR	NR	NR	640
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
valore di p	0,005		0,023		0,060	
Riduzione del rischio dell'insorgenza di eventi multipli** (%)	36	-	NA	NA	NA	NA
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

NP Non applicabile

Tabella 3: Risultati di efficacia (tumori solidi diversi da carcinoma della mammella o della prostata)

	Qualsiasi SRE (+TIH)		Fratture*		Radioterapia all'osso	
	Acido	Placebo	Acido	Placebo	Acido	Placebo

	zoledronic o 4 mg		zoledronic o 4 mg		zoledronic o 4 mg	
N	257	250	257	250	257	250
Percentuale di pazienti con SRE (%)	39	48	16	22	29	34
valore di p	0,039		0,064		0,173	
Tempo mediano al SRE (giorni)	236	155	NR	NR	424	307
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
valore di p	0,012		0,066		0,099	
Riduzione del rischio dell'insorgenza di eventi multipli** (%)	30,7	-	NA	NA	NA	NA
valore di p	0,003		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

NP Non applicabile

In un terzo studio di fase III, randomizzato, in doppio cieco, sono stati confrontati acido zoledronico 4 mg e pamidronato 90 mg somministrati 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 riportati nella Tabella 4.

Tabella 4: Risultati di efficacia (pazienti affetti da carcinoma della mammella e mieloma multiplo)

	<u>Qualsiasi SRE (+TIH)</u>		<u>Fratture*</u>		<u>Radioterapia all'osso</u>	
	Acido zoledronic o 4 mg	Pam 90 mg	Acido zoledronic o 4 mg	Pam 90 mg	Acido zoledronic 4 mg	Pam 90 mg
N	561	555	561	555	561	555

Percentuale di pazienti con SRE (%)	48	52	37	39	19	24
valore di p	0,198		0,653		0,037	
Tempo mediano al SRE (giorni)	376	356	NR	714	NR	NR
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
valore di p	0,084		0,614		0,015	
Riduzione del rischio dell'insorgenza di eventi multipli** (%)	16	-	NA	NA	NA	NA
valore di p	0,030		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

NP Non applicabile

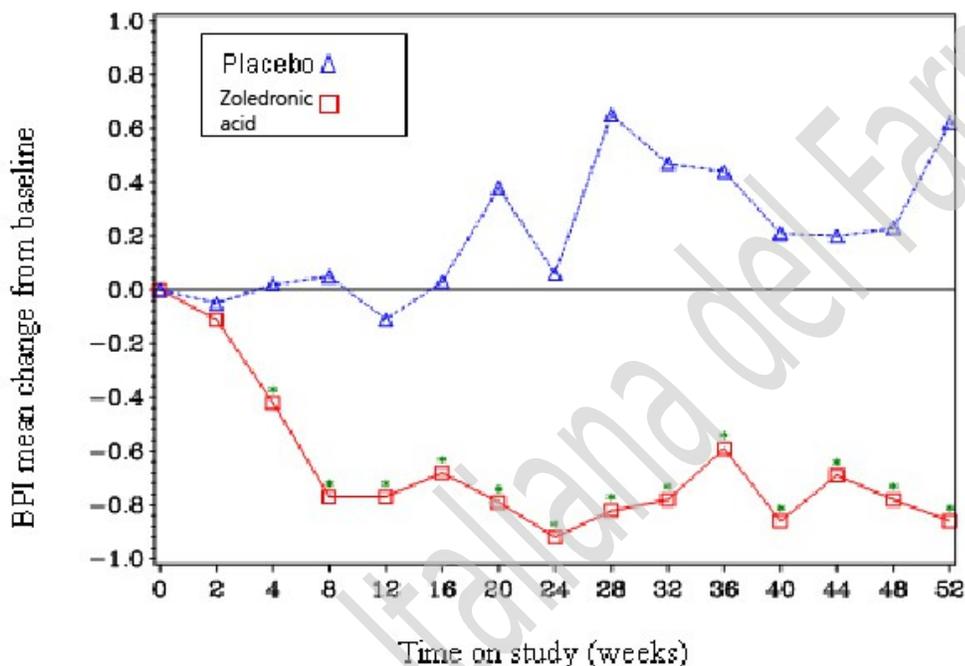
L'acido zoledronico 4 mg è stato anche studiato in 228 pazienti con documentate metastasi ossee da carcinoma della mammella in uno studio in doppio cieco, randomizzato e controllato con placebo, per valutare l'effetto di acido zoledronico 4 mg sul tasso di eventi correlati all'apparato scheletrico (SRE), calcolato come numero totale di SRE (con l'esclusione di ipercalcemia e corretti per precedente frattura), diviso per il tempo totale di rischio. Le pazienti avevano assunto acido zoledronico 4 mg o placebo ogni quattro settimane per un anno. Le pazienti erano uniformemente distribuite nei gruppi di trattamento con 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 (esclusa ipercalcemia) è stata del 29,8% nel gruppo di trattamento con acido zoledronico rispetto al 49,6% nel gruppo placebo ($p=0,003$). Nel gruppo di trattamento con acido zoledronico il tempo mediano alla comparsa del primo SRE non è stato raggiunto nel periodo di durata dello studio ed è risultato 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 con 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 costantemente sotto il basale e la riduzione del dolore è stata associata ad un andamento di diminuzione del punteggio relativo alla terapia antalgica.

