

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Acido Zoledronico Zentiva 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 (anidro) che corrispondono a 4,264 mg di acido zoledronico monoidrato.

Un ml di concentrato contiene 0,8 mg di acido zoledronico (anidro) che corrispondono a 0,8529 mg di acido zoledronico monoidrato.

Eccipiente con effetto noto: questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per fialone (5 ml), pertanto essenzialmente è "libero da sodio".

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

### 3 FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione

Soluzione limpida, incolore.

pH del prodotto indiluito: 6,0 – 6,6.

### 4 INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Prevenzione di eventi correlati all'apparato scheletrico (fratture patologiche, schiacciamenti vertebrali, radioterapia o interventi chirurgici ossei, o 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 Zentiva deve essere prescritto e somministrato ai pazienti solo da personale sanitario professionista con esperienza nella somministrazione di bisfosfonati per via endovenosa.

Ai pazienti trattati con Acido Zoledronico Zentiva 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 di calcio per via orale e 400 UI di vitamina D al giorno.

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 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 affetti da TIH con valori di creatinina sierica  $< 400$   $\mu\text{mol/l}$  o  $< 4,5$  mg/dl (vedere paragrafo 4.4).

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

Quando si inizia il trattamento con Acido Zoledronico Zentiva 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 Zentiva 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, prima dell'inizio della terapia, compromissione renale da lieve a moderata, definita per questa popolazione come CLCr 30–60 ml/min, si raccomanda il seguente dosaggio di Acido Zoledronico Zentiva (vedere anche paragrafo 4.4):

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

\* Le dosi sono state calcolate assumendo una AUC target di 0,66 (mg•hr/l) (CLCr = 75 ml/min). Con la somministrazione di dosi ridotte 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 Zentiva ed, in caso di peggioramento della funzionalità renale, il trattamento deve essere evitato. Negli studi clinici, il peggioramento della funzionalità renale è stato definito come di seguito riportato:

- Per i pazienti con valori basali di creatinina sierica normali ( $< 1,4$  mg/dl o  $< 124$   $\mu\text{mol/l}$ ), 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 entro il 10% del valore basale (vedere paragrafo 4.4). Il trattamento con Acido Zoledronico Zentiva deve essere ripristinato con lo stesso dosaggio utilizzato prima dell'interruzione del trattamento.

#### *Popolazione pediatrica*

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

#### Modo di somministrazione

##### *Uso endovenoso*

Acido Zoledronico Zentiva 4 mg concentrato per soluzione per infusione, ulteriormente diluito in 100 ml (vedere paragrafo 6.6) deve essere somministrato come una singola infusione endovenosa in almeno 15 minuti.

Nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata, è raccomandata una riduzione del dosaggio di Acido Zoledronico Zentiva (vedere paragrafo "Posologia" sopra e paragrafo 4.4).

#### Istruzioni per la preparazione di acido zoledronico a dosaggi ridotti

Prelevare a seconda della necessità un appropriato volume del concentrato, come specificato di seguito:

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

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6. La quantità prelevata di concentrato deve essere ulteriormente diluita in 100 ml di soluzione sterile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9% w/v) o di soluzione glucosata 50 mg/ml (5% w/v). La dose deve essere somministrata come singola infusione endovenosa della durata non inferiore a 15 minuti.

Acido Zoledronico Zentiva concentrato non deve essere miscelato con soluzioni per infusione contenenti calcio o altri cationi bivalenti come 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 Zentiva.

#### **4.3 Controindicazioni**

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

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

##### Generale

Prima della somministrazione di Acido Zoledronico Zentiva, i pazienti devono essere valutati attentamente per assicurare loro un adeguato stato di idratazione.

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

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

I pazienti in trattamento con acido zoledronico non devono essere contemporaneamente trattati con un altro medicinale contenente acido zoledronico o qualsiasi altro bisfosfonato, dal momento che l'effetto combinato di questi agenti non è noto.

#### Insufficienza renale

I pazienti con TIH e che presentano segni di compromissione renale devono essere valutati in modo appropriato, considerando se i potenziali benefici del trattamento con Acido Zoledronico Zentiva 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 si manifesta dopo 2–3 mesi.

L'acido zoledronico è stato associato a segnalazioni di disturbi della funzionalità renale. I fattori che possono aumentare il rischio di peggioramento della funzionalità renale comprendono la disidratazione, una pre-esistente compromissione renale, cicli multipli di acido zoledronico e di altri bisfosfonati così come l'uso di altri medicinali nefrotossici. Sebbene il rischio sia ridotto con una dose di acido zoledronico di 4 mg somministrata 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 dose iniziale o dopo una singola dose di 4 mg di acido zoledronico. Aumenti della creatinina sierica si possono anche osservare in alcuni pazienti ai quali l'acido zoledronico viene somministrato a lungo termine alle dosi raccomandate per la prevenzione di eventi correlati all'apparato scheletrico, sebbene meno frequentemente.

Prima della somministrazione di ciascuna dose di Acido Zoledronico Zentiva devono essere valutati i livelli sierici di creatinina dei pazienti. Si raccomanda di iniziare il trattamento con acido zoledronico a dosaggi ridotti nei pazienti con metastasi ossee che presentano compromissione renale da lieve a moderata. Nei pazienti che mostrano durante il trattamento segni di alterazione renale, il trattamento con Acido Zoledronico Zentiva deve essere sospeso. Acido Zoledronico Zentiva deve essere ripristinato solo quando il valore della creatinina sierica ritorna entro il 10% del valore basale. Il trattamento con acido zoledronico deve essere ripristinato con lo stesso dosaggio utilizzato 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 basale (definita negli studi clinici come creatinina sierica  $\geq 400 \mu\text{mol/l}$  o  $\geq 4,5 \text{ mg/dl}$  per i pazienti affetti da TIH e  $\geq 265 \mu\text{mol/l}$  o  $\geq 3,0 \text{ mg/dl}$  per pazienti con cancro e metastasi ossee, rispettivamente) 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 grave compromissione renale.

### Insufficienza epatica

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

### Osteonecrosi della mandibola/mascella

L'osteonecrosi della mandibola/mascella (ONJ) è stata riportata come evento non comune negli studi clinici e nel periodo post-marketing in pazienti in trattamento con Acido Zoledronico Zentiva

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

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

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

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

Nel corso del trattamento, procedure dentarie invasive devono essere eseguite solo dopo un'attenta considerazione ed evitate in stretta prossimità della somministrazione di acido zoledronico. Nei pazienti che hanno sviluppato osteonecrosi della mandibola/mascella durante la terapia con bisfosfonati, la chirurgia dentale può esacerbare la condizione. Per i pazienti che necessitano di procedure odontoiatriche, 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.

### 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. Comunque tali segnalazioni non sono state 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 è stato 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 con la terapia con bisfosfonati, principalmente in pazienti in trattamento da lungo tempo per l'osteoporosi. Queste

fratture trasversali o oblique corte, possono verificarsi in qualsiasi parte del femore a partire da appena sotto il piccolo trocantere fino a sopra la linea sovracondiloidea. Queste fratture si verificano in assenza di trauma 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 l'acido zoledronico è somministrato con medicinali noti per causare ipocalcemia, in quanto possono avere un effetto sinergico con conseguente grave ipocalcemia (vedere paragrafo 4.5). Prima di iniziare la terapia con 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.

#### Eccipienti con effetto noto:

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per flaconcino (5 ml), pertanto è essenzialmente "libero da sodio".

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali e 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 significative. *In vitro* l'acido zoledronico ha dimostrato di non legarsi in modo apprezzabile alle proteine plasmatiche e non inibire gli enzimi del citocromo P450 umano (vedere paragrafo 5.2) ma non sono stati effettuati studi clinici specifici di interazione con altri farmaci.

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

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

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

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

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

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

##### Allattamento

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

##### Fertilità

L'acido zoledronico è stato studiato nei ratti per i potenziali effetti avversi sulla fertilità dei genitori e della generazione F1. Ha mostrato effetti farmacologici molto evidenti considerati correlati all'inibizione del composto sulla mobilizzazione del calcio scheletrico, determinando ipocalcemia nel periparto, un effetto della classe dei bisfosfonati, distocia e anticipata chiusura dello studio. Per questi motivi 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 capogiri e sonnolenza, possono influenzare la capacità di guidare veicoli o utilizzare macchinari, quindi deve essere usata cautela con l'uso di Acido Zoledronico Zentiva nella guida di veicoli e nell'utilizzo di macchinari.

#### **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 delle reazioni avverse selezionate).

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

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

##### Tabella delle reazioni avverse

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

#### **Tabella 1**

Le reazioni avverse sono classificate in ordine di frequenza decrescente usando la seguente convenzione:

Molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), non comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raro (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

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

<b><i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i></b>	
Non comune:	Dispnea, tosse, broncocostrizione
Raro	Patologia polmonare interstiziale
<b><i>Patologie gastrointestinali</i></b>	
Comune:	Nausea, vomito, diminuzione dell'appetito
Non comune:	Diarrea, stipsi, dolori addominali, dispepsia, stomatite, secchezza della bocca
<b><i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i></b>	
Non comune:	Prurito, rash cutaneo (compreso rash eritematoso e maculare), aumento della sudorazione
<b><i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i></b>	
Comune:	Dolori alle ossa, mialgia, artralgia, dolore diffuso
Non comune:	Spasmi muscolari, osteonecrosi della mandibola/mascella
<b><i>Patologie renali e urinarie</i></b>	
Comune:	Compromissione renale
Non comune:	Insufficienza renale acuta, ematuria, proteinuria
<b><i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i></b>	
Comune:	Febbre, sindrome simil-influenzale (che include fatica, brividi, malessere e arrossamento)
Non comune:	Astenia, edema periferico, reazioni al sito di iniezione (inclusi dolore, irritazione, gonfiore, indurimento), dolore al torace, aumento del peso corporeo, reazione anafilattica/shock anafilattico, orticaria
Raro	Artrite e gonfiore articolare come sintomo di reazione della fase acuta
<b><i>Esami diagnostici</i></b>	
Molto comune:	Ipofosfatemia
Comune:	Aumento della creatininemia e dell'azotemia, ipocalcemia
Non comune:	Ipomagnesemia, ipocaliemia
Raro:	Ipercaliemia, ipernatriemia

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

##### Compromissione della funzionalità renale

L'acido zoledronico è stato associato con segnalazioni di disfunzione renale.

In un'analisi complessiva di dati di sicurezza tratti da studi clinici registrativi con acido zoledronico per la prevenzione degli eventi correlati all'apparato scheletrico in pazienti affetti da tumori maligni allo stadio avanzato che interessano l'osso, la frequenza dei sospetti eventi avversi correlati alla compromissione renale da acido zoledronico (reazioni avverse) era la seguente: mieloma multiplo (3,2%), carcinoma della prostata (3,1%), carcinoma della mammella (4,3%), del polmone ed altri tumori solidi (3,2%).

I fattori che possono aumentare la possibilità di un peggioramento della funzionalità renale includono disidratazione, preesistente compromissione renale, 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. Peggioramento 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 clinico non è noto.

#### Reazione di fase acuta

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

#### Fratture del femore atipiche

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

#### Reazioni avverse (ADRs) correlate a ipocalcemia

L'ipocalcemia è un importante rischio identificato con l'acido zoledronico nelle indicazioni approvate. Sulla base della revisione dei casi derivanti sia da studi clinici sia dall'uso dopo la commercializzazione, vi è sufficiente evidenza a sostegno di un'associazione tra la terapia con 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 all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

## **4.9 Sovradosaggio**

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

## **5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

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

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

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

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

- *In vivo*: inibizione del riassorbimento osseo osteoclastico, che modifica il microambiente del midollo osseo, rendendolo meno adatto alla crescita di cellule tumorali; attività antiangiogenetica ed antidolorifica.
- *In vitro*: inibizione della proliferazione degli osteoblasti, attività citostatica e proapoptosica dirette su cellule tumorali, effetto sinergico citostatico con altri farmaci antitumorali, attività di inibizione dell'adesione/ 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 del tasso di eventi per paziente – rapporto di morbilità scheletrica. L'analisi degli eventi multipli ha mostrato una riduzione del 36% del rischio di sviluppare SRE nel gruppo acido zoledronico 4 mg rispetto al placebo. I pazienti trattati con acido zoledronico 4 mg hanno

riportato un minor incremento del dolore rispetto ai pazienti trattati con placebo, e la differenza ha raggiunto la significatività ai mesi 3, 9, 21 e 24. Un numero inferiore di pazienti trattati con acido zoledronico 4 mg ha riportato fratture patologiche. Gli effetti del trattamento sono risultati meno pronunciati nei pazienti con lesioni blastiche. I risultati di efficacia sono riportati nella Tabella 2.

In un secondo studio, che comprende tumori solidi diversi dal carcinoma della mammella o dal carcinoma della prostata, l'acido zoledronico 4 mg ha ridotto significativamente la percentuale di pazienti con un SRE, ha ritardato significativamente il tempo mediano alla comparsa del primo SRE di > 2 mesi e ha ridotto il rapporto di morbilità scheletrica. L'analisi degli eventi multipli ha mostrato una riduzione del 30,7% del rischio di sviluppare SRE nel gruppo acido zoledronico 4 mg rispetto al placebo. I risultati di efficacia sono riportati nella Tabella 3.

