

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Acido zoledronico Mylan 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 (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

Soluzione, limpida e incolore

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

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

4.2. Posologia e modo di somministrazione

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

Posologia

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

Adulti e persone anziane

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

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

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

Trattamento della TIH

Adulti e persone anziane

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

Compromissione renale

TIH:

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

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

Prima di iniziare il trattamento con Acido zoledronico Mylan 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. Acido zoledronico Mylan non è raccomandato per pazienti che presentano prima dell'inizio della terapia una grave compromissione renale, definita per questa popolazione come CLCr $< 30 \text{ ml/min}$. Negli studi clinici con acido zoledronico sono stati esclusi i pazienti con valori di creatinina sierica $> 265 \mu\text{mol/l}$ o $> 3,0 \text{ mg/dl}$.

Nei pazienti con metastasi ossee che presentano compromissione renale da lieve a moderata, definita per questa popolazione come CLCr $30\text{-}60 \text{ ml/min}$, si raccomanda la seguente dose di Acido zoledronico Mylan (vedere anche paragrafo 4.4):

Clearance della creatinina basale (ml/min)	Dosaggio di Acido zoledronico Mylan raccomandato *
> 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 $0,66 \text{ (mg}\cdot\text{hr/l)}$ (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 Mylan ed, 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 ($< 1,4 \text{ mg/dl}$ o $< 124 \mu\text{mol/l}$), un aumento di $0,5 \text{ mg/dl}$ o di $44 \mu\text{mol/l}$;
- Per i pazienti con valori basali di creatinina sierica anormali ($> 1,4 \text{ mg/dl}$ o $> 124 \mu\text{mol/l}$), un aumento di $1,0 \text{ mg/dl}$ o di $88 \mu\text{mol/l}$.

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

Popolazione pediatrica

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

Modo di somministrazione

Uso endovenoso.

Acido zoledronico Mylan 4 mg/5 ml concentrato per soluzione per infusione, 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 è raccomandata una riduzione della dose di acido zoledronico (vedere paragrafo “Posologia” sopra e paragrafo 4.4).

Istruzioni per la preparazione di Acido zoledronico Mylan 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

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

Il concentrato di Acido zoledronico Mylan 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 Mylan.

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 Mylan 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 Mylan, 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 ipomagnesemia, 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 contiene lo stesso principio attivo che si trova nei medicinali indicati per il trattamento dell'osteoporosi e il trattamento della malattia ossea di Paget. I pazienti in trattamento con Acido zoledronico Mylan non devono essere contemporaneamente trattati con tali medicinali o qualsiasi altro bisfosfonato, dal momento che l'effetto combinato di questi agenti è sconosciuto.

Insufficienza renale

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

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

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

Prima della somministrazione di ciascuna dose di Acido zoledronico Mylan 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 renale da lieve a moderata. Nei pazienti che mostrano durante il trattamento segni di alterazione renale, il trattamento con Acido zoledronico Mylan deve essere sospeso. Acido zoledronico Mylan deve essere ripristinato solo quando il valore della creatinina sierica ritorna entro il 10% del valore basale. Il trattamento con Acido zoledronico Mylan deve essere ripristinato con la stessa dose utilizzata prima dell'interruzione del trattamento.

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

Insufficienza epatica

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

Osteonecrosi

Osteonecrosi della mandibola/mascella

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

L'inizio del trattamento o di un nuovo ciclo di trattamento deve essere rimandato in pazienti con lesioni aperte non rimarginate dei tessuti molli del cavo orale, eccetto nelle situazioni di emergenza medica. Prima di iniziare il trattamento con bisfosfonati in pazienti con fattori di rischio concomitanti, si raccomanda un esame odontoiatrico con le appropriate procedure odontoiatriche preventive ed una valutazione del beneficio-rischio individuale.

