

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Acido Zoledronico Sigillata 4 mg/5 ml concentrato per soluzione per infusione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino di 5 ml di concentrato contiene 4 mg di acido zoledronico (come 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 (concentrato sterile)

Concentrato trasparente e incolore per soluzione per infusione

### 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 Sigillata deve essere unicamente prescritto e somministrato ai pazienti da operatori sanitari esperti nella somministrazione endovenosa di bisfosfonati.

#### 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 dell'acido zoledronico 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 anche somministrato 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 correlati all'apparato scheletrico deve tenere in considerazione che l'effetto del trattamento inizia a manifestarsi dopo 2-3 mesi.

### Trattamento dell'ipercalcemia neoplastica (TIH)

#### *Adulti e anziani*

La dose raccomandata di Acido Zoledronico nell'ipercalcemia (calcemia corretta con albumina  $\geq 12.0$  mg/dl o  $3,0$  mmol/l) è una dose singola di  $4$  mg.

#### Insufficienza renale

TIH:

il trattamento con Acido Zoledronico Sigillata in pazienti con TIH che manifestano anche una grave compromissione della funzionalità renale deve essere considerato solo dopo valutazione dei rischi e benefici del trattamento. Negli studi clinici sono stati esclusi pazienti con valori di creatinina sierica  $> 400$  mcmmol/l o  $> 4,5$  mg/dl. Non è necessario alcun adattamento della dose in pazienti con TIH con valori di creatinina sierica  $< 400$  mcmmol/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:*

quando si inizia il trattamento con Acido Zoledronico Sigillata in 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. Acido Zoledronico Sigillata non è raccomandato per pazienti che presentano prima dell'inizio della terapia una grave compromissione della funzionalità renale, definita per questa popolazione come CLcr  $< 30$  ml/min. Negli studi clinici con Acido Zoledronico sono stati esclusi i pazienti con valori di creatinina sierica  $> 265$  mcmmol/l o  $> 3,0$  mg/dl.

Nei pazienti con metastasi ossee che presentano compromissione della funzionalità renale da lieve a moderata prima dell'inizio della terapia, definita per questa popolazione come CLcr  $30-60$  ml/min, si raccomanda il seguente dosaggio di Acido Zoledronico Sigillata (vedere anche paragrafo 4.4):

<b>Clearance della creatinina basale (ml/min)</b>	<b>Dosaggio di Acido Zoledronico Sigillata raccomandato*</b>
$> 60$	$4,0$ mg di acido zoledronico
$50-60$	$3,5$ mg* di acido zoledronico
$40-49$	$3,3$ mg* di acido zoledronico
$30-39$	$3,0$ mg* di acido zoledronico

\*Le dosi sono state calcolate assumendo una AUC target di  $0,66$  (mg·hr/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 Sigillata ed, in caso di peggioramento della funzionalità

renale, il trattamento deve essere evitato. 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  $< 124$   $\mu$ mol/l), un aumento di 0,5 mg/dl o 44  $\mu$ mol/l;
- Per i pazienti con valori basali di creatinina sierica anormali ( $> 1,4$  mg/dl o  $> 124$   $\mu$ mol/l), un aumento di 1,0 mg/dl o 88  $\mu$ mol/l.

Negli studi clinici, il trattamento con Acido Zoledronico Sigillata 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 Sigillata deve essere ripristinato con lo stesso dosaggio utilizzato prima dell'interruzione del trattamento.

### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Acido Zoledronico in pazienti pediatrici da 1 a 17 anni di età non sono state determinate.

I dati attualmente disponibili sono descritti nel paragrafo 5.1 ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

### Modo di somministrazione

Uso endovenoso

Acido Zoledronico Sigillata 4mg/5ml concentrato per soluzione per infusione, ulteriormente diluito in 100 ml (vedere paragrafo 6.6), deve essere somministrato in una singola infusione endovenosa in non meno di 15 minuti.

In pazienti con lieve o moderata insufficienza renale sono raccomandate dosi ridotte di acido zoledronico (vedere paragrafo "Posologia" sopra il paragrafo 4.4)

### Istruzioni per la preparazione di Acido Zoledronico Sigillata a dosaggi ridotti

Prelevare a seconda della necessità un appropriato volume di concentrato, come segue :

4,4 ml per la dose 3,5 mg

4,1 ml per la dose 3,3 mg

3,8 ml per la dose 3,0 mg

La quantità prelevata di soluzione ricostituita deve essere ulteriormente diluita in 100 ml di soluzione sterile salina allo 0,9% p/v o di soluzione glucosata al 5% p/v. La dose deve essere somministrata in una singola infusione endovenosa della durata non inferiore a 15 minuti.

Acido Zoledronico Sigillata 4mg/5ml concentrato per soluzione per infusione 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 soluzione endovenosa singola in una linea di infusione separata.

I pazienti devono essere mantenuti in un buono stato di idratazione prima e dopo la somministrazione di Acido Zoledronico Sigillata.

### 4.3 Controindicazioni

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

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

#### Generale

Prima della somministrazione di Acido Zoledronico Sigillata, 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 Sigillata, è necessario monitorare attentamente i normali parametri metabolici correlati all'ipercalcemia, quali i livelli sierici di calcio, fosfato e magnesio. Se si verificano ipocalcemia, ipofosfemia o ipomagnesemia, può rendersi necessaria una terapia integrativa di breve durata. I pazienti con ipercalcemia non trattata presentano generalmente un certo grado di compromissione della funzionalità renale, pertanto deve essere considerato un attento monitoraggio della funzionalità renale.

Altri prodotti contenenti acido zoledronico come principio attivo sono adatti per il trattamento dell'osteoporosi e della malattia ossea di Paget. I pazienti in trattamento con Acido Zoledronico Sigillata non devono essere trattati contemporaneamente con questi prodotti o con altri bisfosfonati, poiché gli effetti combinati di questi agenti sono sconosciuti.

#### Insufficienza renale

I pazienti con TIH che presentano segni di compromissione della funzionalità renale devono essere valutati in modo appropriato, considerando se i potenziali benefici del trattamento con Acido Zoledronico Sigillata 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.

Acido Zoledronico, usato come indicato nei paragrafi 4.1 e 4.2, 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 pre-esistente disfunzione 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 somministrazione di 4 mg di Acido Zoledronico 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 Acido Zoledronico viene somministrato a lungo termine e al dosaggio raccomandato per la prevenzione di eventi correlati all'apparato scheletrico, sebbene tali casi siano meno frequenti.

Prima della somministrazione di ciascuna dose di Acido Zoledronico Sigillata devono essere valutati i livelli sierici di creatinina del paziente. Si raccomanda di iniziare il trattamento con Acido

Zoledronico a dosaggi ridotti nei pazienti con metastasi ossee che presentano compromissione della funzionalità renale da lieve a moderata. Nei pazienti che mostrano durante il trattamento segni di alterazione renale, il trattamento con Acido Zoledronico Sigillata dovrebbe essere sospeso. Acido Zoledronico Sigillata dovrebbe essere ripristinato solo quando il valore della creatinina sierica ritorna entro il 10% del valore basale. Acido Zoledronico Sigillata deve essere ripreso alla stessa dose di quella data 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 insufficienza 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 insufficienza renale basale (clearance della creatinina  $< 30$   $\text{ml/min}$ ), l'uso di Acido Zoledronico Sigillata non è raccomandato in pazienti con insufficienza 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 mascella

L'osteonecrosi della mascella è stata riportata in pazienti, soprattutto in quelli con cancro, in trattamento con medicinali che inibiscono il riassorbimento dell'osso, incluso Acido Zoledronico. Molti di questi pazienti erano trattati anche con chemioterapia e corticosteroidi. La maggioranza delle segnalazioni è stata associata a procedure di chirurgia dentale come estrazione dentaria. Molti hanno presentato segni di infezione locale inclusa osteomielite.

Prima di iniziare il trattamento con i bisfosfonati in pazienti con concomitanti fattori di rischio (come cancro, chemioterapia, corticosteroidi, scarsa igiene orale) sarebbe opportuno prendere in considerazione la necessità di un esame odontoiatrico con le appropriate procedure dentistiche preventive.

Durante il trattamento, questi pazienti devono, se possibile, evitare procedure dentarie invasive. Nei pazienti che hanno sviluppato osteonecrosi della 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 mascella. Il giudizio clinico del medico guiderà la necessità di trattamento di ciascun paziente, sulla base del rischio/beneficio individuale.

### 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 come indicato nei paragrafi 4.1 e 4.2. 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 a sopra la linea sovracondiloidea. Queste fratture si verificano spontaneamente o dopo un trauma minimo e alcuni pazienti manifestano dolore alla coscia o all'inguine, spesso associato con reperti di diagnostica per immagini a evidenze radiografiche di fratture da stress, settimane o mesi prima del verificarsi di una frattura femorale completa. Le fratture sono spesso bilaterali; pertanto nei pazienti trattati con bisfosfonati che hanno subito una frattura della diafisi femorale deve essere esaminato il femore controlaterale. E' stata riportata anche una limitata guarigione di queste fratture. Nei pazienti con sospetta frattura atipica femorale si deve prendere in considerazione l'interruzione della terapia con bisfosfonati in attesa di una valutazione del paziente basata sul rapporto beneficio rischio individuale.

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

#### Acido Zoledronico Sigillata contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose cioè è essenzialmente "sodium-free"

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

Negli studi clinici, Acido Zoledronico, come indicato nei paragrafi 4.1 e 4.2, è stato somministrato in concomitanza a farmaci antitumorali, diuretici, antibiotici e analgesici comunemente usati, senza che fossero osservate interazioni clinicamente significative. *In vitro* l'acido zoledronico ha dimostrato di non legarsi in maniera apprezzabile alle proteine plasmatiche e non inibisce gli enzimi del citocromo P450 (vedere paragrafo 5.2) ma non sono stati effettuati studi clinici specifici di interazione con altri farmaci.

Si consiglia particolare cautela nel caso in cui i bisfosfonati sono somministrati con aminoglicosidi poiché entrambi i farmaci possono avere un effetto additivo che dà luogo ad una diminuzione della calcemia per periodi più prolungati di quanto richiesto.

Si raccomanda cautela quando Acido Zoledronico Sigillata viene somministrato con altri farmaci potenzialmente nefrotossici. Prestare attenzione anche all'eventuale comparsa di ipomagnesemia durante il trattamento.

Nei pazienti con mieloma multiplo, il rischio di disfunzioni renali può essere aumentato quando Acido Zoledronico Sigillata è usato in combinazione con talidomide.

Sono state ricevute segnalazioni di osteonecrosi della mascella in pazienti trattati con Acido Zoledronico (come indicato nei paragrafi 4.1 e 4.2) e contemporaneamente con medicinali anti-angiogenici.

### **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 su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Acido Zoledronico Sigillata non deve essere usato durante la gravidanza.

#### Allattamento

Non è noto se l'acido zoledronico è escreto nel latte materno. Acido Zoledronico Sigillata è controindicato nelle donne che allattano (vedere paragrafo 4.3).

#### Fertilità

L'acido zoledronico è stato valutato nei ratti per potenziali effetti avversi sulla fertilità dei genitori e della generazione F1. Ciò ha avuto come conseguenza accentuati effetti farmacologici considerati correlati all'inibizione della metabolizzazione del calcio scheletrico da parte del composto, risultanti in ipocalcemia durante il parto, un effetto di classe dei bisfosfonati, distocia e conclusione anticipata dello studio. Questi risultati non consentono quindi di determinare un effetto definitivo di Acido Zoledronico sulla fertilità negli esseri umani.

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

Reazioni avverse, come vertigini e sonnolenza, possono alterare la capacità di guidare veicoli o utilizzare macchinari, quindi deve essere prestata cautela nell'uso di Acido Zoledronico Sigillata associato alla guida e all'utilizzo di macchinari.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

Entro tre giorni dalla somministrazione di Acido Zoledronico, utilizzato come indicato nei paragrafi 4.1 e 4.2, è stata comunemente riportata una reazione di fase acuta con sintomi quali dolore alle ossa, febbre, affaticamento, artralgia, mialgia e brividi; questi sintomi generalmente si risolvono entro pochi giorni (si veda la descrizione delle reazioni avverse selezionate).

Di seguito sono riportati i rischi importanti identificati con Acido Zoledronico nelle indicazioni approvate:

compromissione della funzionalità renale, osteonecrosi della mascella, reazione di fase acuta, ipocalcemia, eventi avversi oculari, fibrillazione atriale, anafilassi. Le frequenze per ciascuno di questi rischi identificati sono mostrate in Tabella 1.

#### Elenco tabulato delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse, elencate nella Tabella 1, sono state tratte da studi clinici e dall'esperienza post-marketing in seguito al trattamento prevalentemente cronico con 4 mg di acido zoledronico:

#### **Tabella 1**

Gli effetti indesiderati sono classificati in ordine di frequenza decrescente utilizzando i seguenti parametri convenzionali: 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	Anemia
Non comune	Trombocitopenia, leucopenia
Raro	Pancitopenia
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	
Non comune	Reazioni di ipersensibilità
Raro	Edema angioneurotico
<b>Disturbi psichiatrici</b>	
Non comune	Ansia, disturbo del sonno
Raro	Confusione
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
Comune	Cefalea
Non comune	Capogiri, parestesia, alterazione del gusto, ipoestesia, iperestesia, tremori, sonnolenza
<b>Patologie dell'occhio</b>	
Comune	Congiuntivite
Non comune	Visione confusa, sclerite e infiammazione orbitale
Molto raro	Uveite, episclerite
<b>Patologie cardiache</b>	
Non comune	Ipertensione, ipotensione, fibrillazione atriale, ipotensione che porta a sincope o collasso circolatorio
Raro	Bradycardia
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	
Non comune	Dispnea, tosse, broncocostrizione
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
Comune	Nausea, vomito, anoressia
Non comune	Diarrea, stipsi, dolori addominali, dispepsia, stomatite, secchezza delle fauci
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
Non comune	Prurito, rash (compreso rash eritematoso e maculare), aumento della sudorazione
<b>Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo</b>	
Comune	Dolori alle ossa, mialgia, artralgia, dolore diffuso
Non comune	Crampi muscolari, osteonecrosi della mascella *
<b>Patologie renali e urinarie</b>	
Comune	Compromissione della funzionalità renale
Non comune	Insufficienza renale acuta, ematuria, proteinuria
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	
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 anafilattica / shock, orticaria
<b>Esami diagnostici</b>	
Molto comune	Ipofosfatemia



Comune	Aumento della creatininemia e dell'azotemia, ipocalcemia
Non comune	Ipomagnesemia, ipocaliemia
Raro	Ipercaliemia, ipernatriemia
* Sulla base di studi clinici con attribuzione di eventuali casi di osteonecrosi della mascella. Dal momento che queste segnalazioni sono soggette a fattori confondenti, non è possibile stabilire in modo sicuro una relazione causale con l'esposizione al medicinale	

### Descrizione delle reazioni avverse selezionate

#### Compromissione della funzionalità renale

L'Acido Zoledronico, utilizzato come indicato nei paragrafi 4.1 e 4.2, è stato associato a casi di disfunzione renale. In un'analisi aggregata dei dati sulla sicurezza provenienti da studi di registrazione di acido zoledronico per la prevenzione di eventi correlati all'apparato scheletrico in pazienti con tumori avanzati che interessano l'osso, la frequenza di eventi avversi di compromissione della funzionalità renale ritenuti connessi ad acido zoledronico (reazioni avverse) è la seguente: mieloma multiplo (3,2%), cancro della prostata (3,1%), cancro al seno (4,3%), del polmone e altri tumori solidi (3,2%). Fattori che possono aumentare il potenziale per la compromissione della funzionalità renale comprendono disidratazione, una pre-esistente disfunzione renale, cicli multipli di acido zoledronico o di altri bisfosfonati, così come l'uso concomitante di medicinali nefrotossici o usando un tempo di infusione inferiore a quello attualmente raccomandato. 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 (vedere paragrafo 4.4).

#### Osteonecrosi della mascella

Sono stati riportati casi di osteonecrosi (soprattutto della mascella), principalmente in pazienti con cancro trattati con medicinali che inibiscono il riassorbimento osseo, come Acido Zoledronico. Molti di questi pazienti hanno avuto evidenze di infezione localizzata, inclusa osteomielite, e la maggioranza delle segnalazioni riguarda pazienti con cancro sottoposti ad estrazioni dentarie o ad altre chirurgie dentali. L'osteonecrosi della mascella ha diversi fattori di rischio documentati che comprendono la diagnosi di cancro, le terapie concomitanti (come chemioterapia, radioterapia, corticosteroidi) e le malattie concomitanti (come anemia, coagulopatie, infezione, malattia al cavo orale già in essere). Anche se non è stata stabilita una causalità, è consigliabile evitare la chirurgia dentale poiché la guarigione può richiedere tempi più lunghi (vedere paragrafo 4.4).

#### Fibrillazione atriale

In uno studio della durata di 3 anni randomizzato, in doppio cieco, controllato che valutava l'efficacia e la sicurezza dell'acido zoledronico 5 mg una volta l'anno rispetto al placebo nel trattamento dell'osteoporosi postmenopausale (PMO), l'incidenza complessiva della fibrillazione atriale era pari al 2,5% (96 su 3.862) e all'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 nei pazienti in trattamento con acido zoledronico 5 mg e placebo 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, compresi quelli con Acido Zoledronico 4 mg ogni 3-4 settimane in pazienti oncologici. Il meccanismo dietro l'aumentata incidenza di fibrillazione atriale in questo singolo studio clinico è sconosciuto.

### Reazione di fase acuta

Questa reazione avversa al farmaco consiste in una costellazione di sintomi che includono febbre, mialgia, mal di testa, dolore agli arti, nausea, vomito, diarrea e artralgia. Il periodo di insorgenza è  $\leq$  a 3 giorni dopo l'infusione di Acido Zoledronico (usato come indicato nei paragrafi 4.1 e 4.2), e la reazione è indicata anche usando i termini "simil-influenzale" o sintomi "post-dose".

### Fratture atipiche del femore

Sono state riportate le seguenti reazioni durante l'esperienza post-marketing (frequenza rara): fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore (reazione avversa alla classe dei bisfosfonati).

## **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 della funzionalità 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: Farmaci per il trattamento delle ossa, bisfosfonati

codice ATC: M05 BA 08.

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 nell'animale 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 proapoptosica dirette su cellule tumorali, effetto sinergico citostatico 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 verso placebo, 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. 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 –rapporto 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 2.

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 significativamente il tempo mediano alla comparsa del primo SRE di > 2 mesi e ha ridotto il rapporto 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
(p - value)	0,028		0,052		0,119	
Tempo mediano al SRE (giorni)	488	321	NR	NR	NR	640
p - value	0,009		0,020		0,055	
Rapporto di morbilità scheletrica	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
p - value	0,005		0,023		0,060	
Riduzione del rischio dell'insorgenza di eventi multipli **(%)	36	-	NA	NA	NA	NA
p - value	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 applicabile

	Qualsiasi SRE (+TIH)		Fratture*		Radioterapia all'osso	
	Acido Zoledronico 4 mg	Placebo	Acido Zoledronico 4 mg	Placebo	Acido Zoledronico 4 mg	Placebo
N	257	250	257	250	257	250
Percentuale di pazienti con SRE (%)	39	48	16	22	29	34
p - value	0,039		0,064		0,173	
Tempo mediano al SRE (giorni)	236	155	NR	NR	424	307
p - value	0,009		0,020		0,079	
Rapporto di morbilità scheletrica	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
p - value	0,012		0,066		0,099	
Riduzione del rischio dell'insorgenza di eventi multipli ** (%)	30,7	-	NA	NA	NA	NA
p - value	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 applicabile

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 4.