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

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

\* Comprende fratture vertebrali e non vertebrali

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

NR Non raggiunto

NA Non applicabile

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

	Qualsiasi SRE (+TIH)		Fratture*		Radioterapia all'osso	
	Acido zoledronico 4 mg	Placebo	Acido zoledronico 4 mg	Placebo	Acido zoledronico 4 mg	Placebo
N	257	250	257	250	257	250
Percentuale di pazienti con SRE (%)	39	48	16	22	29	34
p - value	0,039		0,064		0,173	
Tempo mediano al SRE (giorni)	236	155	NR	NR	424	307
p - value	0,009		0,020		0,079	

Tasso di morbilità scheletrica	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
p - value	0,012		0,066		0,099	
Riduzione del rischio dell'insorgenza di eventi multipli ** (%)	30,7	-	NA	NA	NA	NA
p - value	0,003		NA		NA	

\* Comprende fratture vertebrali e non vertebrali

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

NR Non raggiunto

NA Non applicabile

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

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

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

\* Comprende fratture vertebrali e non vertebrali

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

NR Non raggiunto

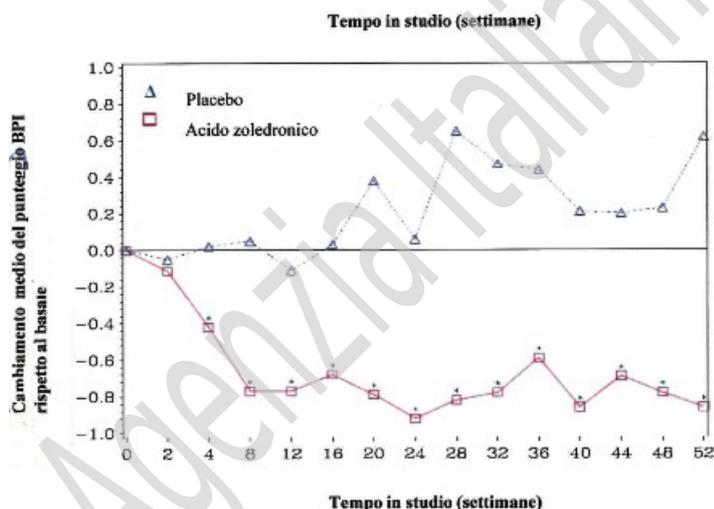
NA Non applicabile

L'acido zoledronico 4 mg è stato anche studiato in 228 pazienti con documentate metastasi ossee da carcinoma della mammella in uno studio in doppio cieco, randomizzato, controllato verso placebo per valutare l'effetto di 4 mg di acido zoledronico sul rapporto di morbilità scheletrica (SRE), calcolato come numero totale degli SRE (con l'esclusione di ipercalcemia e corretti per precedente frattura), diviso per il tempo totale di rischio. Le pazienti avevano assunto 4 mg di acido zoledronico o placebo ogni quattro settimane per un anno. Le pazienti erano state uniformemente distribuite tra i gruppi di trattamento acido zoledronico e placebo.

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

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

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



#### Risultati di studi clinici nel trattamento della TIH

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

Per verificare gli effetti di 4 mg di acido zoledronico in confronto a pamidronato alla dose di 90 mg, i risultati di due studi clinici multicentrici "pivotal", in pazienti con TIH, sono stati aggregati per un'analisi pre-definita. L'acido zoledronico alla dose di 8 mg, ha dimostrato una normalizzazione

più veloce della concentrazione di calcio sierico al giorno 4, e al giorno 7, per le dosi di 4 mg e 8 mg di acido zoledronico. 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	45,3% (p=0.104)	82,6% (p=0,005)*	88,4%
Acido zoledronico 8 mg	55,6% (p=0.021)*	83,3% (p=0,010)*	86,7%
Pamidronato 90 mg (N=99)	33,3%	63,6%	69,7%
*p-value 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 (p-value: 0,001 per 4 mg e 0,007 per 8 mg di acido zoledronico). Non vi sono state differenze statisticamente significative tra le due diverse dosi di acido zoledronico.

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

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

#### Popolazione pediatrica

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

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

L'endpoint primario dello studio era la variazione percentuale dal basale della densità minerale ossea (BMD) della colonna lombare dopo 12 mesi di trattamento. Gli effetti attesi del trattamento sulla BMD sono risultati simili, ma il disegno dello studio non era sufficientemente robusto per stabilire la non-inferiore efficacia dell'acido zoledronico. In particolare, non c'è stata chiara

evidenza di efficacia sull'incidenza delle fratture o sul dolore. Eventi avversi con fratture di ossa lunghe delle estremità inferiori sono stati riportati, approssimativamente nel 24% (femore) e nel 14% (tibia) dei pazienti con osteogenesi imperfetta grave trattati con acido zoledronico, verso il 12% e il 5% dei pazienti trattati con pamidronato, indipendentemente dal tipo di malattia e dalla relazione di causalità, ma l'incidenza complessiva delle fratture è stata paragonabile tra i pazienti trattati con acido zoledronico e pamidronato: 43% (32/74) vs 41% (31/76). L'interpretazione del rischio di fratture è resa difficile dal fatto che le fratture sono eventi comuni nei pazienti con osteogenesi imperfetta grave, in quanto parte del processo della malattia.

Il tipo di reazioni avverse osservate in questa popolazione è stato simile a quello precedentemente osservato negli adulti con tumori maligni allo stadio avanzato che interessano l'osso (vedere paragrafo 4.8). Le reazioni avverse, classificate in ordine di frequenza, sono presentate in Tabella 6. E' utilizzata la seguente classificazione convenzionale: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), non comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raro (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

**Tabella 6:** Reazioni avverse osservate in pazienti pediatrici con osteogenesi imperfetta grave<sup>1</sup>

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

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

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

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con 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

Le infusioni endovenose singole e ripetute di 5 e 15 minuti di 2, 4, 8 e 16 mg di acido zoledronico in 64 pazienti con metastasi ossee hanno evidenziato i seguenti risultati, indipendentemente dal dosaggio.

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

L'acido zoledronico, somministrato per via endovenosa, è eliminato secondo un processo che si svolge in tre fasi: scomparsa rapida, ad andamento bifasico, del farmaco dalla circolazione sistemica, con emivita 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 totale è di  $5,04 \pm 2,5$  l/h, indipendentemente dalla dose e non influenzata dal sesso, età, razza e peso corporeo. L'incremento del tempo di infusione da 5 a 15 minuti ha prodotto una diminuzione del 30% della concentrazione di acido zoledronico al termine dell'infusione, ma non ha modificato il valore dell'area sotto la curva (concentrazione plasmatica verso tempo).