Figura 1: Variazioni medie rispetto al basale nel punteggio BPI. Le differenze statisticamente significative sono contrassegnate (*p<0,05) per il confronto tra i trattamenti (acido zoledronico 4 mg vs. placebo)



Traduzione del grafico:

Placebo	
Acido zoledronico	
Variazione media di BPI rispetto al basale	
Tempo in studio (settimane)	

Risultati di studi clinici nel trattamento della TIH

Studi clinici nell'ipercalcemia 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 determinazione della dose di Fase I, in pazienti con ipercalcemia neoplastica (TIH) 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 acido zoledronico 4 mg in confronto a pamidronato 90 mg, i risultati di due studi clinici multicentrici "pivotal", in pazienti con TIH sono stati aggregati in una analisi predefinita. L'acido zoledronico 8 mg ha dimostrato

una normalizzazione più veloce della concentrazione di calcio sierico corretto al giorno 4 e, per l'acido zoledronico 4 mg e 8 mg, al giorno 7. Sono stati osservati i seguenti indici di risposta:

Tabella 5: 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). 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 acido zoledronico 8 mg. 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 4 mg.

Negli studi clinici condotti in pazienti con ipercalcemia neoplastica (TIH), 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 di acido zoledronico per via endovenosa nel trattamento di pazienti pediatrici (età da 1 a 17 anni) con osteogenesi imperfetta grave (tipo I, III e IV) sono stati confrontati con pamidronato per endovenosa 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, vs. 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) vs. 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.

I tipi di reazioni avverse osservate in questa popolazione sono stati simili a quelli precedentemente osservati 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 6. 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 6: 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:	Dolori addominali
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
	Comune:	Ipofosfatemia

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 non spiegata, 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 medicinale di riferimento contenente acido zoledronico (Zometa) in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nel trattamento dell'ipercalcemia 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

Infusioni singole e ripetute 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 di farmacocinetica, che erano indipendenti dalla dose.

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.

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 immodificato per via renale. Nelle prime 24 ore il $39 \pm 16\%$ 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 totale è di $5,04 \pm 2,5$ l/h, indipendentemente dalla dose e non influenzata da 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 l'acido zoledronico è risultata elevata.

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 ritrovata nelle feci, a supporto del fatto che non vi è un ruolo rilevante della funzione epatica nella farmacocinetica dell'acido zoledronico.

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).