Durante la valutazione del rischio individuale di sviluppare ONJ devono essere considerati i seguenti fattori di rischio:

- potenza del bisfosfonato (il rischio più alto per prodotti con maggiore potenza), via di somministrazione (rischio più alto per somministrazioni parenterali) e dose cumulativa di bisfosfonato.
- cancro, co-morbidità (es.: anemia, coagulopatie, infezione), fumo.
- terapie concomitanti: chemioterapia, inibitori dell'angiogenesi (vedere paragrafo 4.5), radioterapia al collo e alla testa, corticosteroidi.

- anamnesi di patologie dentali, scarsa igiene orale, malattia parodontale, procedure dentistiche invasive (es. estrazioni dentali) e protesi con scarsa aderenza

Tutti i pazienti devono essere incoraggiati a mantenere una buona igiene orale, a sottoporsi a controlli dentari di routine e a segnalare immediatamente qualsiasi sintomo orale come mobilità dentale, dolore, gonfiore o mancata rimarginazione di piaghe, oppure secrezione durante il trattamento con Acido zoledronico Mylan.

Nel corso del trattamento, procedure dentarie invasive devono essere eseguite solo dopo un'attenta considerazione ed evitate in stretta prossimità della somministrazione di acido zoledronico. Nei pazienti che hanno sviluppato ONJ 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 ONJ.

Il programma di gestione dei pazienti che sviluppano osteonecrosi della mandibola/mascella deve essere stabilito in stretta collaborazione tra il medico curante e un dentista o un chirurgo del cavo orale competente in osteonecrosi della mandibola/mascella. Si deve prendere in considerazione l'interruzione temporanea del trattamento con acido zoledronico fino a quando la condizione si risolve e i fattori di rischio concomitanti sono mitigati ove possibile.

Osteonecrosi di altri siti anatomici

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

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

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 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 a evidenze diagnostiche per immagini di fratture da stress, settimane o mesi prima del verificarsi di una frattura femorale completa. Le fratture sono spesso bilaterali; pertanto nei pazienti trattati con bisfosfonati che hanno subito una frattura della diafisi femorale deve essere esaminato il femore controlaterale. E' stata riportata anche una limitata guarigione di queste fratture. Nei pazienti con sospetta frattura atipica femorale si deve prendere in considerazione l'interruzione della terapia con bisfosfonati in attesa di una valutazione del paziente basata sul rapporto beneficio rischio individuale.

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

Ipocalcemia

Sono stati riportati casi di ipocalcemia in pazienti trattati con Acido zoledronico Mylan. Sono stati riportati aritmie cardiache ed eventi avversi neurologici (comprendenti convulsioni, ipoestesia e tetania) secondari a casi di ipocalcemia grave. Sono stati riportati casi di ipocalcemia grave che hanno richiesto ospedalizzazione. In alcune circostanze, l'ipocalcemia può essere pericolosa per la vita (vedere paragrafo 4.8). Si consiglia particolare cautela nel caso in cui acido zoledronico è somministrato con medicinali noti per causare ipocalcemia, in quanto possono avere un effetto sinergico con conseguente grave ipocalcemia (vedere paragrafo 4.5). Prima di iniziare la terapia con acido zoledronico deve essere misurato il calcio sierico e deve essere trattata l'ipocalcemia. I pazienti devono ricevere un'adeguata integrazione di calcio e vitamina D.

Acido zoledronico Mylan contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per flaconcino, cioè è essenzialmente "privo di sodio".

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Negli studi clinici l'acido zoledronico è stato somministrato in concomitanza a farmaci antitumorali comunemente usati, diuretici, antibiotici e analgesici, senza che fossero osservate interazioni clinicamente significative. *In vitro* l'acido zoledronico ha dimostrato di non legarsi 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 medicinali.

Si consiglia particolare cautela nel caso in cui i bisfosfonati sono 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 Acido zoledronico Mylan viene somministrato con altri medicinali 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 Mylan è usato in combinazione con la talidomide.