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

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

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

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

## Popolazioni speciali

### *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, a 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 nei ratti ed endovenosa nei cani di dosi fino a 0,02 mg/kg al giorno 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 nei cani 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 erano ridotti negli studi a lungo termine nell'animale a dosi ripetute per via parenterale ma il parametro cumulativo di assenza di eventi avversi (NOAELs - NO Adverse Event Levels) 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 per tempi più lunghi di dosi comprese nel range della dose terapeutica massima utilizzata nell'uomo per l'acido zoledronico, hanno prodotto effetti tossici in altri organi compresi il tratto gastrointestinale, fegato, milza e polmoni, e nei siti dell'iniezione endovenosa.

### Tossicità riproduttiva

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

### Mutagenesi e carcinogenesi potenziale

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 (E421)  
Sodio citrato diidrato (E331)  
Sodio idrossido (E524) per regolare il pH  
Acido cloridrico (E507) per regolare il pH  
Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

Al fine di evitare potenziali incompatibilità, Acido Zoledronico Zentiva concentrato deve essere diluito con una soluzione salina 9 mg/ml (0,9% w/v) oppure con una soluzione glucosata 50 mg/ml (5% w/v).

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

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

Dopo 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 di norma non si deve superare le 24 ore a 2° C – 8° C. La soluzione refrigerata deve poi essere riportata a temperatura ambiente prima della somministrazione.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.  
Per le condizioni di conservazione dopo diluizione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flaconcino: flaconcino di vetro incolore di tipo I con tappo di gomma bromobutilica rivestito di fluoropolimero e capsula di chiusura di alluminio con componente flip-top.

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

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Prima della somministrazione, 5,0 ml del concentrato di un flaconcino o il volume di concentrato prelevato come richiesto devono essere ulteriormente diluiti con 100 ml di soluzione per infusione libera da calcio [soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9% w/v) o soluzione di glucosio 50 mg/ml (5% w/v)]. Se refrigerata, alla soluzione deve essere permesso di raggiungere la temperatura ambiente prima della somministrazione.

Informazioni aggiuntive sulla manipolazione di acido zoledronico, inclusa la guida per la preparazione delle dosi ridotte, vengono fornite nel paragrafo 4.2.

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

Deve essere usata solo la soluzione limpida, libera da particelle visibili ed incolore.

Gli operatori sanitari devono essere avvisati di non gettare l'acido zoledronico non utilizzato attraverso il sistema di scarico domestico.

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

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

Zentiva Italia S.r.l.

Viale Bodio n. 37/b – 20158 Milano

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

1 flaconcino in vetro da 5 ml	AIC n. 042435014
4 flaconcini in vetro da 5 ml	AIC n. 042435026
5 flaconcini in vetro da 5 ml	AIC n. 042435038
10 flaconcini in vetro da 5 ml	AIC n. 042435040

**9 DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

16 Aprile 2013

**10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Acido Zoledronico Zentiva 5 mg/ 100 ml soluzione per infusione

### 2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni sacca con 100 ml di soluzione contiene 5 mg di acido zoledronico anidro (come monoidrato).  
Ogni ml della soluzione contiene 0,05 mg di acido zoledronico anidro (come monoidrato).

Eccipiente con effetto noto: questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per sacca (100 ml), pertanto essenzialmente è “libero da sodio”.

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

### 3 FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione

Soluzione limpida ed incolore.

Il pH della soluzione è: 6,2 – 6,8.

### 4 INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'osteoporosi

- nelle donne in post-menopausa
- in uomini adulti

ad aumentato rischio di fratture, compresi i soggetti che hanno subito una recente frattura dell'anca da trauma lieve.

Trattamento dell'osteoporosi associata a terapia sistemica a lungo termine con glucocorticoidi

- nelle donne in post-menopausa
- in uomini adulti

ad aumentato rischio di frattura.

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 Zentiva. Ciò è particolarmente importante per gli anziani (>65 anni) e per i pazienti in terapia con diuretici.

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

##### *Osteoporosi*

Per il trattamento dell'osteoporosi postmenopausale, dell'osteoporosi nell'uomo e per il trattamento dell'osteoporosi associata a terapia sistemica a lungo termine con glucocorticoidi, la dose raccomandata è una singola infusione endovenosa di Acido Zoledronico Zentiva 5 mg somministrata una volta l'anno.

Non è stata stabilita la durata ottimale del trattamento con bisfosfonati per l'osteoporosi. La necessità di un trattamento continuativo deve essere rivalutata in ogni singolo paziente periodicamente in funzione dei benefici e dei rischi potenziali di Acido Zoledronico Zentiva, in particolare dopo 5 o più anni d'uso.

Nei pazienti con una recente frattura dell'anca da trauma lieve, si raccomanda la somministrazione per infusione di Acido Zoledronico Zentiva almeno due settimane dopo guarigione della frattura dell'anca (vedere paragrafo 5.1).

Nei pazienti con una recente frattura dell'anca da trauma lieve, si raccomanda la somministrazione di una dose di carico da 50.000 a 125.000 UI di vitamina D, somministrata per via orale o per via intramuscolare, precedentemente alla prima infusione di Acido Zoledronico Zentiva.

#### *Morbo di Paget*

Per il trattamento del morbo di Paget, Acido Zoledronico Zentiva 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 Zentiva 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 Zentiva (vedere paragrafo 4.4).

Ripresa del trattamento del morbo di Paget: Nel morbo di Paget, dopo un trattamento iniziale con Acido Zoledronico Zentiva, è stato osservato un periodo di remissione prolungato nei pazienti rispondenti. La ripresa del trattamento in pazienti con recidiva consiste nell'infusione endovenosa aggiuntiva di 5 mg di Acido Zoledronico Zentiva dopo un intervallo di un anno e oltre dal trattamento iniziale. I dati disponibili sulla ripresa del trattamento del morbo di Paget sono limitati (vedere paragrafo 5.1).

#### Popolazioni speciali

##### *Pazienti con compromissione renale*

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

Nei pazienti con clearance della creatinina  $\geq 35$  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 ( $\geq 65$ anni)*

Poiché 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 Zentiva (5 mg in 100 ml di soluzione pronta per l'infusione) è somministrato attraverso una linea infusoriale con membrana di ventilazione e viene somministrato lentamente 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 Zentiva, vedere il paragrafo 6.6. Ai pazienti trattati con Acido Zoledronico Zentiva 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 di impiego

#### Funzione renale

L'uso di Acido Zoledronico Zentiva 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. È stata osservata compromissione renale in pazienti dopo una singola somministrazione. 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 Zentiva deve essere calcolata la clearance della creatinina sulla base del peso corporeo attuale usando la formula di Cockcroft-Gault.
- L'aumento transitorio della creatinina sierica può essere più marcato in pazienti con sottostante compromissione della funzionalità renale.
- Nei pazienti a rischio deve essere considerato il monitoraggio della creatinina sierica.
- Acido Zoledronico Zentiva 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 Zentiva i pazienti, in particolare i pazienti anziani e quelli in terapia con diuretici, devono essere idratati adeguatamente.
- Una singola infusione di Acido Zoledronico Zentiva 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 adeguato apporto di calcio e vitamina D prima di iniziare la terapia con Acido Zoledronico Zentiva (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 primi 10 giorni successivi all'infusione di Acido Zoledronico Zentiva (vedere paragrafo 4.8).