In uno studio *in vitro*, l'acido zoledronico ha mostrato una bassa affinità per i componenti cellulari del sangue umano, con un rapporto medio concentrazione sangue /concentrazione plasmatica di 0.59 in un intervallo di concentrazione che va da 30 ng/ml a 5000 ng/ml. Il legame alle proteine plasmatiche è basso, con la frazione variabile non legata che va dal 60% in 2 ng/ml al 77% in 2000 ng/ml di acido zoledronico.

Popolazioni particolari

Popolazione pediatrica

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). Età, peso corporeo, sesso e clearance della creatinina non sembrano influenzare l'esposizione sistemica all'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 all'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/die nel ratto ed endovenosa di 0,005 mg/kg una volta 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 sulla inibizione del riassorbimento osseo.

I margini di sicurezza relativi agli effetti renali si sono dimostrati ridotti negli studi a lungo termine a dosi ripetute per via parenterale negli animali, 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/die) non hanno dimostrato effetti renali a dosi equivalenti o eccedenti la massima dose terapeutica nell'uomo. La somministrazione ripetuta a più lungo termine di dosi che comprendono la dose terapeutica massima utilizzata nell'uomo per l'acido zoledronico ha prodotto effetti tossici in altri organi, compresi tratto gastrointestinale, fegato, milza e polmoni, nonché nelle sedi di iniezione.

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 ed i test di cancerogenicità non hanno evidenziato potenziale cancerogeno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Lista degli eccipienti

Mannitolo (E421)
Sodio citrato (E331)

Acqua per soluzioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato ad altri medicinali, ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

Questo medicinale non deve essere miscelato con soluzioni per infusione contenenti calcio o altri cationi bivalenti, come ad esempio la soluzione di Ringer lattato, e deve essere somministrato come una singola soluzione endovenosa in una linea di infusione separata.

6.3 Periodo di validità

2 anni

Dopo la diluizione: dal punto di vista microbiologico, la soluzione per infusione diluita deve essere utilizzata immediatamente. Se non utilizzata immediatamente, i tempi di conservazione durante l'uso e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utente e non dovrebbero superare le 24 ore ad una temperatura tra 2°C e 8°C. La soluzione refrigerata deve raggiungere la temperatura ambiente prima della somministrazione.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di vetro incolore da 5ml chiuso con tappo di gomma bromobutilico con rivestimento fluoropolimerico grigio e sigillo in alluminio con componente in plastica rossa flip-off.

È disponibile in confezioni contenenti 1, 4 o 10 flaconcini. Ciascun flaconcino contiene 5ml di soluzione.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Prima della somministrazione, 5 ml di concentrato contenuto in un flaconcino o il volume richiesto di concentrato prelevato devono essere ulteriormente diluiti con 100 ml di soluzione per infusione priva di calcio (soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) oppure soluzione di glucosio al 5% p/v).

Informazioni aggiuntive sulla manipolazione di Acido Zoledronico Strides Arcolab International, inclusa la guida per la preparazione delle dosi ridotte, vengono fornite nel paragrafo 4.2.

Nel corso della preparazione dell'infusione devono essere seguite tecniche asettiche. Esclusivamente monouso.

Devono essere usate solo soluzioni limpide prive di particelle visibili e senza segni di decolorazione.

Gli operatori sanitari devono essere avvisati di non gettare Acido Zoledronico Mylan Italia non utilizzato attraverso il sistema di scarico domestico.

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

Mylan Italia
Via Vittor Pisani 20
20124 Milano
Italia

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

AIC n. 041959014 - "4 Mg/5 Ml Concentrato Per Soluzione Per Infusione" 1
Flaconcino In Vetro Da 5 Ml

AIC n. 041959026 - "4 Mg/5 Ml Concentrato Per Soluzione Per Infusione" 4
Flaconcini In Vetro Da 5 Ml

AIC n. 041959038 - "4 Mg/5 Ml Concentrato Per Soluzione Per Infusione" 10
Flaconcini In Vetro Da 5 Ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO