

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Acido Zoledronico Hospira 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 (concentrato sterile)

Soluzione limpida, incolore.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

-Trattamento di pazienti adulti con ipercalcemia neoplastica (TIH).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Acido Zoledronico Hospira deve essere prescritto e somministrato ai pazienti solo da operatori sanitari con esperienza nella somministrazione di bisfosfonati per via endovenosa. Ai pazienti trattati con acido zoledronico 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 anziani

La dose raccomandata nella prevenzione di eventi correlati all'apparato scheletrico in pazienti affetti da tumori maligni allo stadio avanzato che interessano l'osso è 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 anziani

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

Compromissione renale

TIH:

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

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

Prima di iniziare il trattamento con acido zoledronico nei pazienti con mieloma multiplo o con metastasi ossee da tumori solidi devono essere determinate la creatinina sierica e la clearance della creatinina (CLCr). La CLCr è calcolata dalla creatinina sierica mediante la formula di Cockcroft-Gault. L'acido zoledronico non è raccomandato per pazienti che presentano prima dell'inizio della terapia una grave compromissione 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 $\mu\text{mol/l}$ o $> 3,0$ mg/dl.

Nei pazienti con metastasi ossee che presentano compromissione renale da lieve a moderata prima dell'inizio della terapia, definita per questa popolazione come CLCr 30-60 ml/min, è raccomandata la seguente dose di acido zoledronico (vedere anche paragrafo 4.4):

Clearance della creatinina basale (ml/min)	Dose di acido zoledronico raccomandata*
> 60	4,0 mg 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•h/l) (CLCr=75 ml/min). Con la somministrazione della dose ridotta nei pazienti con compromissione renale si prevede di raggiungere un valore di AUC uguale a quello osservato in pazienti con clearance della creatinina di 75 ml/min.

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

-Per i pazienti con valori basali di creatinina sierica normali ($< 1,4$ mg/dl o 124 $\mu\text{mol/l}$), un aumento di $0,5$ mg/dl o di 44 $\mu\text{mol/l}$;

-Per i pazienti con valori basali di creatinina sierica anormali ($> 1,4$ mg/dl o > 124 $\mu\text{mol/l}$), un aumento di $1,0$ 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 deve essere ripristinato con la stessa dose precedente all'interruzione del trattamento.

Popolazione pediatrica

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

Modo di somministrazione

Uso endovenoso.

Acido Zoledronico Hospira 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 Hospira a dosi ridotte

Prelevare a seconda della necessità un appropriato volume del concentrato:

- 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 della soluzione per infusione deve essere diluita ulteriormente a 100 ml con soluzione iniettabile sterile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) oppure 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 Hospira 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 Hospira.

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Generale

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

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

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

Sono disponibili altri medicinali a base di acido zoledronico per la cura dell'osteoporosi e per il trattamento del morbo di Paget osseo. I pazienti in trattamento con Acido Zoledronico Hospira non devono essere contemporaneamente trattati con questi farmaci, né con qualsiasi altro bisfosfonato, dal momento che gli effetti combinati di questi agenti sono sconosciuti.

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

Insufficienza renale

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

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

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

Prima della somministrazione di ciascuna dose di acido zoledronico devono essere valutati i livelli sierici di creatinina del paziente. Si raccomanda di iniziare il trattamento con acido zoledronico a dosi ridotte nei pazienti con metastasi ossee che presentano compromissione renale da lieve a moderata. Nei pazienti che mostrano durante il trattamento segni di deterioramento renale, il trattamento con acido zoledronico deve essere sospeso. L'acido zoledronico deve essere ripristinato solo quando il valore della creatinina sierica ritorna entro il 10% del valore basale. Il trattamento con Acido Zoledronico Hospira 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 $\geq 400 \mu\text{mol/l}$ oppure $\geq 4,5 \text{ mg/dl}$ per i pazienti con TIH e $\geq 265 \mu\text{mol/l}$ o $\geq 3,0 \text{ mg/dl}$ per pazienti, rispettivamente, con tumore e metastasi ossee) basale e di dati limitati di farmacocinetica in pazienti con grave compromissione renale basale (clearance della creatinina $< 30 \text{ ml/min}$), l'uso di acido zoledronico non è raccomandato in pazienti con compromissione renale grave.

Insufficienza epatica

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

Osteonecrosi

Osteonecrosi della mascella/mandibola

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

L'inizio del trattamento o di un nuovo ciclo di trattamento deve essere 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.

I fattori di rischio che seguono devono essere tenuti in considerazione quando si valuta il rischio di sviluppo di ONJ in un soggetto:

- Titolo del bisfosfonato (maggiore rischio per composti molto potenti), via di somministrazione (maggiore rischio per la somministrazione parenterale) e dose cumulativa di bisfosfonato.
- Tumore 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 dentarie, scarsa igiene orale, malattie parodontali, interventi invasivi sui denti (estrazioni dentali) e dentiere non perfettamente calzanti.

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.

Durante il 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 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 mandibola/mascella. 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 Hospira.

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

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

Ipocalcemia

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

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

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

Nei pazienti con mieloma multiplo, il rischio di disfunzioni renali può essere aumentato quando i bisfosfonati per via endovenosa sono usati in combinazione con la talidomide.

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

Allattamento

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

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Entro tre giorni dalla somministrazione di acido zoledronico, è stata 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 nella Tabella 1, sono state tratte dagli studi clinici e dalle segnalazioni post-marketing, prevalentemente a seguito di somministrazione cronica di acido zoledronico 4mg:

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).

Tabella 1

<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>		
	Comune:	Anemia
	Non comune:	Trombocitopenia, leucopenia
	Raro:	Pancitopenia
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>		
	Non comune:	Reazioni di ipersensibilità
	Raro:	Edema angioneurotico
<i>Disturbi psichiatrici</i>		
	Non comune:	Ansia, disturbo del sonno
	Raro:	Confusione
<i>Patologie del sistema nervoso</i>		
	Comune:	Cefalea
	Non comune:	Vertigini, parestesia, disgeusia, ipoestesia, iperestesia, tremore, sonnolenza
	Molto raro:	Convulsioni, ipoestesia e tetania (secondari a ipocalcemia)
<i>Patologie dell'occhio</i>		
	Comune:	Congiuntivite
	Non comune:	Visione offuscata, sclerite ed infiammazione dell'orbita
	Raro:	Uveite
	Molto raro:	Episclerite
<i>Patologie cardiache</i>		
	Non comune:	Ipertensione, ipotensione, fibrillazione atriale, ipotensione che porta alla sincope o al collasso circolatorio
	Raro:	Bradycardia, aritmia cardiaca (secondaria a ipocalcemia)
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>		
	Non comune:	Dispnea, tosse, broncocostrizione
	Raro	Malattia interstiziale polmonare
<i>Patologie gastrointestinali</i>		
	Comune:	Nausea, vomito, diminuzione dell'appetito

	Non comune:	Diarrea, costipazione, dolori addominali, dispepsia, stomatite, secchezza della bocca
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		
	Non comune:	Prurito, rash (compreso rash eritematoso e maculare), aumento della sudorazione
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		
	Comune:	Dolori alle ossa, mialgia, artralgia, dolore diffuso
	Non comune:	Spasmi muscolari, osteonecrosi della 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 e gonfiore articolare quali sintomi di una reazione di fase acuta
Esami diagnostici		
	Molto Comune:	Ipofosfatemia
	Comune:	Aumento della creatininemia e dell'azotemia, ipocalcemia
	Non comune:	Ipomagnesiemia, ipocaliemia
	Raro:	Ipercaliemia, ipernatriemia

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Compromissione della funzione renale

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

Osteonecrosi della mandibola/mascella

Sono stati riportati casi di osteonecrosi (della mandibola/mascella), principalmente in pazienti con cancro trattati con medicinali che inibiscono il riassorbimento osseo, come l'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) in pazienti in trattamento rispettivamente con acido zoledronico 5 mg e placebo. Lo sbilanciamento osservato in questo studio non è stato osservato in altri studi con acido zoledronico, inclusi quelli con acido zoledronico 4 mg ogni 3-4 settimane in pazienti oncologici. Il meccanismo alla base dell'aumentata incidenza di fibrillazione atriale in questo singolo studio non è noto.

Reazione di fase acuta

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

Fratture atipiche del femore

Durante l'esperienza post-marketing sono state riportate le seguenti reazioni (frequenza rara):

Fratture atipiche sottotrocanteree 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 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, 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 PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Medicinali per il trattamento delle malattie delle ossa, 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 sugli animali hanno dimostrato che l'acido zoledronico inibisce il riassorbimento osseo senza influenzare negativamente la formazione, la mineralizzazione o le proprietà meccaniche dell'osso stesso.

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

-In vivo: inibizione del riassorbimento osseo osteoclastico che, modificando il microambiente del midollo osseo, lo rende meno adatto alla crescita di cellule tumorali; attività antiangiogenetica ed antidolorifica.

-In vitro: inibizione della proliferazione degli osteoblasti, attività citostatica e proapoptotica diretta su cellule tumorali, effetto sinergico citostatico con altri medicinali antitumorali, attività di inibizione dell'adesione e dell'invasione.