Si raccomanda di associare alla somministrazione di Acido Zoledronico Zentiva un adeguato supplemento di calcio e 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 due volte al giorno almeno nei 10 giorni successivi alla somministrazione di acido zoledronico (vedere paragrafo 4.2). I pazienti devono essere informati sui 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 Zentiva.

Nei pazienti in trattamento con bisfosfonati, compreso acido zoledronico, è stato riportato non frequentemente dolore grave 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 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 del medicinale di inibire il riassorbimento osseo (rischio maggiore per molecole molto potenti), via di somministrazione (rischio maggiore per la somministrazione parenterale) e dose cumulativa della terapia di riassorbimento osseo.
- 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, protesi dentarie con scarsa aderenza, anamnesi 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 o 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 della somministrazione di 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.

#### Fratture atipiche del femore

Sono state riportate fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore durante il trattamento con bisfosfonati, principalmente in pazienti in terapia da lungo tempo per l'osteoporosi. Queste fratture trasversali o oblique corte, possono verificarsi in qualsiasi parte del femore a partire da appena sotto il piccolo trocantere fino a sopra la linea sovracondiloidea. Queste fratture si verificano spontaneamente o dopo un trauma minimo e alcuni pazienti manifestano dolore alla coscia o all'inguine, spesso associato a evidenze 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 beneficio rischio individuale.

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

### Generale

L'incidenza dei sintomi che si manifestano dopo l'infusione entro i primi tre giorni dopo la somministrazione di Acido Zoledronico Zentiva può essere ridotta con la somministrazione di paracetamolo o ibuprofene poco dopo la somministrazione di Acido Zoledronico Zentiva.

Sono disponibili altri medicinali contenenti acido zoledronico come sostanza attiva per indicazioni oncologiche. I pazienti trattati con Acido Zoledronico Zentiva non devono essere trattati in concomitanza con tali medicinali o con qualsiasi altro bisfosfonato, poiché gli effetti combinati di queste sostanze sono sconosciuti.

### Eccipienti con effetto noto

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per sacca (100 ml), pertanto è essenzialmente "libero da sodio".

### **4.5 Interazioni con altri medicinali e 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 farmaci saldamente legati alle proteine.

L'acido zoledronico è eliminato per escrezione renale. Usare cautela quando 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**

#### Donne in età fertile

Acido zoledronico non è raccomandato in donne potenzialmente in gravidanza.

#### Gravidanza

Acido zoledronico è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso dell'acido zoledronico in donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali con acido zoledronico hanno evidenziato una tossicità riproduttiva comprese malformazioni (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

#### Allattamento

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

### Fertilità

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

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

Reazioni avverse, quali capogiri, possono alterare la 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: piressia (17,1%), mialgia (7,8%), malattia simil-influenzale (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 verifica 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 (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); non comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

**Tabella 1**

<b><i>Infezioni ed infestazioni</i></b>	<i>Non comune</i>	Influenza, nasofaringite
<b><i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i></b>	<i>Non comune</i>	Anemia
<b><i>Disturbi del sistema immunitario</i></b>	<i>Non nota**</i>	Reazioni di ipersensibilità compresi rari casi di broncospasmo, orticaria e angioedema e casi molto rari di reazione anafilattica /shock anafilattico
<b><i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i></b>	<i>Comune</i>	Ipocalcemia*
	<i>Non comune</i>	Diminuzione dell'appetito
<b><i>Disturbi psichiatrici</i></b>	<i>Non comune</i>	Insonnia
<b><i>Patologie del sistema nervoso</i></b>	<i>Comune</i>	Cefalea, capogiri
	<i>Non comune</i>	Letargia, parestesia, sonnolenza, tremori, sincope, disgeusia
<b><i>Patologie dell'occhio</i></b>	<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
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	<i>Non comune</i>	Vertigini
<b>Patologie cardiache</b>	<i>Comune</i>	Fibrillazione atriale
	<i>Non comune</i>	Palpitazioni
<b>Patologie vascolari</b>	<i>Non comune</i>	Ipertensione, vampate
	<i>Non nota**</i>	Ipotensione (alcuni dei pazienti avevano fattori di rischio sottostanti)
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	<i>Non comune</i>	Tosse, dispnea
<b>Patologie gastrointestinali</b>	<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 <sup>#</sup>
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	<i>Non comune</i>	Eruzione cutanea, iperidrosi, prurito, eritema
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	<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 sottotrocanteriche e diafisarie del femore <sup>†</sup> (reazione avversa di classe dei bisfosfonati)
	<i>Non nota**</i>	Osteonecrosi della mandibola/mascella (vedere paragrafi 4.4 e 4.8, Effetti di classe)
<b>Patologie renali e urinarie</b>	<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 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)
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	<i>Molto comune</i>	Piressia
	<i>Comune</i>	Malattia simil-influenzale, brividi, affaticamento, astenia, dolore, malessere, reazione al sito d'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 piresia, vomito e diarrea
<b>Esami diagnostici</b>	<i>Comune</i>	Aumento della proteina C reattiva
	<i>Non comune</i>	Diminuzione del calcio ematico

# 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.

### 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 l'acido zoledronico e a 0,8% per il placebo.

### Effetti di classe

#### 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, si è osservata compromissione renale soprattutto in pazienti con preesistente disfunzione renale o con ulteriori fattori di rischio (ad esempio età avanzata, pazienti oncologici sottoposti a chemioterapia, uso concomitante di medicinali nefrotossici, concomitante terapia diuretica, grave disidratazione), la maggioranza dei quali era 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 somministrazione) 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 entro 10 giorni nell'1,8% dei pazienti trattati con acido zoledronico rispetto allo 0,8% dei pazienti trattati con placebo.

#### Ipocalcemia

In studi clinici sull'osteoporosi, circa lo 0,2% dei 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, risolvendosi 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 dopo le infusioni successive.