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

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

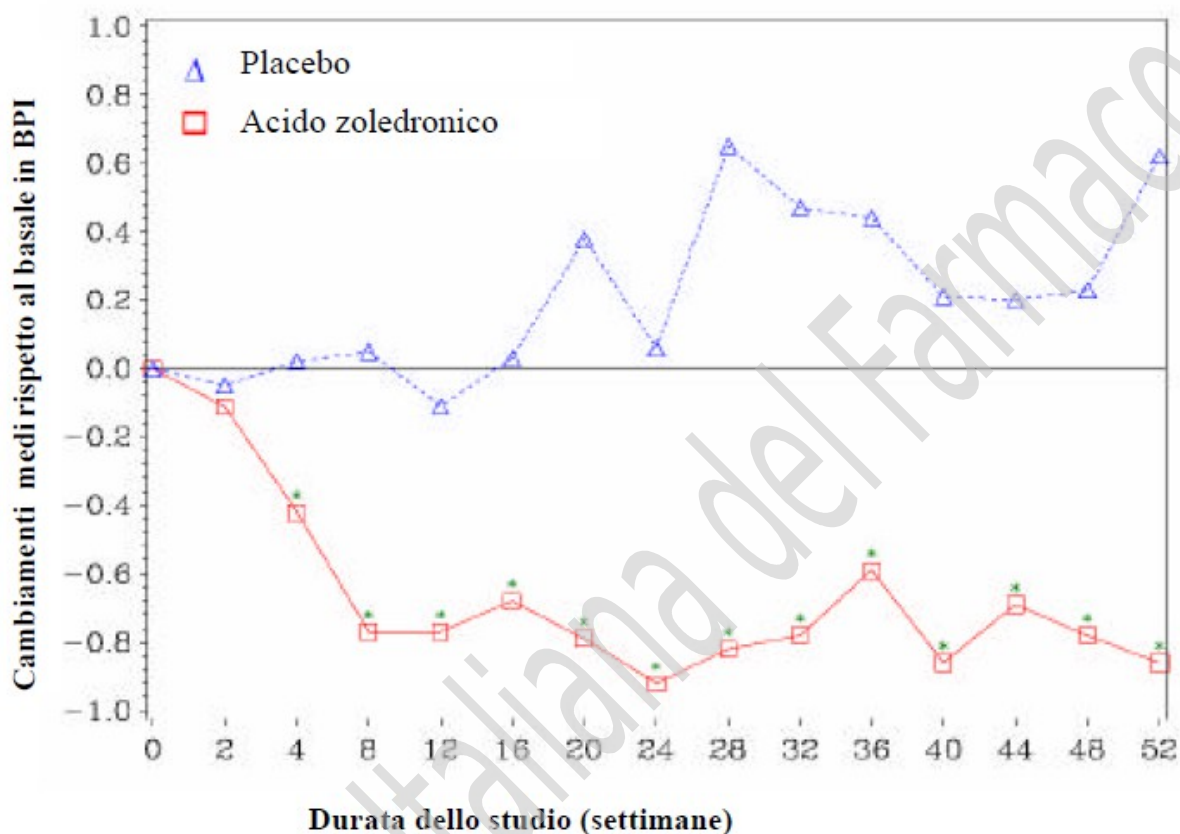
Acido Zoledronico 4 mg è stato anche studiato in 228 pazienti con documentate metastasi ossee da carcinoma della mammella in uno studio in doppio cieco, randomizzato controllato verso placebo per valutare l'effetto di Acido Zoledronico 4 mg sul rapporto di morbidity scheletrica (SRE), calcolato come 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 Acido Zoledronico 4 mg o placebo ogni quattro settimane per un anno. Le pazienti erano state uniformemente distribuite nei gruppi di trattamento Acido Zoledronico e placebo.

Il rapporto di SRE (eventi/persona anno) è stato 0,628 per 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 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 antalgica.

**Figura 1: Cambiamenti medi dei valori 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)**



#### 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 dose finding 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 alla dose di 90 mg, i risultati di due studi clinici multicentrici "pivotal", in pazienti con TIH, sono stati aggregati per un'analisi pre-definita. Acido Zoledronico alla dose di 8 mg, ha dimostrato una normalizzazione più veloce della concentrazione di calcio sierico al giorno 4 e, alla dose di 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 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 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 (dosi da 4 mg, 8 mg di Acido Zoledronico o 90 mg di pamidronato) sono stati ulteriormente trattati con Acido Zoledronico 8 mg. La risposta al trattamento in questi pazienti è stata circa del 52%. Poichè questi pazienti sono stati ulteriormente trattati solo con una dose da 8 mg, non è disponibile alcun dato che permetta il confronto con la dose da 4 mg di Acido Zoledronico.

Negli studi clinici condotti in pazienti con ipercalcemia neoplastica (TTH), 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 pediatriche da 1 a 17 anni di età

Gli effetti dell'infusione endovenosa di acido zoledronico nel trattamento di pazienti pediatriche (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 di 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) 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.

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 in Tabella 6. La seguente classificazione convenzionale è utilizzata: 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 pediatriche con osteogenesi imperfetta grave<sup>1</sup>

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

<sup>1</sup>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 di Acido Zoledronico, come indicato nei paragrafi 4.1 e 4.2 (vedere paragrafo 4.8).

Nei pazienti pediatriche 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 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 endovenosa 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, che sono risultati essere indipendenti dal dosaggio.

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, ad andamento bifasico, del farmaco dalla circolazione sistemica, 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 dell'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  $39 \pm 16\%$  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 è di  $5,04 \pm 2,5$  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 verso tempo).

Come con altri bisfosfonati, la variabilità tra pazienti dei parametri farmacocinetici per 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 sull'animale 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.

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  $84 \pm 29$  ml/min (range da 22 a 143 ml/min) nei 64 pazienti studiati affetti da cancro. Analisi sulla popolazione hanno mostrato che per un paziente con clearance della creatinina di 20 ml/min (grave compromissione della funzionalità renale), o 50 ml/min (moderata compromissione della funzionalità 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).

L'acido zoledronico non ha mostrato affinità per i componenti cellulari del sangue e il legame alle proteine plasmatiche è basso (circa il 56%) ed è indipendente dalla sua concentrazione.

### Categorie particolari di pazienti

### 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 nell'animale 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 lungo termine di gruppi di dosi comprese nella dose terapeutica massima utilizzata nell'uomo per l'acido zoledronico, hanno prodotto effetti tossici in altri organi compresi il tratto gastrointestinale, fegato, milza e polmoni, nonché nei siti di iniezione.

### Tossicità riproduttiva

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.

### Mutagenicità e potenziale cancerogeno

Nei test di mutagenesi e di carcinogenesi condotti, l'acido zoledronico si è dimostrato privo di effetti mutageni o di potenziale cancerogeno.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Mannitolo

Sodio citrato  
Acqua per preparazioni iniettabili

## 6.2 Incompatibilità

Al fine di evitare potenziali incompatibilità, Acido Zoledronico Sigillata 4mg/5 ml concentrato per soluzione per infusione deve essere diluito con una soluzione salina allo 0,9% p/v o con una soluzione glucosata al 5% p/v.

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 soluzione endovenosa singola in una linea di infusione separata.

## 6.3 Periodo di validità

30 mesi

Dopo diluizione: la stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 24 ore a 2°C – 8°C e a 25°C dopo diluizione in 100 ml di soluzione di cloruro di sodio 0.9% p/v o in 100 ml di soluzione glucosata 5% p/v.

Da un punto di vista microbiologico, la soluzione per infusione deve essere immediatamente utilizzata dopo la diluizione. Se non utilizzata immediatamente, i tempi di conservazione e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non devono superare le 24 ore a 2°C – 8°C.

Se refrigerata, deve essere consentito alla soluzione di raggiungere la temperatura ambiente prima della somministrazione.

## 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione di conservazione

Per le condizioni di conservazione di Acido Zoledronico Sigillata dopo la diluizione vedere paragrafo 6.3

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

5 ml di concentrato in flaconcino di plastica trasparente, polimero olefinico incolore chiuso da un tappo di gomma bromobutilica rivestito di fluoropolimero e capsula di chiusura di alluminio con componente di plastica a strappo.

Acido Zoledronico Sigillata 4 mg/5 ml concentrato per soluzione per infusione è disponibile in confezioni contenenti rispettivamente 1, 4 o 10 flaconcini.

Non tutte le confezioni possono essere commercializzate.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Prima della somministrazione, 5 ml di concentrato da un flaconcino o il volume del concentrato prelevato come richiesto devono essere diluiti ulteriormente in 100 ml di soluzione per infusione priva di calcio (soluzione di cloruro di sodio 0.9% p/v o soluzione glucosata 5% p/v).

Ulteriori informazioni sulla manipolazione di Acido Zoledronico Sigillata, comprese le indicazioni per la preparazione di dosi ridotte, sono fornite nel paragrafo 4.2.

Tecniche asettiche devono essere eseguite durante la preparazione dell'infuso. Solo monouso

Deve essere usata solo una soluzione trasparente, priva di particelle e di alterazione del colore.

Gli operatori sanitari sono invitati a non disperdere Acido Zoledronico Sigillata inutilizzato attraverso il sistema delle acque reflue domestiche.

Qualsiasi medicinale inutilizzato o materiale di spreco deve essere smaltito in accordo alle disposizioni locali.

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

Sigillata Limited

Suite 23, Park Royal House, 23 Park Royal Rd, London, NW19 7JH

Regno Unito

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

AIC n. 041065018 – 4mg/ml concentrato per soluzione per infusione 1 flaconcino plastica

AIC n. 041065020– 4mg/ml concentrato per soluzione per infusione 4 flaconcini plastica

AIC n. 041065032 – 4mg/ml concentrato per soluzione per infusione 10 flaconcini plastica

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

Ottobre 2012

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