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

Nel primo studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, l'acido zoledronico 4 mg è stato confrontato con il placebo per la prevenzione di eventi correlati all'apparato scheletrico (SRE) in pazienti affetti da carcinoma della prostata. L'acido zoledronico 4 mg ha ridotto significativamente la percentuale di pazienti con almeno un evento correlato all'apparato scheletrico (SRE), ha ritardato il tempo mediano alla comparsa del primo SRE di > 5 mesi e ha ridotto l'incidenza annuale di eventi per paziente - tasso di morbilità scheletrica. L'analisi degli eventi multipli ha mostrato una riduzione del 36% del rischio di sviluppare SRE nel gruppo acido zoledronico 4 mg rispetto al placebo. I pazienti trattati con acido zoledronico 4 mg hanno 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, l'acido zoledronico 4 mg ha ridotto significativamente la percentuale di pazienti con un SRE, ha ritardato il tempo mediano alla comparsa del primo SRE di > 2 mesi e ha ridotto il tasso di morbilità scheletrica. L'analisi degli eventi multipli ha mostrato una riduzione del 30,7% del rischio di sviluppare SRE nel gruppo acido zoledronico 4 mg rispetto al placebo. I risultati di efficacia sono riportati nella Tabella 3.

Tabella 2: Risultati di efficacia (pazienti affetti da carcinoma della prostata trattati con terapia ormonale)

	<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
Valore di p	0,028		0,052		0,119	
Tempo mediano al SRE (giorni)	488	321	NR	NR	NR	640
Valore di p	0,009		0,020		0,055	
Tasso di morbilità scheletrica	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
Valore di p	0,005		0,023		0,060	
Riduzione del rischio dell'insorgenza di eventi multipli** (%)	36	-	NA	NA	NA	NA
Valore di p	0,002		NA		NA	

* Comprende fratture vertebrali e non vertebrali

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

NR Non raggiunto

NA Non applicabile

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

	<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	257	250	257	250	257	250
Percentuale di pazienti con SRE (%)	39	48	16	22	29	34
Valore di p	0,039		0,064		0,173	
Tempo mediano al SRE (giorni)	236	155	NR	NR	424	307
Valore di p	0,009		0,020		0,079	
Tasso di morbilità scheletrica	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
Valore di p	0,012		0,066		0,099	
Riduzione del rischio dell'insorgenza di eventi multipli** (%)	30,7	-	NA	NA	NA	NA
Valore di p	0,003		NA		NA	

* Comprende fratture vertebrali e non vertebrali

** Comprende tutti gli eventi scheletrici, 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
Valore di p	0,198		0,653		0,037	
Tempo mediano al SRE (giorni)	376	356	NR	714	NR	NR
Valore di p	0,151		0,672		0,026	
Tasso di morbilità scheletrica	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
Valore di p	0,084		0,614		0,015	
Riduzione del rischio dell'insorgenza di eventi multipli** (%)	16	-	NA	NA	NA	NA
Valore di p	0,030		NA		NA	

* Comprende fratture vertebrali e non vertebrali

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

NR Non raggiunto

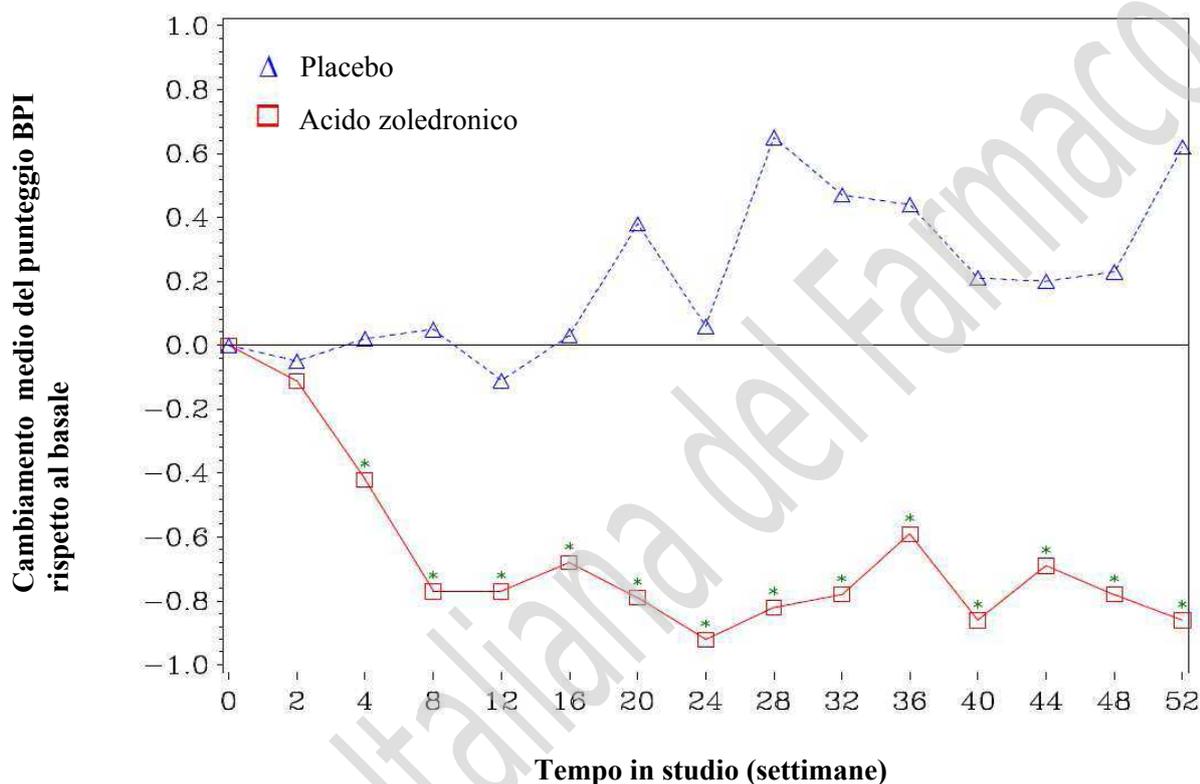
NA Non applicabile

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

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

Figura 1: Variazioni medie rispetto al basale nel punteggio BPI. Le differenze statisticamente significative sono contrassegnate (*p<0,05) per il confronto tra i trattamenti (Acido zoledronico 4mg 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 determinazione della dose di fase I, in pazienti con ipercalcemia neoplastica (TIH) da lieve a moderata le dosi efficaci testate erano comprese approssimativamente in un intervallo di 1,2-2,5 mg.

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

Tabella 5: Percentuale di pazienti che hanno mostrato una risposta completa, (per giorno) negli studi combinati nella TIH

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

* valori di p a confronto con pamidronato.

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

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

Negli studi clinici condotti in pazienti con ipercalcemia neoplastica, 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, vs. il 12% e il 5% dei pazienti trattati con

pamidronato, indipendentemente dal tipo di malattia e dalla relazione di causalità, ma l'incidenza complessiva delle fratture è stata paragonabile tra i pazienti trattati con acido zoledronico e pamidronato: 43% (32/74) vs. 41% (31/76). L'interpretazione del rischio di fratture è resa difficile dal fatto che le fratture sono eventi comuni nei pazienti con osteogenesi imperfetta grave, in quanto parte del processo della malattia.

I tipi di reazioni avverse osservate in questa popolazione sono stati simili a quelli precedentemente osservati negli adulti con tumori maligni allo stadio avanzato interessanti l'osso (vedere paragrafo 4.8). Le reazioni avverse, classificate in ordine di frequenza, sono presentate nella Tabella 6. Le reazioni avverse sono classificate secondo la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100, <1/10$), non comune ($\geq 1/1.000, <1/100$), raro ($\geq 1/10.000, <1/1.000$), molto raro ($<1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 6: Reazioni avverse osservate in pazienti pediatriche con osteogenesi imperfetta grave¹		
<i>Patologie del sistema nervoso</i>		
	Comune:	Mal di testa
<i>Patologie cardiache</i>		
	Comune:	Tachicardia
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>		
	Comune:	Nasofaringite
<i>Patologie gastrointestinali</i>		
	Molto Comune:	Vomito, nausea
	Comune:	Dolore addominale
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>		
	Comune:	Dolore alle estremità, artralgia, dolore muscoloscheletrico
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>		
	Molto Comune:	Piressia, affaticamento
	Comune:	Reazione di fase acuta, dolore
<i>Esami diagnostici</i>		
	Molto Comune:	Ipocalcemia
	Comune:	Ipofosfatemia

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

Nei pazienti 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 infusioni successive.

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 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 vs. 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 sugli animali una quantità < 3% della dose somministrata è stata ritrovata nelle feci, a supporto del fatto che non vi è un ruolo rilevante della funzione epatica nella farmacocinetica dell'acido zoledronico.

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

In uno studio *in vitro*, l'acido zoledronico ha mostrato una bassa affinità per i componenti cellulari del sangue umano, con un 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.

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

Studi di tossicità della riproduzione

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

Mutagenesi e potenziale cancerogeno

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

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo

Sodio citrato

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Per evitare eventuali incompatibilità, Acido Zoledronico Hospira deve essere diluito in soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) oppure di glucosio 5% p/v.

Questo medicinale non deve venire a contatto con qualsiasi soluzione contenente 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

3 anni

Dopo la diluizione: dal punto di vista microbiologico la soluzione per infusione diluita deve essere usata immediatamente. Se non usata 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. Se refrigerata, la soluzione deve 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 della soluzione per infusione diluita, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Un flaconcino da 6 ml di vetro trasparente Tipo I oppure di plastica da 5ml con chiusura fluoropolimerica con rivestimento halo-butilico e sigillo di alluminio e flip-off.

Confezionamento

Acido Zoledronico Hospira è disponibile in confezioni contenenti 1 flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

Informazioni aggiuntive sulla manipolazione di Acido Zoledronico Hospira, 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.

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

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

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

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Hospira UK Limited
Horizon
Honey Lane
Hurley
Maidenhead
SL6 6RJ
Regno Unito

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

EU/1/12/800/001
EU/1/12/800/002

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 19 Novembre 2012
Data del rinnovo più recente: Non Pertinente

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Acido Zoledronico Hospira 4 mg/100 ml soluzione per infusione

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una sacca da 100 ml di soluzione contiene 4 mg di acido zoledronico (come monoidrato).

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

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

3 FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione

Soluzione limpida, incolore.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

-Trattamento di pazienti adulti con ipercalcemia neoplastica (TIH).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Acido Zoledronico Hospira deve essere prescritto e somministrato ai pazienti solo da operatori sanitari con esperienza nella somministrazione di bisfosfonati per via endovenosa. Ai pazienti trattati con acido zoledronico 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 anziani

La dose raccomandata nella prevenzione di eventi correlati all'apparato scheletrico in pazienti affetti da tumori maligni allo stadio avanzato che interessano l'osso è 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 anziani

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

Compromissione renale

TIH:

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

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

Prima di iniziare il trattamento con acido zoledronico nei pazienti con mieloma multiplo o con metastasi ossee da tumori solidi devono essere determinate la creatinina sierica e la clearance della creatinina (CLCr). La CLCr è calcolata dalla creatinina sierica mediante la formula di Cockcroft-Gault. L'acido zoledronico non è raccomandato per pazienti che presentano prima dell'inizio della terapia una grave compromissione 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 $\mu\text{mol/l}$ o $> 3,0$ mg/dl.

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

Clearance della creatinina basale (ml/min)	Dose di Acido Zoledronico Raccomandata*
> 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•h/l) (CLCr=75 ml/min). Con la somministrazione della dose ridotta nei pazienti con compromissione renale si prevede di raggiungere un valore di AUC uguale a quello osservato in pazienti con clearance della creatinina di 75 ml/min.

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

-Per i pazienti con valori basali di creatinina sierica normali ($< 1,4$ mg/dl o 124 $\mu\text{mol/l}$), un aumento di $0,5$ mg/dl o di 44 $\mu\text{mol/l}$;

-Per i pazienti con valori basali di creatinina sierica anormali ($> 1,4$ mg/dl o > 124 $\mu\text{mol/l}$), un aumento di $1,0$ 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 Hospira deve essere ripristinato con la stessa dose precedente all'interruzione del trattamento.

Popolazione pediatrica

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

Modo di somministrazione

Uso endovenoso.

Acido Zoledronico Hospira deve essere somministrato come una singola infusione endovenosa in non meno di 15 minuti.

Nei pazienti con funzione renale normale, definita con $CL_{Cr} > 60$ ml/min, acido zoledronico 4 mg/100 ml soluzione per infusione non deve essere ulteriormente diluito.

Nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata è raccomandata una riduzione della dose di Acido Zoledronico Hospira (vedere paragrafo "Posologia" sopra e paragrafo 4.4).

Per la preparazione di dosi ridotte per pazienti con $CL_{Cr} \leq 60$ ml/min, riferirsi alla Tabella 1 di seguito. Rimuovere il volume indicato di Acido Zoledronico Hospira soluzione dalla sacca prima della somministrazione.

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

Valore basale di clearance della creatinina (ml/min)	Rimuovere la seguente quantità di Acido Zoledronico Hospira 4 mg/100 ml soluzione per infusione (ml)	Dose revisionata (mg di acido zoledronico)
50-60	12.0	3.5
40-49	18.0	3.3
30-39	25.0	3.0

Acido Zoledronico Hospira non deve essere miscelato con soluzioni per infusione e deve essere somministrato come una singola soluzione endovenosa in una linea di infusione separata.

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

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Generale

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

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

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

Sono disponibili altri medicinali a base di acido zoledronico per la cura dell'osteoporosi e per il trattamento del morbo di Paget osseo. I pazienti in trattamento con Acido Zoledronico Hospira non devono essere contemporaneamente trattati con questi farmaci, né con qualsiasi altro bisfosfonato, dal momento che gli effetti combinati di questi agenti sono sconosciuti.

Questo medicinale contiene 16 mmol (oppure 360 mg) di sodio per dose, da tenere in considerazione nei pazienti sottoposti a dieta iposodica.

Insufficienza renale

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

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

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

Prima della somministrazione di ciascuna dose di acido zoledronico devono essere valutati i livelli sierici di creatinina del paziente. Si raccomanda di iniziare il trattamento con acido zoledronico a dosi ridotte nei pazienti con metastasi ossee che presentano compromissione renale da lieve a moderata. Nei pazienti che mostrano durante il trattamento segni di deterioramento renale, il trattamento con acido zoledronico deve essere sospeso. L'acido zoledronico deve essere ripristinato solo quando il valore della creatinina sierica ritorna entro il 10% del valore basale. Il trattamento con Acido Zoledronico Hospira 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 $\geq 400 \mu\text{mol/l}$ oppure $\geq 4,5 \text{ mg/dl}$ per i pazienti con TIH e $\geq 265 \mu\text{mol/l}$ o $\geq 3,0 \text{ mg/dl}$ per pazienti, rispettivamente, con tumore e metastasi ossee) basale e di dati limitati di farmacocinetica in pazienti con grave compromissione renale basale (clearance della creatinina $< 30 \text{ ml/min}$), l'uso di acido zoledronico non è raccomandato in pazienti con compromissione renale grave.

Insufficienza epatica

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

Osteonecrosi

Osteonecrosi della mandibola/ mascella

L'osteonecrosi della mandibola/ mascella è stata riportata come evento non comune negli studi clinici e nel periodo post-marketing in pazienti in trattamento con acido zoledronico. L'inizio del trattamento o di un nuovo ciclo di trattamento deve essere 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.

I fattori di rischio che seguono devono essere tenuti in considerazione quando si valuta il rischio di sviluppo di ONJ in un soggetto:

- Titolo del bisfosfonato (maggiore rischio per composti molto potenti), via di somministrazione (maggiore rischio per la somministrazione parenterale) e dose cumulativa di bisfosfonato.
- Tumore, 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 dentarie, scarsa igiene orale, malattie parodontali, interventi invasivi sui denti (ad es. estrazione dentali) e dentiere non perfettamente calzanti.

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.

Durante il trattamento, procedure dentarie devono essere eseguite solo dopo un'attenta considerazione ed evitate in stretta prossimità della somministrazione di acido zoledronico. 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 mandibola/ mascella. 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 Hospira.

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

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

Ipocalcemia

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

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

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

Nei pazienti con mieloma multiplo, il rischio di disfunzioni renali può essere aumentato quando i bisfosfonati per via endovenosa sono usati in combinazione con la talidomide.

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

Allattamento

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

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Entro tre giorni dalla somministrazione di acido zoledronico, è stata 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 2.

Tabella delle reazioni avverse

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

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).

Tabella 2

<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>		
	Comune:	Anemia
	Non comune:	Trombocitopenia, leucopenia
	Raro:	Pancitopenia
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>		
	Non comune:	Reazioni di ipersensibilità
	Raro:	Edema angioneurotico
<i>Disturbi psichiatrici</i>		
	Non comune:	Ansia, disturbo del sonno
	Raro:	Confusione
<i>Patologie del sistema nervoso</i>		
	Comune:	Cefalea
	Non comune:	Vertigini, parestesia, disgeusia, ipoestesia, iperestesia, tremore, sonnolenza
	Molto raro:	Convulsioni, ipoestesia e tetania (secondari a ipocalcemia)
<i>Patologie dell'occhio</i>		
	Comune:	Congiuntivite
	Non comune:	Visione offuscata, sclerite ed infiammazione dell'orbita
	Raro:	Uveite
	Very Raro:	Episclerite
<i>Patologie cardiache</i>		
	Non comune:	Ipertensione, ipotensione, fibrillazione atriale, ipotensione che porta alla sincope o al collasso circolatorio
	Raro:	Bradycardia, aritmia cardiaca (secondaria a ipocalcemia)
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>		
	Non comune:	Dispnea, tosse, broncocostrizione
	Raro	Malattia interstiziale polmonare

Patologie gastrointestinali		
	Comune:	Nausea, vomito, diminuzione dell'appetito
	Non comune:	Diarrea, costipazione, dolori addominali, dispepsia, stomatite, secchezza della bocca
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		
	Non comune:	Prurito, rash (compreso rash eritematoso e maculare), aumento della sudorazione
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		
	Comune:	Dolori alle ossa, mialgia, artralgia, dolore diffuso
	Non comune:	Spasmi muscolari, osteonecrosi della 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 accorpata di sicurezza provenienti dagli studi clinici sull'uso dell'acido zoledronico nella prevenzione di eventi correlati all'apparato scheletrico in pazienti affetti da tumori maligni allo stadio avanzato che interessano l'osso, la frequenza degli eventi avversi di compromissione renale sospettati di essere correlati all'uso di acido zoledronico (reazioni avverse) era la seguente: mieloma multiplo (3,2%), cancro prostatico (3,1%), cancro mammario (4,3%), tumore al polmone ed altri tumori solidi (3,2%). I fattori che possono aumentare la possibilità di un peggioramento della funzione renale includono disidratazione, compromissione renale preesistente, cicli multipli di acido zoledronico o di altri bisfosfonati, così come l'uso concomitante di medicinali nefrotossici o di un tempo di infusione più breve di quello generalmente raccomandato. Deterioramento renale, progressione verso l'insufficienza

renale e dialisi sono stati riportati in pazienti dopo la dose iniziale o una singola dose di 4 mg di acido zoledronico (vedere paragrafo 4.4).

Osteonecrosi della mandibola/mascella

Sono stati riportati casi di osteonecrosi (della mandibola/mascella), principalmente in pazienti con cancro trattati con medicinali che inibiscono il riassorbimento osseo, come l'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) in pazienti in trattamento rispettivamente con acido zoledronico 5 mg e placebo. Lo sbilanciamento osservato in questo studio non è stato osservato in altri studi con acido zoledronico, inclusi quelli con acido zoledronico 4 mg ogni 3-4 settimane in pazienti oncologici. Il meccanismo alla base dell'aumentata incidenza di fibrillazione atriale in questo singolo studio non è noto.

Reazione di fase acuta

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

Fratture atipiche del femore

Durante l'esperienza post-marketing sono state riportate le seguenti reazioni (frequenza rara):

Fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore (reazione avversa di classe dei bisfosfonati).

Reazioni avverse (ADRs) correlate a ipocalcemia

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza clinica con il sovradosaggio acuto di acido zoledronico è limitata. È stata segnalata la somministrazione per errore di dosi fino a 48 mg di acido zoledronico. I pazienti che sono stati trattati con dosi superiori a quelle raccomandate (vedere paragrafo 4.2) devono essere monitorati con

particolare attenzione in quanto sono stati osservati compromissione renale (insufficienza renale inclusa) e anomalie degli elettroliti sierici (calcio, fosforo e magnesio inclusi). In caso di ipocalcemia, si devono somministrare infusioni di gluconato di calcio come indicato clinicamente.

5 PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Medicinali per il trattamento delle malattie delle ossa, 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 sugli animali hanno dimostrato che l'acido zoledronico inibisce il riassorbimento osseo senza influenzare negativamente la formazione, la mineralizzazione o le proprietà meccaniche dell'osso stesso.

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

-In vivo: inibizione del riassorbimento osseo osteoclastico che, modificando il microambiente del midollo osseo, lo rende meno adatto alla crescita di cellule tumorali; attività antiangiogenetica ed antidolorifica.

-In vitro: inibizione della proliferazione degli osteoblasti, attività citostatica e proapoptotica diretta su cellule tumorali, effetto sinergico citostatico con altri medicinali antitumorali, attività di inibizione dell'adesione e dell'invasione.

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

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

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

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

	<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
Valore di p	0,028		0,052		0,119	
Tempo mediano al SRE (giorni)	488	321	NR	NR	NR	640
Valore di p	0,009		0,020		0,055	
Tasso di morbilità scheletrica	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
Valore di p	0,005		0,023		0,060	
Riduzione del rischio dell'insorgenza di eventi multipli** (%)	36	-	NA	NA	NA	NA
Valore di p	0,002		NA		NA	

* Comprende fratture vertebrali e non vertebrali

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

NR Non raggiunto

NA Non applicabile

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

	<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	257	250	257	250	257	250
Percentuale di pazienti con SRE (%)	39	48	16	22	29	34
Valore di p	0,039		0,064		0,173	
Tempo mediano al SRE (giorni)	236	155	NR	NR	424	307
Valore di p	0,009		0,020		0,079	
Tasso di morbilità scheletrica	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
Valore di p	0,012		0,066		0,099	
Riduzione del rischio dell'insorgenza di eventi multipli** (%)	30,7	-	NA	NA	NA	NA
Valore di p	0,003		NA		NA	

* Comprende fratture vertebrali e non vertebrali

** Comprende tutti gli eventi scheletrici, 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 5.

Tabella 5: 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
Valore di p	0,198		0,653		0,037	
Tempo mediano al SRE (giorni)	376	356	NR	714	NR	NR
Valore di p	0,151		0,672		0,026	
Tasso di morbilità scheletrica	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
Valore di p	0,084		0,614		0,015	
Riduzione del rischio dell'insorgenza di eventi multipli** (%)	16	-	NA	NA	NA	NA
Valore di p	0,030		NA		NA	

* Comprende fratture vertebrali e non vertebrali

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

NR Non raggiunto

NA Non applicabile

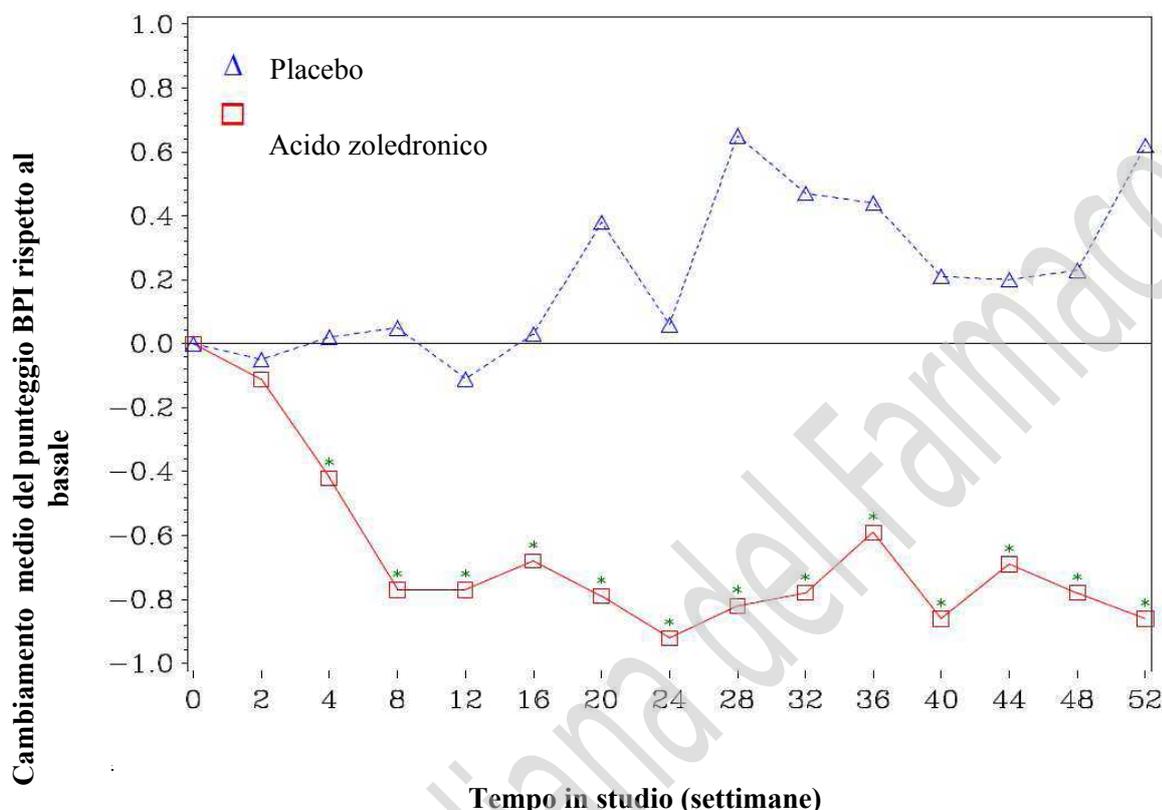
L'acido zoledronico 4 mg è stato anche studiato in 228 pazienti con documentate metastasi ossee da carcinoma della mammella in uno studio in doppio cieco, randomizzato controllato verso placebo per valutare l'effetto di acido zoledronico 4 mg sul tasso di morbilità scheletrica, calcolato come numero totale di eventi correlati all'apparato scheletrico (SRE) (con l'esclusione di ipercalcemia e corretti per precedente frattura), diviso per il tempo totale di rischio. Le pazienti avevano assunto 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 tasso di SRE (eventi/persona anno) è stato 0,628 per l'acido zoledronico e 1,096 per il placebo. La proporzione delle pazienti con almeno un SRE (escluso ipercalcemia) è stata del 29,8% nel gruppo di trattamento acido zoledronico rispetto al 49,6% nel gruppo placebo (p=0,003). Nel gruppo di trattamento acido zoledronico il tempo mediano alla comparsa del primo SRE non è stato raggiunto nel periodo di durata dello studio ed è stato prolungato in modo significativo rispetto al placebo (p=0,007). L'analisi degli eventi multipli (risk ratio=0,59, p=0,019) ha mostrato una riduzione del 41% del rischio di sviluppare SRE nel gruppo acido zoledronico 4 mg rispetto al placebo.

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

sotto del basale e la riduzione del dolore è stata associata ad un andamento di diminuzione del punteggio relativo alla terapia antalgica.

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



Risultati di studi clinici nel trattamento della TIH

Studi clinici nell'ipercalemia neoplastica (TIH) hanno dimostrato che l'effetto dell'acido zoledronico è caratterizzato da una diminuzione della calcemia e dell'escrezione urinaria di calcio. Negli studi di dose finding di fase I, in pazienti con 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 predefinita. L'acido zoledronico 8 mg ha dimostrato una normalizzazione più veloce della concentrazione di calcio sierico corretto al giorno 4 e, per l'acido zoledronico 4 mg e 8 mg, al giorno 7. Sono stati osservati i seguenti indici di risposta:

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

	Giorno 4	Giorno 7	Giorno 10
Acido Zoledronico 4 mg (N=86)	45,3% (p=0.104)	82,6% (p=0,005)*	88,4% (p=0,002)*
Acido Zoledronico 8 mg (N=90)	55,6% (p=0,021)*	83,3% (p=0,010)*	86,7% (p=0,015)*
Pamidronato 90 mg (N=99)	33,3%	63,6%	69,7%

* valori di p a confronto con pamidronato.

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

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

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

Popolazione pediatrica

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

Gli effetti 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, vs. il 12% e il 5% dei pazienti trattati con

pamidronato, indipendentemente dal tipo di malattia e dalla relazione di causalità, ma l'incidenza complessiva delle fratture è stata paragonabile tra i pazienti trattati con acido zoledronico e pamidronato: 43% (32/74) vs. 41% (31/76). L'interpretazione del rischio di fratture è resa difficile dal fatto che le fratture sono eventi comuni nei pazienti con osteogenesi imperfetta grave, in quanto parte del processo della malattia.

I tipi di reazioni avverse osservate in questa popolazione sono stati simili a quelli precedentemente osservati negli adulti con tumori maligni allo stadio avanzato interessanti l'osso (vedere paragrafo 4.8). Le reazioni avverse, classificate in ordine di frequenza, sono presentate nella Tabella 7. Le reazioni avverse sono classificate secondo la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100, <1/10$), non comune ($\geq 1/1.000, <1/100$), raro ($\geq 1/10.000, <1/1.000$), molto raro ($<1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 7: Reazioni avverse osservate in pazienti pediatriche con osteogenesi imperfetta grave¹		
<i>Patologie del sistema nervoso</i>		
	Comune:	Mal di testa
<i>Patologie cardiache</i>		
	Comune:	Tachicardia
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>		
	Comune:	Nasofaringite
<i>Patologie gastrointestinali</i>		
	Molto Comune:	Vomito, nausea
	Comune:	Dolore addominale
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>		
	Comune:	Dolore alle estremità, artralgia, dolore muscoloscheletrico
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>		
	Molto Comune:	Piressia, affaticamento
	Comune:	Reazione di fase acuta, dolore
<i>Esami diagnostici</i>		
	Molto Comune:	Ipocalcemia
	Comune:	Ipofosfatemia

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

Nei pazienti 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 infusioni successive.

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 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 vs. 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 sugli animali una quantità < 3% della dose somministrata è stata ritrovata nelle feci, a supporto del fatto che non vi è un ruolo rilevante della funzione epatica nella farmacocinetica dell'acido zoledronico.

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

In uno studio *in vitro*, l'acido zoledronico ha mostrato una bassa affinità per i componenti cellulari del sangue umano con un 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.

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

Studi di tossicità della riproduzione

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

Mutagenesi e potenziale cancerogeno

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo

Sodio citrato

Sodio cloruro

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

Sacca integra: 2 anni

Dopo prima apertura: 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. Se refrigerata, la soluzione deve raggiungere la temperatura ambiente prima della somministrazione.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Queso medicinale non richiede alcuna particolare condizione di conservazione.

Per le condizioni di conservazione dopo prima apertura del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Sacche in polipropilene da 100 ml con porto in polipropilene twist off con un cappuscio e con un rivestimento in poliestere/polipropilene.

Confezionamento

Acido Zoledronico Hospira è disponibile in confezioni contenenti 1 sacca.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

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

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

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Hospira UK Limited
Horizon
Honey Lane
Hurley
Maidenhead
SL6 6RJ

Regno Unito

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

EU/1/12/800/003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 19 Novembre 2012

Data del rinnovo più recente: Non Pertinente

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Acido Zoledronico Hospira 5 mg/100 ml soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una sacca da 100 ml di soluzione contiene 5 mg di acido zoledronico (come monoidrato).

Un ml di soluzione contiene 0,05 mg di acido zoledronico anidro (come monoidrato).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione

Soluzione limpida, incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento del morbo di Paget osseo in adulti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

I pazienti devono essere idratati adeguatamente prima della somministrazione di Acido Zoledronico Hospira. Ciò è particolarmente importante per gli anziani e per i pazienti in terapia con diuretici.

Si raccomanda di associare alla somministrazione di Acido Zoledronico Hospira un adeguato supplemento di calcio e vitamina D.

Per il trattamento del morbo di Paget, l'acido zoledronico deve essere prescritto solo da medici esperti nel trattamento del morbo di Paget osseo. La dose raccomandata è una singola infusione endovenosa di acido zoledronico 5 mg. Ai pazienti con il morbo di Paget è fortemente consigliato garantire un adeguato supplemento di calcio corrispondente ad almeno 500 mg di calcio elementare due volte al giorno almeno nei 10 giorni successivi alla somministrazione di Acido Zoledronico Hospira (vedere paragrafo 4.4).

Ritrattamento del morbo di Paget: nel morbo di Paget, dopo un singolo trattamento con acido zoledronico, è stato osservato un periodo di remissione prolungato nei pazienti rispondenti. Il ritrattamento consiste nell'infusione endovenosa aggiuntiva di 5 mg di acido zoledronico dopo un intervallo di un anno e oltre dal trattamento iniziale in paziente con recidiva. I dati sul ritrattamento del morbo di Paget sono limitati (vedere paragrafo 5.1).

Popolazioni speciali

Pazienti con compromissione renale

Acido zoledronico è controindicato nei pazienti con clearance della creatinina < 35 ml/min (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Nei pazienti con clearance della creatinina ≥ 35 ml/min non è necessario un aggiustamento della dose.

Pazienti con compromissione epatica

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

Anziani

Poichè la biodisponibilità, la distribuzione e l'eliminazione erano simili nei pazienti anziani e nei soggetti più giovani, non è necessario un aggiustamento della dose.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di acido zoledronico nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Uso endovenoso

Acido Zoledronico Hospira (5 mg in 100 ml di soluzione pronta per l'infusione) è somministrato attraverso una linea infusoria a velocità di infusione costante. Il tempo di infusione non deve essere inferiore a 15 minuti. Per informazioni sulla modalità di infusione di Acido Zoledronico Hospira, vedere il paragrafo 6.6.

Ai pazienti trattati con Acido Zoledronico Hospira deve essere fornito il foglio illustrativo e la carta di promemoria per il paziente.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo, a qualsiasi bisfosfonato o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Pazienti con ipocalcemia (vedere paragrafo 4.4).
- Grave compromissione renale con clearance della creatinina < 35 ml/min (vedere paragrafo 4.4).
- Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Funzione renale

L'uso di Acido Zoledronico Hospira in pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina < 35 ml/min) è controindicato a causa di un aumento del rischio di insufficienza renale in questa popolazione.

Compromissione renale è stata osservata a seguito della somministrazione di acido zoledronico (vedere paragrafo 4.8) in particolare in pazienti con preesistente disfunzione renale o con altri fattori di rischio tra i quali età avanzata, uso concomitante di medicinali nefrotossici, concomitante terapia diuretica (vedere paragrafo 4.5) o disidratazione successiva alla somministrazione di acido zoledronico. Dopo somministrazione singola nei pazienti è stata osservata compromissione renale. Raramente si è verificata insufficienza renale che comportasse la necessità di dialisi o con esito fatale in pazienti con sottostante compromissione renale o con uno qualsiasi dei fattori di rischio sopra descritti.

Per minimizzare il rischio di reazioni avverse renali si devono prendere in considerazione le seguenti precauzioni:

- Prima di ogni infusione di Acido Zoledronico Hospira deve essere calcolata clearance della creatinina in base al peso corporeo utilizzando la formula di Cockcroft-Gault.
- L'aumento transitorio della creatinina sierica può essere più marcato in pazienti con sottostante compromissione renale.
- Nei pazienti a rischio deve essere considerato il monitoraggio periodico della creatinina sierica.
- L'acido zoledronico deve essere usato con cautela se somministrato in concomitanza con altri medicinali che possono avere impatto sulla funzionalità renale (vedere paragrafo 4.5).
- Prima della somministrazione di acido zoledronico i pazienti, in particolare i pazienti anziani e quelli in terapia con diuretici, devono essere idratati adeguatamente.
- Una singola infusione di acido zoledronico non deve superare 5 mg e la durata dell'infusione deve essere di almeno 15 minuti (vedere paragrafo 4.2).