È stato somministrato un adeguato supplemento di vitamina D e di calcio a tutte le pazienti arruolate nello studio sull'osteoporosi postmenopausale, 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 sulla prevenzione delle fratture cliniche dopo una recente frattura dell'anca, non sono stati misurati di routine i livelli di vitamina D ma la maggioranza dei pazienti aveva ricevuto una dose di calcio 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*

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 paragrafo 4.4). In uno studio clinico di grandi dimensioni condotto in 7.736 pazienti è stata riportata osteonecrosi della mandibola/mascella 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 con 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 all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili)

#### **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 patologie dell'osso, bisfosfonati, codice ATC: M05BA08.

#### Meccanismo di azione

L'acido zoledronico appartiene alla classe dei bisfosfonati contenenti azoto ed agisce principalmente sul tessuto osseo. È un inibitore del processo di riassorbimento del tessuto osseo mediato dagli osteoclasti.

#### Effetti farmacodinamici

L'azione selettiva dei bisfosfonati sull'osso è dovuta alla loro elevata 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.

Il trattamento con acido zoledronico ha ridotto rapidamente la velocità di turnover osseo dagli elevati livelli postmenopausali con il nadir dei marker di riassorbimento osservato al giorno 7 e dei marker di formazione alla settimana 12. Successivamente i marker ossei si sono stabilizzati nei range premenopausali. Non si è verificata riduzione progressiva dei marker di turnover osseo con dosaggio annuale ripetuto.

#### Efficacia clinica nel trattamento dell'osteoporosi postmenopausale (PFT)

L'efficacia e la sicurezza di acido zoledronico 5 mg una volta all'anno per 3 anni consecutivi sono state dimostrate in donne in postmenopausa (7.736 donne di età 65-89 anni) con: T-score della densità minerale ossea (BMD) del collo femorale  $\leq -1,5$  e almeno due fratture vertebrali preesistenti lievi o una moderata; oppure T-score della BMD del collo femorale  $\leq -2,5$  con o senza evidenza di fratture vertebrali preesistenti. L'85% delle pazienti era al primo trattamento con bisfosfonati. Le donne valutate per l'incidenza di fratture vertebrali non hanno ricevuto terapia concomitante per l'osteoporosi, che era invece concessa alle donne valutate per le fratture all'anca e per tutte le fratture cliniche. La terapia concomitante per l'osteoporosi include: calcitonina, raloxifene, tamoxifene, terapia ormonale sostitutiva, tibolone; ma ha escluso gli altri bisfosfonati. Tutte le donne hanno ricevuto giornalmente da 1.000 a 1.500 mg di calcio elementare e da 400 a 1.200 UI di supplemento di vitamina D.

#### *Effetto sulle fratture vertebrali morfometriche*

L'acido zoledronico ha ridotto in modo significativo l'incidenza di una o più nuove fratture vertebrali in tre anni e già alla rilevazione del primo anno (vedere Tabella 2).

**Tabella 2: Riassunto dell'efficacia nelle fratture vertebrali a 12, 24 e 36 mesi**

Risultati	Acido zoledronico (%)	Placebo (%)	Riduzione assoluta nell'incidenza di frattura % (CI)	Riduzione relativa nell'incidenza di frattura % (CI)
Almeno una nuova frattura vertebrale (anno 0-1)	1,5	3,7	2,2 (1,4 - 3,1)	60 (43 - 72)**
Almeno una nuova frattura vertebrale (anno 0-2)	2,2	7,7	5,5 (4,4 - 6,6)	71 (62 - 78)**
Almeno una nuova frattura vertebrale (anno 0-3)	3,3	10,9	7,6 (6,3 - 9,0)	70 (62 - 76)**
** p <0,0001				

I pazienti di età maggiore o uguale a 75 anni trattati con acido zoledronico hanno mostrato una riduzione del rischio di fratture vertebrali del 60% rispetto ai pazienti trattati con placebo (p<0,0001).

#### *Effetto sulle fratture dell'anca*

L'acido zoledronico ha dimostrato un consistente effetto in 3 anni determinando una riduzione del 41% nel rischio di fratture dell'anca (95% CI, da 17% a 58%). Il tasso degli episodi di frattura all'anca è stato 1,44% nel gruppo trattato con acido zoledronico, rispetto al 2,49% nel gruppo trattato con placebo. La riduzione del rischio è stata del 51% nei pazienti al primo trattamento con bisfosfonati e del 42% nei pazienti a cui era stata concessa l'assunzione della terapia concomitante per l'osteoporosi.

#### *Effetto su tutte le fratture cliniche*

Tutte le fratture cliniche sono state esaminate sulla base di evidenze radiografiche e/o cliniche. Un riassunto dei risultati è presentato nella Tabella 3.

**Tabella 3: Confronto tra trattamenti nell'incidenza delle principali variabili delle fratture cliniche in 3 anni**

Risultati	Acido zoledronico (N=3.875) tasso evento (%)	Placebo (N=3.861) tasso evento (%)	Riduzione assoluta del tasso di evento frattura % (CI)	Riduzione relativa del rischio nell'incidenza della frattura % (CI)
Qualsiasi frattura clinica (1)	8,4	12,8	4,4 (3,0 - 5,8)	33 (23 - 42)**
Frattura vertebrale clinica (2)	0,5	2,6	2,1 (1,5 - 2,7)	77 (63 - 86)**
Frattura non vertebrale (1)	8,0	10,7	2,7 (1,4 - 4,0)	25 (13 - 36)*
* p-value <0,001, **p-value <0,0001 (1) Eccetto fratture delle dita delle mani, dei piedi e facciali (2) Compresa fratture vertebrali cliniche toraciche e cliniche lombari.				

#### *Effetto sulla densità minerale ossea (BMD)*

L'acido zoledronico ha aumentato in modo significativo il valore della BMD a livello della colonna lombare, anca e radio distale in relazione al trattamento con placebo in tutte le rilevazioni (6, 12, 24 e 36 mesi). Il trattamento con acido zoledronico ha evidenziato un aumento del 6,7% della BMD alla colonna lombare, del 6,0% all'anca in totale, del 5,1% al collo femorale e del 3,2% al radio distale rispetto al placebo nei 3 anni di trattamento.

#### *Istologia ossea*

In 152 pazienti in post-menopausa con osteoporosi trattate con acido zoledronico (N=82) o placebo (N=70), le biopsie ossee sono state ottenute dalla cresta iliaca 1 anno dopo la terza dose annuale. L'analisi istomorfometrica ha mostrato una riduzione del 63% del turnover osseo. Nelle pazienti

trattate con acido zoledronico non sono state rilevate osteomalacia, fibrosi del midollo e formazione di osso non lamellare. Con l'eccezione di un caso, il marcatore delle tetracicline è stato rintracciato in tutte le 82 biopsie eseguite sulle pazienti trattate con acido zoledronico. La tomografia microcomputerizzata ( $\mu$ CT) ha dimostrato un aumento del volume dell'osso trabecolare e il mantenimento dell'architettura dell'osso trabecolare nelle pazienti trattate con acido zoledronico in confronto con placebo.