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

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati provenienti dall'uso di acido zoledronico in donne in gravidanza. Gli studi sulla riproduzione effettuati con acido zoledronico su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Acido zoledronico Mylan non deve essere usato durante la gravidanza. Le donne in età fertile devono essere avvertite di evitare una gravidanza.

Allattamento

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

Fertilità

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

motivo tali risultati hanno precluso la determinazione definitiva degli effetti dell'acido zoledronico sulla fertilità nell'uomo.

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

Reazioni avverse, come vertigini e sonnolenza, possono avere un'influenza sull'abilità 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 Mylan.

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, rigidità e artrite con conseguente gonfiore articolare; questi sintomi si sono risolti generalmente entro alcuni giorni (vedere la descrizione degli eventi avversi selezionati).

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

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

Tabella delle reazioni avverse

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

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: Non comune: Raro:	Anemia Trombocitopenia, leucopenia Pancitopenia
<i>Disturbi del sistema immunitario</i> Non comune: Raro:	Reazioni di ipersensibilità Edema angioneurotico
<i>Disturbi psichiatrici</i> Non comune: Raro:	Ansia, disturbo del sonno Confusione
<i>Patologie del sistema nervoso</i> Comune: Non comune: Molto raro:	Mal di testa Vertigini, parestesia, disgeusia, ipoestesia, iperestesia, tremore, sonnolenza Convulsioni, ipoestesia e tetania (secondari a ipocalcemia)
<i>Patologie dell'occhio</i> Comune: Non comune: Raro: Molto raro:	Congiuntivite Visione confusa, sclerite ed infiammazione dell'orbita Uveite Episclerite

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

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Compromissione della funzione renale

L'acido zoledronico è stato associato con segnalazioni di disfunzione renale. In un'analisi sui dati accorpate di sicurezza provenienti dagli studi registrativi di acido zoledronico nella prevenzione di eventi correlati all'apparato scheletrico in pazienti affetti da tumori maligni allo stato avanzato che interessano l'osso, la frequenza degli eventi avversi di compromissione renale sospettati di essere correlati all'uso di acido zoledronico (reazioni avverse) era la seguente: mieloma multiplo (3,2%), cancro prostatico (3,1%), cancro mammario (4,3%), tumore al polmone ed altri tumori solidi (3,2%). I fattori che possono aumentare la possibilità di un peggioramento della funzione renale includono

disidratazione, compromissione renale preesistente, cicli multipli di acido zoledronico o di altri bisfosfonati, così come l'uso concomitante di medicinali nefrotossici o di un tempo di infusione più breve di quello generalmente raccomandato. Deterioramento renale, progressione verso l'insufficienza renale e dialisi sono stati riportati in pazienti dopo la dose iniziale o una singola dose di 4 mg di acido zoledronico (vedere paragrafo 4.4).

Osteonecrosi della mandibola/mascella

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

Fibrillazione atriale

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

Reazione di fase acuta

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

Fratture di femore atipiche

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

Reazioni avverse (ADRs) correlate a ipocalcemia

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9. Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Medicinali per il trattamento delle patologie dell'osso, bisfosfonati, codice ATC: M05BA08.

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 potrebbero 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 medicinali 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, 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 con metastasi ossee. 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-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)

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

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

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

	<u>Qualsiasi SRE (+TIH)</u>		<u>Fratture*</u>		<u>Radioterapia all'osso</u>	
	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
Significatività (p - value)	0,198		0,653		0,037	
Tempo mediano al SRE (giorni)	376	356	NR	714	NR	NR
Significatività (p - value)	0,151		0,672		0,026	
Rapporto di morbilità scheletrica	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
Significatività (p - value)	0,084		0,614		0,015	
Riduzione del rischio dell'insorgenza di eventi multipli **(%)	16	-	NA	NA	NA	NA
Significatività (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