Ipocalcemia

Un'ipocalcemia preesistente deve essere trattata con un'adeguata somministrazione di calcio e di vitamina D prima di iniziare la terapia con acido zoledronico (vedere paragrafo 4.3). Anche altre alterazioni del metabolismo minerale devono essere adeguatamente trattate, (ad es. ridotta riserva paratiroidea, malassorbimento intestinale del calcio). Per questi pazienti i medici devono valutare la possibilità del monitoraggio clinico.

Un elevato ricambio osseo è una caratteristica del morbo di Paget osseo. A causa della rapida insorgenza dell'effetto dell'acido zoledronico sul ricambio osseo, si può sviluppare un'ipocalcemia transitoria, talvolta sintomatica, che raggiunge i massimi livelli solitamente nei 10 giorni successivi all'infusione di acido zoledronico (vedere paragrafo 4.8).

Si raccomanda di associare alla somministrazione di acido zoledronico un adeguato supplemento di calcio e di vitamina D. In aggiunta, ai pazienti affetti dal morbo di Paget, è fortemente consigliato garantire un adeguato supplemento di calcio corrispondente ad almeno 500 mg di calcio elementare due volte al giorno almeno nei 10 giorni successivi alla somministrazione di acido zoledronico (vedere paragrafo 4.2). I pazienti devono essere informati sui possibili sintomi causati dall'ipocalcemia e devono essere monitorati adeguatamente da un punto di vista clinico durante il periodo a rischio. Nei pazienti affetti dal morbo di Paget si raccomanda di misurare il calcio sierico prima dell'infusione di acido zoledronico.

Nei pazienti in trattamento con bisfosfonati, compreso acido zoledronico, è stato riportato non frequentemente dolore severo e occasionalmente invalidante alle ossa, alle articolazioni e/o ai muscoli (vedere paragrafo 4.8).

Osteonecrosi della mandibola/mascella (ONJ)

L'osteonecrosi della mandibola/mascella è stata riportata nel corso dell'esperienza post-marketing in pazienti trattati con acido zoledronico per osteoporosi (vedere paragrafo 4.8).

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. Prima di iniziare il trattamento con Acido Zoledronico Hospira 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.

Quando si valuta il rischio per un paziente di sviluppare osteonecrosi della mandibola/mascella bisogna considerare quanto di seguito:

- La potenza di inibire il riassorbimento osseo del medicinale (rischio maggiore per molecole molto potenti), via di somministrazione (rischio maggiore per la somministrazione parenterale) e dose cumulativa.
- Cancro, co-morbidità (es.: anemia, coagulopatie, infezione), fumo.
- Terapie concomitanti: corticosteroidi, chemioterapia, inibitori dell'angiogenesi, radioterapia a testa e collo.
- Scarsa igiene orale, malattia periodontale, dentiera mal fissata, storia di malattia dentale, procedure dentarie invasive, es.: estrazioni dentali.

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. Nel corso del trattamento, procedure dentarie invasive devono essere eseguite con cautela ed evitate in stretta prossimità del trattamento con acido zoledronico.

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 del canale uditivo esterno

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.

Fratture atipiche del femore

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

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

Generale

L'incidenza dei sintomi post infusione che si verificano entro i primi tre giorni successivi alla somministrazione di Acido Zoledronico Hospira può essere ridotta con la somministrazione di paracetamolo o ibuprofene subito dopo la somministrazione di Acido Zoledronico Hospira.

Altri medicinali contenenti acido zoledronico come principio attivo sono disponibili nelle indicazioni oncologiche. I pazienti trattati con Acido Zoledronico Hospira non devono essere trattati con tali medicinali o con altri bisfosfonati contemporaneamente, non essendo noti gli effetti combinati di questi farmaci.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per 100 ml di dose di Acido Zoledronico Hospira, cioè è praticamente “senza sodio”.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione con altri medicinali. L'acido zoledronico non è metabolizzato a livello sistemico e non influenza *in vitro* l'attività degli enzimi del citocromo P450 umano (vedere paragrafo 5.2). L'acido zoledronico non si lega ampiamente alle proteine plasmatiche (circa il 43-55% del farmaco risulta legato) e pertanto sono improbabili interazioni derivanti dallo spiazzamento di medicinali con elevato legame alle proteine.

L'acido zoledronico è eliminato per escrezione renale. Usare cautela se l'acido zoledronico viene somministrato in associazione a medicinali che possono avere un impatto significativo sulla funzionalità renale (ad esempio aminoglicosidi o diuretici che possono causare disidratazione) (vedere paragrafo 4.4).

In pazienti con compromissione renale può aumentare l'esposizione sistemica a medicinali somministrati in concomitanza ed escreti principalmente per via renale.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Acido Zoledronico Hospira è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3). Non vi sono dati adeguati provenienti dall'uso di acido zoledronico in donne in gravidanza. Gli studi sulla riproduzione effettuati con acido zoledronico sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per l'uomo non è noto.

Allattamento

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

Donne in età fertile

L'acido zoledronico non è raccomandato nelle donne in età fertile.

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, possono avere un'influenza sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La percentuale complessiva di pazienti che hanno manifestato reazioni avverse era pari rispettivamente a 44,7%, 16,7% e 10,2% dopo la prima, la seconda e la terza infusione. L'incidenza di reazioni avverse individuali in seguito alla prima infusione era: febbre (17,1%), mialgia (7,8%), sintomi simil-influenzali (6,7%), artralgia (4,8%) e cefalea (5,1%). L'incidenza di queste reazioni è diminuita marcatamente con dosi annuali successive di acido zoledronico. La maggior parte di queste reazioni si è verificata nei primi tre giorni successivi alla somministrazione di acido zoledronico. La maggior parte di queste reazioni è risultata da lieve a moderata e si è risolta entro tre giorni dalla comparsa dell'evento. In uno studio di dimensioni più ridotte dove è stata effettuata la profilassi delle reazioni avverse, la percentuale di pazienti che hanno manifestato reazioni avverse è stata inferiore (rispettivamente del 19,5%, 10,4%, 10,7% dopo la prima, la seconda e la terza infusione).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse nella Tabella 1 sono elencate secondo la classificazione MedDRA per sistemi e organi e categoria di frequenza. Le categorie di frequenza sono definite usando 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 definite sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1

<i>Infezioni e infestazioni</i>	<i>Non comune</i>	Influenza, nasofaringite
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	<i>Non comune</i>	Anemia
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	<i>Non nota**</i>	Reazioni di ipersensibilità compresi rari casi di broncocostrizione, orticaria e angioedema e casi molto rari di reazione/shock
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	<i>Comune</i>	Ipocalcemia*
	<i>Non comune</i>	Diminuzione dell'appetito
	<i>Raro</i>	Ipofosfatemia
<i>Disturbi psichiatrici</i>	<i>Non comune</i>	Insonnia
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	<i>Comune</i>	Cefalea, capogiro
	<i>Non comune</i>	Letargia, parestesia, sonnolenza, tremore, sincope, disgeusia
<i>Patologie dell'occhio</i>	<i>Comune</i>	Iperemia oculare
	<i>Non comune</i>	Congiuntivite, dolore oculare
	<i>Raro</i>	Uveite, episclerite, irite
	<i>Non nota**</i>	Sclerite e paroftalmia
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>	<i>Non comune</i>	Vertigine
<i>Patologie cardiache</i>	<i>Comune</i>	Fibrillazione atriale
	<i>Non comune</i>	Palpitazioni

Patologie vascolari	<i>Non comune</i>	Ipertensione, vampate
	<i>Non nota**</i>	Ipotensione (alcuni dei pazienti avevano sottostanti fattori di rischio)
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	<i>Non comune</i>	Tosse, dispnea
Patologie gastrointestinali	<i>Comune</i>	Nausea, vomito, diarrea
	<i>Non comune</i>	Dispepsia, dolore addominale superiore, dolore addominale, malattia da reflusso gastroesofageo, stipsi, secchezza della bocca, esofagite, mal di denti, gastrite #
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	<i>Non comune</i>	Rash, iperidrosi, prurito, eritema
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	<i>Comune</i>	Mialgia, artralgia, dolore osseo, dolore dorsale, dolore alle estremità
	<i>Non comune</i>	Dolore al collo, rigidità muscoloscheletrica, gonfiore articolare, spasmi muscolari, dolore alle spalle, dolore toracico muscoloscheletrico, dolore muscoloscheletrico, rigidità articolare, artrite, debolezza muscolare
	<i>Raro</i>	Fratture atipiche sottotracenteriche e diafisarie del femore† (reazione avversa di classe dei bisfosfonati)
	<i>Molto raro:</i>	Osteonecrosi del canale uditivo esterno (reazione avversa per la classe dei bisfosfonati) e di altri siti anatomici tra cui femore e anca
	<i>Non nota**</i>	Osteonecrosi della mandibola (vedere paragrafi 4.4 e 4.8 Effetti di classe)
Patologie renali e urinarie	<i>Non comune</i>	Aumento della creatininemia, pollachiuria, proteinuria
	<i>Non nota**</i>	Compromissione renale. Sono stati riportati rari casi di insufficienza renale con necessità di dialisi e rari casi con esito fatale in pazienti con preesistente disfunzione renale o con altri fattori di rischio tra i quali età avanzata, uso concomitante di medicinali nefrotossici, concomitante terapia diuretica, o disidratazione successiva all'infusione (vedere paragrafi 4.4 e 4.8 Effetti di classe)

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	<i>Molto Comune</i>	Piressia
	<i>Comune</i>	Malattia simil-influenzale, brividi, affaticamento, astenia, dolore, malessere, reazione al sito di infusione
	<i>Non comune</i>	Edema periferico, sete, reazione di fase acuta, dolore toracico non cardiaco
	<i>Non nota**</i>	Disidratazione secondaria ai sintomi post-dose come febbre, vomito e diarrea
Esami diagnostici	<i>Comune</i>	Aumento della proteina C reattiva
	<i>Non comune</i>	Diminuzione del calcio nel sangue
<p># Osservato in pazienti che assumevano in concomitanza glucocorticoidi. * Comune solo nel morbo di Paget. ** Sulla base delle segnalazioni post-marketing. La frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili. † Identificate durante l'esperienza post-marketing.</p>		

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Fibrillazione atriale

Nello studio HORIZON - Pivotal Fracture Trial [PFT] (vedere paragrafo 5.1), l'incidenza complessiva della fibrillazione atriale era pari al 2,5% (96 su 3.862) e 1,9% (75 su 3.852) in pazienti in trattamento rispettivamente con acido zoledronico e placebo. La percentuale di eventi avversi seri di fibrillazione atriale aumentava nei pazienti in trattamento con acido zoledronico (1,3%) (51 su 3.862) rispetto ai pazienti che ricevevano placebo (0,6%) (22 su 3.852). Il meccanismo dietro l'aumentata incidenza di fibrillazione atriale è sconosciuto. Negli studi sull'osteoporosi (PFT, HORIZON - Recurrent Fracture Trial [RFT]) l'incidenza cumulativa della fibrillazione atriale è stata paragonabile tra acido zoledronico (2,6%) e placebo (2,1%). Per gli eventi avversi seri di fibrillazione atriale l'incidenza complessiva è stata pari a 1,3% per acido zoledronico e a 0,8% per il placebo.

Compromissione renale

L'acido zoledronico è stato associato a compromissione renale evidenziata dal deterioramento della funzionalità renale (ovvero aumento della creatinina sierica) e in rari casi da insufficienza renale acuta. In seguito a somministrazione di acido zoledronico, soprattutto in pazienti con preesistente disfunzione renale o con ulteriori fattori di rischio (ad es. età avanzata, pazienti oncologici sottoposti a chemioterapia, uso concomitante di medicinali nefrotossici, concomitante terapia diuretica, grave disidratazione) si è osservata compromissione renale. Nella maggioranza dei casi questi pazienti erano in trattamento con una dose di 4 mg ogni 3-4 settimane, ma l'alterazione è stata rilevata anche dopo una singola somministrazione.

In studi clinici sull'osteoporosi, le variazioni di clearance della creatinina (misurate annualmente prima della dose) e l'incidenza dell'insufficienza e della compromissione renale sono risultate paragonabili in entrambi i gruppi di trattamento con acido zoledronico e placebo nell'arco dei tre anni. Si è verificato un aumento transitorio della creatinina sierica osservato nei primi 10 giorni nell'1, 8% delle pazienti trattate con acido zoledronico rispetto allo 0,8% delle pazienti trattate con placebo.

Ipocalcemia

In studi clinici sull'osteoporosi, circa lo 0,2% delle pazienti ha mostrato una considerevole diminuzione dei livelli di calcio sierico (meno di 1,87 mmol/l) in seguito a somministrazione di acido zoledronico. Non sono stati osservati casi sintomatici di ipocalcemia.

Negli studi sul morbo di Paget, l'ipocalcemia sintomatica è stata osservata nell'1% circa dei pazienti, recedendo in tutti i casi.

Sulla base di valori di laboratorio, livelli di calcio transitori asintomatici sotto l'intervallo di riferimento normale (meno di 2,10 mmol/l) si sono verificati nel 2,3% dei pazienti trattati con acido zoledronico in uno studio clinico di grandi dimensioni rispetto al 21% dei pazienti trattati con acido zoledronico negli studi sul morbo di Paget. La frequenza dell'ipocalcemia era molto più bassa in seguito a infusioni successive.

E' stato somministrato un adeguato supplemento di vitamina D e di calcio a tutte le pazienti arrulate nello studio sull'osteoporosi post-menopausale, nello studio sulla prevenzione delle fratture cliniche dopo frattura dell'anca e negli studi sul morbo di Paget (vedere anche paragrafo 4.2). Nello studio per la prevenzione delle fratture cliniche dopo una recente frattura dell'anca, i livelli di vitamina D non sono stati misurati di routine, ma la maggior parte dei pazienti hanno ricevuto una dose di carico di vitamina D prima della somministrazione di acido zoledronico (vedere paragrafo 4.2).

Reazioni locali

In uno studio clinico di grandi dimensioni sono state riportate reazioni locali nel sito di infusione (0,7%) come rossore, gonfiore e/o dolore dopo la somministrazione dell'acido zoledronico.

Osteonecrosi della mandibola/mascella (ONJ)

Sono stati riportati casi di osteonecrosi (della mandibola/mascella), principalmente in pazienti oncologici in trattamento con medicinali che inibiscono il riassorbimento osseo, compreso l'acido zoledronico (vedere 4.4). In uno studio clinico di grandi dimensioni condotto su 7.736 pazienti è stata riportata osteonecrosi della mandibola in un paziente trattato con acido zoledronico e in uno trattato con placebo. Casi di osteonecrosi della mandibola/mascella sono stati riportati nell'esperienza post-marketing di acido zoledronico.

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 sovradosaggio acuto è limitata. Pazienti che sono stati trattati con dosi superiori a quelle raccomandate devono essere monitorati con particolare attenzione. In caso di sovradosaggio che comporti un'ipocalcemia clinicamente significativa, può essere effettuata una terapia sintomatica mediante la somministrazione di un supplemento di calcio per via orale e/o di calcio gluconato per infusione endovenosa.

5 PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo di azione

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

Effetti farmacodinamici

L'azione selettiva dei bisfosfonati sull'osso è dovuta alla loro elevate affinità per l'osso mineralizzato.

Il principale target molecolare dell'acido zoledronico è l'enzima farnesil pirofosfato sintetasi nell'osteoclasta. La lunga durata d'azione dell'acido zoledronico è attribuibile alla sua elevata affinità di legame per il sito attivo della farnesil pirofosfato (FPP) sintetasi e alla sua forte affinità nei confronti dell'osso mineralizzato.

Efficacia clinica nel trattamento del morbo di Paget osseo

Acido zoledronico è stato studiato in pazienti di sesso maschile e femminile di età superiore a 30 anni con morbo di Paget osseo di grado principalmente da lieve a moderato (media del livello sierico di fosfatasi alcalina pari a 2,6-3,0 volte il limite superiore della norma specifico per l'età al momento dell'arruolamento nello studio) confermato da esame radiologico.

L'efficacia di un'infusione di 5 mg di acido zoledronico rispetto a dosi giornaliere di 30 mg di risedronato somministrate per 2 mesi è stata dimostrata in due studi di confronto della durata di 6 mesi. Dopo 6 mesi, acido zoledronico ha evidenziato percentuali pari al 96% (169/176) e 89% (156/176) di risposta terapeutica e normalizzazione della fosfatasi alcalina sierica (SAP) rispetto al 74% (127/171) e 58% (99/171) ottenute con risedronato (sempre $p < 0,001$).

Con i risultati aggregati, è stata evidenziata per acido zoledronico e risedronato una diminuzione simile nei punteggi relativi alla severità del dolore e all'interferenza del dolore nell'arco dei 6 mesi rispetto al basale.

I pazienti che alla fine dei 6 mesi dello studio base erano stati classificati come rispondenti al trattamento, erano considerati idonei ad essere inseriti nel periodo di valutazione prolungata. Dei 153 pazienti trattati con acido zoledronico e dei 115 pazienti trattati con risedronato che sono entrati nel periodo di osservazione prolungata dello studio dopo una durata mediana di follow up di 3,8 anni dal momento del dosaggio, la proporzione di pazienti che hanno completato il Periodo di Osservazione Prolungato per la necessità di un ritrattamento (giudizio clinico) è risultata maggiore per il risedronato (48 pazienti, oppure 41,7%) rispetto all'acido zoledronico (11 pazienti, oppure 7,2%).

Il tempo mediano del Periodo di Osservazione Prolungato a causa della necessità del ritrattamento per il morbo di Paget dalla dose iniziale è risultato maggiore per l'acido zoledronico (7,7 anni) rispetto al risedronato (5,1 anni).

Sei pazienti che hanno ottenuto una risposta terapeutica 6 mesi dopo il trattamento con acido zoledronico e successivamente hanno accusato una ricaduta nel periodo di follow up prolungato sono stati ritrattati con acido zoledronico dopo un periodo medio di 6,5 anni dal trattamento iniziale al ritrattamento. Cinque dei 6 pazienti avevano una SAP nei limiti della norma al mese 6 (Late Observation Carried Forward, LOCF).

L'istologia del tessuto osseo è stata valutata in 7 pazienti con morbo di Paget 6 mesi dopo il trattamento con 5 mg di acido zoledronico. I risultati della biopsia ossea hanno mostrato una qualità normale dell'osso senza evidenze di compromissione del rimodellamento osseo e senza evidenze di difetti di mineralizzazione. Questi risultati erano in accordo con il marker biochimico di evidenza di normalizzazione del ricambio osseo.

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con il medicinale di riferimento a base di acido zoledronico in tutti i sottogruppi della

popolazione pediatrica per il morbo di Paget osseo (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Infusioni singole e multiple di 5 e 15 minuti di 2, 4, 8 e 16 mg di acido zoledronico in 64 pazienti hanno evidenziato i seguenti dati di farmacocinetica, indipendentemente dalla dose.

Distribuzione

Dopo l'inizio dell'infusione di acido zoledronico, le concentrazioni plasmatiche del principio attivo sono aumentate rapidamente, raggiungendo il picco al termine del periodo di infusione, seguito da una diminuzione rapida <10% del picco dopo 4 ore e <1% del picco dopo 24 ore, con un successivo periodo prolungato di concentrazioni molto basse non superiori allo 0,1% dei livelli di picco.

Eliminazione

Dopo somministrazione endovenosa l'acido zoledronico è eliminato attraverso un processo che si svolge in tre fasi: scomparsa rapida con un andamento bifasico dalla circolazione sistemica, con emivita di $t_{1/2\alpha}$ 0,24 e $t_{1/2\beta}$ 1,87 ore, seguita da una lunga fase di eliminazione con emivita terminale di eliminazione di $t_{1/2\gamma}$ 146 ore. Non si è osservato accumulo di principio attivo nel plasma dopo dosi multiple somministrate ogni 28 giorni. Le fasi iniziali di predisposizione (α e β , con $t_{1/2}$ di cui sopra) rappresentano presumibilmente la rapida captazione ossea e l'escrezione per via renale.

L'acido zoledronico non è metabolizzato ed è escreto immodificato per via renale. Nell'arco delle prime 24 ore, $39 \pm 16\%$ della dose somministrata viene recuperata nelle urine, mentre la parte rimanente è legata principalmente al tessuto osseo. Questo uptake dal tessuto osseo è comune per tutti i bisfosfonati e pare essere una conseguenza dell'analogia strutturale al pirofosfato. Come per gli altri bisfosfonati il tempo di ritenzione dell'acido zoledronico è molto prolungato. Dal tessuto osseo il farmaco viene rilasciato molto lentamente nella circolazione sistemica ed eliminato poi per via renale. La clearance corporea totale è $5,04 \pm 2,5$ l/h, indipendentemente dalla dose, e non viene influenzata da sesso, età, razza o peso corporeo. La variazione della clearance plasmatica di acido zoledronico tra individui ed all'interno dello stesso individuo è risultata rispettivamente pari al 36% e 34%. L'incremento del tempo di infusione da 5 a 15 minuti ha determinato una diminuzione del 30% della concentrazione di acido zoledronico al termine dell'infusione, ma non ha avuto alcun effetto sull'area sotto la curva della concentrazione plasmatica verso il tempo.

Relazioni farmacocinetiche/farmacodinamiche

Non sono stati effettuati studi di interazione con altri medicinali e l'acido zoledronico. Poiché l'acido zoledronico non viene metabolizzato negli esseri umani e poiché è stato riscontrato che il principio ha scarsa o nessuna capacità come inibitore ad azione diretta e/o irreversibile metabolismo-dipendente degli enzimi del P450, è improbabile che l'acido zoledronico possa ridurre la clearance metabolica delle sostanze metabolizzate attraverso i sistemi enzimatici del citocromo P450. L'acido zoledronico non è ampiamente legato alle proteine plasmatiche (legato pari a circa il 43-55%) e il legame è indipendente dalla concentrazione. Pertanto, le interazioni risultanti dallo spiazzamento di medicinali con elevato legame proteico sono improbabili.

Popolazioni speciali (vedere paragrafo 4.2)

Compromissione renale

La clearance renale dell'acido zoledronico è stata correlata alla clearance della creatinina, dal momento che la clearance renale rappresenta il $75 \pm 33\%$ della clearance della creatinina, la quale nei 64 pazienti studiati è risultata in media pari a 84 ± 29 ml/min (intervallo da 22 a 143 ml/min). I piccoli aumenti osservati nella $AUC_{(0-24hr)}$, tra circa il 30% e 40% nell'insufficienza renale da lieve a moderata, rispetto ai pazienti con funzione renale normale, e l'assenza di accumulo del medicinale a seguito di dosi multiple indipendentemente dalla funzione renale, suggeriscono che non sono necessari aggiustamenti della dose di acido zoledronico in caso di insufficienza renale lieve ($Cl_{cr} = 50-80$ ml/min) e moderata fino a clearance della creatinina pari a 35 ml/min. L'uso di acido zoledronico in

pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina <35 ml/min) è controindicato a causa di un aumento del rischio di insufficienza renale in questa popolazione.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta

La dose massima non letale per somministrazione endovenosa singola è stata pari a 10 mg/kg di peso corporeo nel topo e pari a 0,6 mg/kg nel ratto. In studi di infusione di una dose singola nel cane, 1,0 mg/kg (6 volte l'esposizione terapeutica umana raccomandata in base alla AUC) somministrati nell'arco di 15 minuti sono stati ben tollerati senza effetti renali.

Tossicità subcronica e cronica

In studi di infusione endovenosa, la tollerabilità renale di acido zoledronico è stata stabilita nel ratto con somministrazione di 0,6 mg/kg sotto forma di infusioni da 15 minuti a intervalli di 3 giorni, per un totale di sei infusioni (per una dose cumulativa che corrisponde a livelli di AUC pari a circa 6 volte l'esposizione terapeutica nell'uomo) mentre cinque infusioni da 15 minuti di 0,25 mg/kg somministrate a intervalli di 2-3 settimane (una dose cumulativa corrispondente a 7 volte l'esposizione terapeutica umana) sono state ben tollerate nel cane. Negli studi con bolo endovenoso, le dosi che risultavano ben tollerate diminuivano all'aumentare della durata dello studio: le dosi di 0,2 e 0,02 mg/kg al giorno sono state ben tollerate per 4 settimane nel ratto e nel cane, rispettivamente, ma solo le dosi di 0,01 mg/kg e 0,005 mg/kg sono state ben tollerate nei ratti e nei cani, rispettivamente, quando somministrate per 52 settimane.

La somministrazione ripetuta a lungo termine, ad esposizioni cumulative sufficientemente superiori all'esposizione massima prevista nell'uomo, ha prodotto effetti tossicologici in altri organi, compresi il tratto gastrointestinale e il fegato, e nel sito di somministrazione endovenosa. Non è nota la rilevanza clinica di questi risultati. 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 con quasi tutte le dosi, risultato che riflette l'attività farmacologica anti-risorbitiva del prodotto.

Tossicità riproduttiva

Gli studi di teratologia sono stati effettuati in due specie, entrambi impiegando la somministrazione sottocutanea. Teratogenicità è stata osservata in ratti a dosi $\geq 0,2$ mg/kg e si è manifestata con malformazioni esterne, viscerali e scheletriche. Distocia è stata osservata alla dose minima testata nel ratto (0,01 mg/kg di peso corporeo). Non sono stati osservati nei conigli effetti teratogeni o embrio/fetali, sebbene la tossicità materna fosse marcata alla dose di 0,1 mg/kg a causa dei ridotti livelli sierici di calcio.

Mutagenicità e potenziale cancerogeno

L'acido zoledronico non è risultato mutageno nei test di mutagenesi eseguiti ed i test di carcinogenesi non hanno fornito prove di potenziale cancerogeno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo

Sodio citrato

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve entrare in contatto con qualsiasi soluzione contenente calcio e non deve essere miscelato né somministrato con altri medicinali nella stessa linea di infusione

6.3 Periodo di validità

Sacca integra: 2 anni

Dopo apertura: 24 ore tra 2°C- 8°C

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.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione di conservazione.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Sacche in polipropilene da 100 ml con porto in polipropilene twist off con un cappuccio e con un rivestimento in poliestere/polipropilene.

Confezionamento

Acido Zoledronico Hospira è disponibile in confezioni contenenti una sacca.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Solo per uso singolo

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

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

Se refrigerata, la soluzione deve raggiungere la temperatura ambiente prima della somministrazione. Nel corso della preparazione dell'infusione devono essere seguite tecniche asettiche.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Hospira UK Limited
Horizon
Honey Lane
Hurley
Maidenhead
SL6 6RJ
Regno Unito

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

EU/1/12/800/004

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 19 Novembre 2012

Data del rinnovo più recente: Non Pertinente

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della 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 DI 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 e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Hospira Enterprises B.V.
Randstad 22-11
1316 BN Almere
Paesi Bassi

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI 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**

I requisiti definiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web europeo 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 gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e, presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in 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.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Agenzia Italiana del Farmaco