#### *Marker di turnover osseo*

Sono state eseguite valutazioni di fosfatasi alcalina osso-specifica (BSAP), propeptide sierico N-terminale del collagene di tipo I (P1NP) e telopeptidi beta-C (b-CTx) sierici in sottogruppi da 517 a 1.246 pazienti ad intervalli periodici nel corso dello studio. Il trattamento con una dose annuale di 5 mg di acido zoledronico ha ridotto in modo significativo la BSAP del 30% rispetto al valore basale a 12 mesi, mantenuto al 28% sotto il livello basale a 36 mesi. Il P1NP è diminuito significativamente del 61% al di sotto del livello basale a 12 mesi e si è mantenuto al 52% al di sotto del livello basale a 36 mesi. Il b-CTx è risultato ridotto in modo significativo del 61% rispetto al livello basale a 12 mesi e si è mantenuto al 55% al di sotto dei livelli basali a 36 mesi. In tutto il periodo di tempo osservato i marker di turnover osseo sono rimasti all'interno del range premenopausale alla fine di ogni anno. La ripetizione del dosaggio non ha provocato ulteriori riduzioni dei marker di turnover osseo.

#### *Effetto sulla statura*

Nello studio di tre anni sull'osteoporosi, è stata misurata annualmente la statura in posizione eretta con l'ausilio di uno stadiometro. Il gruppo trattato con acido zoledronico ha evidenziato circa 2,5 mm in meno di riduzione della statura rispetto al gruppo trattato con placebo (95% CI 1,6 mm, 3,5 mm) [p=0,0001].

#### *Giorni di disabilità*

Rispetto al placebo, l'acido zoledronico ha ridotto in modo significativo la media dei giorni di attività ridotta e dei giorni di riposo a letto dovuti a dolore lombare rispettivamente di 17,9 giorni e di 11,3 giorni, riducendo altresì la media dei giorni di attività ridotta e dei giorni di riposo a letto dovuti a fratture rispettivamente di 2,9 giorni e di 0,5 giorni in confronto con placebo (tutti p=0,01).

#### Efficacia clinica nel trattamento dell'osteoporosi in pazienti ad aumentato rischio di fratture dopo una recente frattura dell'anca (RFT)

L'incidenza di fratture cliniche, comprese quelle vertebrali, non vertebrali e fratture dell'anca incluse, è stata valutata in 2.127 uomini e donne di età compresa tra 50-95 anni (età media 74,5 anni) con una recente (entro 90 giorni) frattura dell'anca da trauma lieve che sono stati seguiti per una media di 2 anni con il trattamento in studio. In circa il 42% dei pazienti il T-score del collo del femore era inferiore a -2,5 e in circa il 45% dei pazienti il T-score del collo del femore era superiore a -2,5. L'acido zoledronico è stato somministrato una volta all'anno, finché le fratture cliniche sono state confermate in almeno 211 pazienti della popolazione in studio. I livelli di vitamina D non sono stati misurati di routine ma è stata somministrata alla maggioranza dei pazienti, 2 settimane prima dell'infusione, una dose di carico di vitamina D (da 50.000 a 125.000 UI per via orale o per via intramuscolare). Tutti i partecipanti avevano assunto giornalmente da 1.000 a 1.500 mg di calcio elementare oltre ad un supplemento di vitamina D da 800 a 1.200 UI. Il 95% dei pazienti aveva ricevuto l'infusione dopo due o più settimane dalla riparazione della frattura dell'anca e il tempo mediano dell'infusione era di circa sei settimane dopo la guarigione della frattura dell'anca. La variabile primaria di efficacia è stata l'incidenza di fratture cliniche per tutta la durata dello studio.

#### *Effetto su tutte le fratture cliniche*

Le percentuali di incidenza delle principali variabili di frattura clinica sono presentate nella Tabella 4.

**Tabella 4: Confronto tra trattamenti nell'incidenza delle principali variabili di frattura clinica**

Risultati	Acido zoledronico (N=1.065) tasso evento (%)	Placebo (N=1.062) tasso evento (%)	Riduzione assoluta del tasso di evento frattura % (CI)	Riduzione relativa del rischio nell'incidenza della frattura % (CI)
Qualsiasi frattura clinica (1)	8,6	13,9	5,3 (2,3 - 8,3)	35 (16 - 50)**
Frattura vertebrale clinica (2)	1,7	3,8	2,1 (0,5 - 3,7)	46 (8 - 68)*
Frattura non vertebrale (1)	7,6	10,7	3,1 (0,3 - 5,9)	27 (2 - 45)*
* p-value <0,05, **p-value <0,01 (1) Eccetto fratture delle dita delle mani, dei piedi e facciali (2) Compresse fratture cliniche vertebrali toraciche e lombari				

Lo studio non era stato disegnato per misurare differenze significative nella frattura dell'anca, ma è stato osservato un andamento a favore della riduzione di nuove fratture dell'anca.

Nel gruppo di trattamento con acido zoledronico tutte le cause di mortalità sono risultate il 10% (101 pazienti) rispetto al 13% (141 pazienti) nel gruppo placebo. Ciò corrisponde ad una riduzione del rischio di tutte le cause di mortalità del 28% (p=0,01).

L'incidenza di un ritardo della guarigione delle fratture dell'anca è stato confrontabile tra acido zoledronico (34 [3,2%]) e placebo (29 [2,7%]).

#### *Effetto sulla densità minerale ossea (BMD)*

Nello studio HORIZON-RFT, il trattamento con acido zoledronico ha aumentato in modo significativo il valore della BMD dell'anca totale e del collo femorale in relazione al trattamento con placebo su tutte le rilevazioni. Il trattamento con acido zoledronico ha evidenziato un aumento del 5,4% della BMD dell'anca totale e del 4,3% del collo femorale nei 24 mesi di trattamento rispetto al placebo.

#### Efficacia clinica negli uomini

Nello studio HORIZON-RFT sono stati randomizzati 508 uomini e 185 pazienti sono stati valutati per la BMD dopo 24 mesi. Nei pazienti trattati con acido zoledronico è stato osservato dopo 24 mesi un aumento significativo simile del 3,6% della BMD dell'anca totale paragonabile agli effetti osservati nelle donne in post-menopausa nell'ambito dello studio HORIZON-PFT. Lo studio non era stato dimensionato per dimostrare una riduzione delle fratture cliniche negli uomini; l'incidenza di fratture cliniche è stata del 7,5% negli uomini trattati con acido zoledronico rispetto all'8,7% nel placebo.