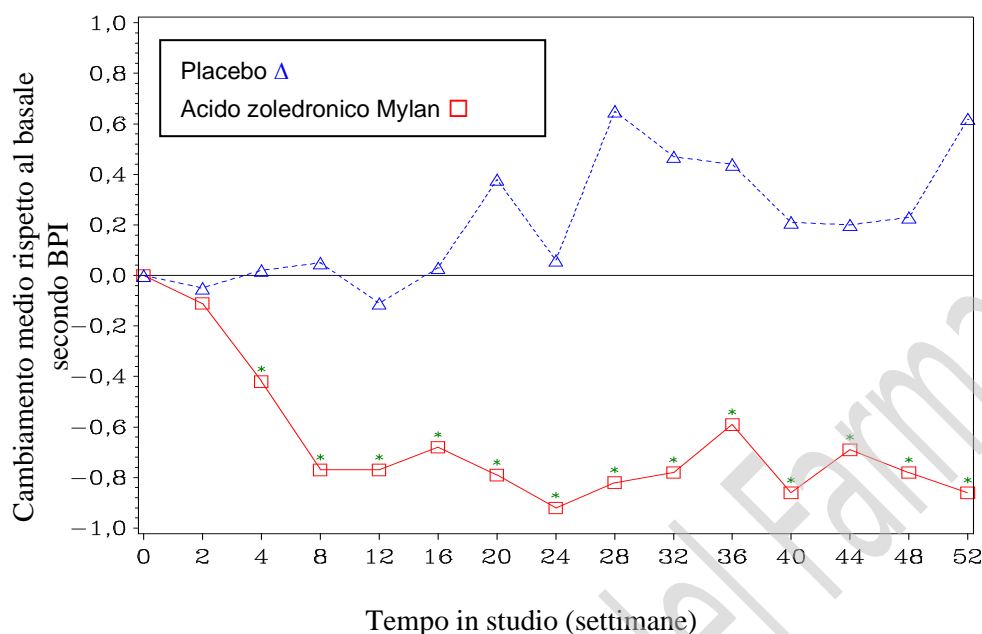
NA Non applicabile

L'acido zoledronico 4 mg è stato anche studiato in 228 pazienti con documentate metastasi ossee da carcinoma della mammella in uno studio in doppio cieco, randomizzato controllato verso placebo per valutare l'effetto di 4 mg di acido zoledronico sul rapporto di morbilità 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 4 mg di acido zoledronico o placebo ogni quattro settimane per un anno. Le pazienti erano state uniformemente distribuite nei gruppi di trattamento acido zoledronico e placebo.

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

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

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



Studio CZOL446EUS122/SWOG

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

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

Risultati di studi clinici nel trattamento della TIH

Studi clinici nell'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 4 mg di acido zoledronico in confronto a pamidronato alla dose di 90 mg, i risultati di due studi clinici multicentrici "pivotal", in pazienti con TIH, sono stati aggregati per un'analisi pre-definita. L'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 $\geq 2,9$ 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 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 8 mg di acido zoledronico. La risposta al trattamento in questi pazienti è stata circa del 52%. Poiché questi pazienti sono stati ulteriormente trattati solo con una dose da 8 mg, non è disponibile alcun dato che permetta il confronto con la dose da 4 mg di acido zoledronico.

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

L'endpoint primario dello studio era la variazione percentuale dal basale della densità minerale ossea (BMD) della colonna lombare dopo 12 mesi di trattamento. Gli effetti attesi del trattamento sulla BMD sono risultati simili, ma il disegno dello studio non era sufficientemente robusto per stabilire la non-inferiore efficacia dell'acido zoledronico. In particolare, non c'è stata chiara evidenza di efficacia sull'incidenza delle fratture o sul dolore. Eventi avversi con fratture di ossa lunghe delle estremità inferiori sono stati riportati, approssimativamente nel 24% (femore) e nel 14% (tibia) dei pazienti con osteogenesi imperfetta grave trattati con acido zoledronico, verso il 12% e il 5% dei pazienti trattati con pamidronato, indipendentemente dal tipo di malattia e dalla relazione di causalità, ma l'incidenza complessiva delle fratture è stata paragonabile tra i pazienti trattati con acido zoledronico e pamidronato: 43% (32/74) 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. 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 pediatriche 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: Comune:	Vomito, nausea Dolore addominale
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune:	Dolore alle estremità, artralgia, dolore muscoloscheletrico
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune: Comune:	Piressia, affaticamento Reazione di fase acuta, dolore
Esami diagnostici	Molto comune: Comune:	Ipocalcemia Ipfosfatemia

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 di Acido zoledronico Mylan (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 il medicinale di riferimento contenente acido zoledronico in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dell'ipercalemia neoplastica e la prevenzione di eventi correlati all'apparato scheletrico in pazienti affetti da tumori maligni allo stadio avanzato che interessano l'osso (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Gli studi di farmacocinetica dopo infusione 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, indipendentemente 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 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 ± 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 renale), o 50 ml/min (moderata compromissione renale), la corrispondente clearance prevista per l'acido zoledronico dovrebbe corrispondere 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 tasso medio di concentrazione plasmatica dello 0,59% in un intervallo da 30 ng/ml a 5000 ng/ml. Il legame alle proteine plasmatiche è basso, con la frazione libera che va dal 60% a 2 ng/ml al 77% a 2000 ng/ml di acido zoledronico.

Categorie particolari di pazienti

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, nonchè nei siti di iniezione.

Studi di tossicità sulla funzione 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.

Mutagenesi e carcinogenesi

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Sodio citrato
Sodio idrossido
Acido cloridrico
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2. Incompatibilità

Al fine di evitare potenziali incompatibilità, Acido zoledronico Mylan concentrato deve essere diluito con una soluzione salina sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) per infusione oppure 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.

Studi con sacche poliolefiniche (preriempite con soluzione salina sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) per infusione oppure con una soluzione glucosata al 5% p/v) non hanno mostrato incompatibilità con Acido zoledronico Mylan.

6.3. Periodo di validità

2 anni.

Dopo la diluizione: È stata dimostrata la stabilità chimico-fisica durante l'uso per 48 ore tra 2°C-8°C e a 25°C dopo la diluizione in 100 ml di soluzione salina sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) per iniezione oppure con una soluzione glucosata al 5% p/v (concentrazione minima: 3 g/100 ml; concentrazione massima: 4 mg/100 ml).

Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non usato immediatamente, i tempi di conservazione durante l'utilizzo e le condizioni prima dell'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non devono eccedere le 24 ore tra 2°C-8°C, a meno che la diluizione sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e validate. La soluzione refrigerata deve essere riportata a 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 da 15 ml di vetro tipo I incolore con tappo di gomma bromobutilica e capsula in alluminio con linguetta a strappo di plastica.

Ogni flaconcino contiene 5 ml di concentrato.

Confezioni contenenti 1, 4 o 10 flaconcini o confezione multipla contenente 4 (4 confezioni da 1) flaconcini.

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 salina sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) per infusione oppure con una soluzione glucosata al 5% p/v).

Informazioni aggiuntive sulla manipolazione di Acido zoledronico Mylan, 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. Solo per uso singolo.

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

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

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.A.S.
117 allée des parcs
69800 Saint Priest
Francia

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

EU/1/12/786/001-004

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 23.08.2012

Data del rinnovo più recente: 24.05.2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

HIKMA FARMACÊUTICA (PORTUGAL) S.A.
Estradra do Rio da M6, n°8
8-A e 8-B, Fervença
Terrugem SNT, 2705-906
Portogallo

MYLAN S.A.S
117 allée des Parcs
69800 SAINT-PRIEST
Francia

STERISCIENCE Sp. z o.o.
ul. Daniszewska 10
03-230 Varsavia
Polonia

Il foglio illustrativo stampato del prodotto medicinale deve dichiarare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio del lotto in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

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

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- Su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- Ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che venga introdotta una carta di promemoria per il paziente sull'osteonecrosi della mandibola/mascella (*Osteonecrosis of the jaw, ONJ*).

Agenzia Italiana del Farmaco