In un altro studio negli uomini (studio CZOL446M2308) un'infusione annuale di acido zoledronico è risultata non inferiore ad alendronato somministrato settimanalmente relativamente alla percentuale di variazione della BMD della colonna vertebrale dopo 24 mesi rispetto al basale.

### Efficacia clinica nell'osteoporosi indotta dalla terapia sistemica a lungo termine con glucocorticoidi

L'efficacia e la sicurezza di acido zoledronico nel trattamento e nella prevenzione dell'osteoporosi indotta da terapia sistemica a lungo termine con glucocorticoidi sono state valutate in uno studio randomizzato, multicentrico, in doppio cieco, stratificato, con controllo attivo su 833 uomini e donne di età tra 18-85 anni (età media per gli uomini 56,4 anni; per le donne 53,5 anni) trattati con >7,5 mg/die di prednisone per via orale (o equivalente). I pazienti erano stati stratificati in funzione della durata del trattamento con glucocorticoidi prima della randomizzazione ( $\leq 3$  mesi rispetto a  $>3$  mesi). La durata dello studio è stata di un anno. I pazienti erano stati randomizzati ad acido zoledronico 5 mg in singola infusione o a risedronato per via orale 5 mg al giorno per un anno. Tutti i partecipanti allo studio avevano ricevuto giornalmente 1.000 mg di calcio elementare più un supplemento di vitamina D da 400 a 1.000 UI. L'efficacia è stata dimostrata se la non inferiorità rispetto a risedronato si mostrava in modo sequenziale relativamente alla variazione percentuale della BMD della colonna vertebrale dopo 12 mesi rispetto al basale rispettivamente nelle sottopopolazioni trattamento e prevenzione. La maggioranza dei pazienti ha continuato l'assunzione di glucocorticoidi per la durata di un anno dello studio.

#### *Effetto sulla densità minerale ossea (BMD)*

Gli aumenti della BMD alla colonna vertebrale e al collo femorale dopo 12 mesi sono stati significativamente maggiori nel gruppo in trattamento con acido zoledronico rispetto a risedronato ( $p < 0,03$  per tutte le valutazioni). Nella sottopopolazione di pazienti che aveva ricevuto glucocorticoidi per più di 3 mesi prima della randomizzazione, l'acido zoledronico ha prodotto un aumento della BMD alla colonna vertebrale del 4,06% rispetto al 2,71% di risedronato (differenza media: 1,36%;  $p < 0,001$ ). Nella sottopopolazione di pazienti che aveva ricevuto glucocorticoidi per 3 mesi o meno prima della randomizzazione, l'acido zoledronico ha prodotto un aumento della BMD alla colonna vertebrale del 2,60% rispetto allo 0,64% di risedronato (differenza media: 1,96%;  $p < 0,001$ ). Lo studio non era stato dimensionato per dimostrare una riduzione delle fratture rispetto a risedronato. L'incidenza di fratture è stata 8 per i pazienti trattati con acido zoledronico rispetto a 7 per i pazienti trattati con risedronato ( $p = 0,8055$ ).

### Efficacia clinica nel trattamento del morbo di Paget osseo

L'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, l'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 media di follow-up di 3,8 anni dal momento del dosaggio, la quota di pazienti che hanno completato il Periodo di Osservazione Prolungato per la necessità di una ripresa del trattamento (giudizio clinico) è risultata maggiore per il risedronato (48 pazienti, oppure 41,7%) rispetto all'acido zoledronico (11 pazienti, oppure 7,2%). Il tempo medio di conclusione del Periodo di Osservazione Prolungato a causa della necessità di

una ripresa del trattamento 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 5 mg di 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 alla ripresa del trattamento. 5 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 in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il morbo di Paget osseo, l'osteoporosi in donne in post-menopausa ad aumentato rischio di frattura, l'osteoporosi in uomini ad aumentato rischio di frattura e la prevenzione di fratture cliniche dopo una frattura dell'anca in uomini e donne (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 eliminazione ( $\alpha$  e  $\beta$  con i valori di  $t_{1/2}$  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 assorbimento nell'osso è comune per tutti i bisfosfonati ed è presumibilmente una conseguenza dell'analogia strutturale al pirofosfato. Come per altri bisfosfonati, il tempo di ritenzione dell'acido zoledronico nelle ossa è molto lungo. 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 al 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 attivo 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 (legame pari a circa il 43-55%) e il legame è indipendente dalla concentrazione. Pertanto, le interazioni risultanti dallo spiazzamento di farmaci 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  $84 \pm 29$  ml/min (intervallo da 22 a 143 ml/min). I piccoli aumenti osservati nella AUC(0-24hr), tra circa il 30% e 40% nella compromissione renale da lieve a moderata, rispetto ai pazienti con funzionalità renale normale, e l'assenza di accumulo del farmaco a seguito di dosi multiple indipendentemente dalla funzionalità renale, suggeriscono che non sono necessari aggiustamenti della dose di acido zoledronico in caso di compromissione renale lieve (Clcr = 50–80 ml/min) e moderata fino a clearance della creatinina pari a 35 ml/min. L'uso di acido zoledronico 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.

### **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-riassorbitiva del prodotto.

### Tossicità riproduttiva

Gli studi di teratologia sono stati effettuati in due specie, entrambi tramite 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 (E421)

Sodio citrato diidrato (E331)

Sodio idrossido (E524) per regolare il pH

Acido cloridrico (E507) per regolare il pH

Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

Questo medicinale non deve entrare in contatto con soluzioni contenenti calcio. L'acido zoledronico non deve essere miscelato o somministrato per via endovenosa con altri medicinali.

### **6.3 Periodo di validità**

Sacca di infusione chiusa: 2 anni

Dopo l'apertura: 24 ore a 2°C – 8°C

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non usato immediatamente, i tempi di conservazione in uso e le condizioni di conservazione prima dell'uso rientrano nella responsabilità dell'utilizzatore e di norma non devono superare le 24 ore a 2°C – 8°C.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

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

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

100 ml di soluzione in una sacca di plastica trasparente (poliolefina film) con un'uscita e un connettore con una membrana di gomma grigia.

L'acido zoledronico è fornito in confezioni da 1 sacca.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Solo monouso.

La soluzione deve essere utilizzata solo se è limpida, priva di particelle o di alterazione del colore.

Se conservata in frigorifero, lasciare che la soluzione refrigerata raggiunga la temperatura ambiente prima della somministrazione.

Durante la preparazione dell'infusione devono essere seguite tecniche asettiche.

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**

Zentiva Italia S.r.l.  
Viale Bodio n. 37/b  
20158 Milano

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

1 sacca in PO da 100 ml      AIC n.042435053

**9 DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

16 Aprile 2013

**10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco