

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Aclasta 5 mg soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flacone con 100 ml di soluzione contiene 5 mg di acido zoledronico (come monoidrato).

Ogni ml della soluzione contiene 0,05 mg di acido zoledronico (come monoidrato).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione

Soluzione limpida ed incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'osteoporosi

- nelle donne in post-menopausa
- negli uomini adulti

ad aumentato rischio di fratture, compresi quelli con una recente frattura dell'anca da trauma lieve.

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

- in donne in post-menopausa
- in uomini adulti

ad aumentato rischio di frattura.

Trattamento del morbo di Paget osseo negli adulti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

I pazienti devono essere idratati adeguatamente prima della somministrazione di Aclasta. Ciò è particolarmente importante per gli anziani (≥ 65 anni) e per i pazienti in terapia con diuretici.

Si raccomanda di associare alla somministrazione di Aclasta un adeguato supplemento di calcio e vitamina D.

Osteoporosi

Per il trattamento dell'osteoporosi post-menopausale, 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 Aclasta 5 mg somministrata una volta all'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 rischi potenziali di Aclasta, 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 Aclasta 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 Aclasta.

Morbo di Paget

Per il trattamento del morbo di Paget, Aclasta deve essere prescritto solo da medici esperti nel trattamento del morbo di Paget osseo. La dose raccomandata è una singola infusione endovenosa di Aclasta 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 Aclasta (vedere paragrafo 4.4).

Ritratamento del morbo di Paget: nel morbo di Paget, dopo il trattamento iniziale con Aclasta, è stato osservato un periodo di remissione prolungato nei pazienti rispondenti. Il ritratamento nei pazienti con recidiva consiste in un'ulteriore infusione endovenosa di Aclasta 5 mg dopo un intervallo di un anno o più dal trattamento iniziale. Sono disponibili dati limitati sul ritratamento del morbo di Paget (vedere paragrafo 5.1).

Popolazioni speciali

Pazienti con compromissione renale

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

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

Pazienti con compromissione epatica

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

Anziani (≥ 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

Aclasta non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni. Non ci sono dati disponibili per i bambini al di sotto dei 5 anni di età. I dati al momento disponibili per bambini di età compresa tra 5 e 17 anni sono riportati nel paragrafo 5.1.

Modo di somministrazione

Uso endovenoso.

Aclasta 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 Aclasta, vedere il paragrafo 6.6.

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

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Funzione renale

L'uso di Aclasta 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 Aclasta (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 Aclasta. Dopo somministrazione singola nei pazienti è stata osservata compromissione renale. Raramente si è verificata insufficienza renale che comportasse la necessità di dialisi o con esito fatale in pazienti con sottostante compromissione renale o con uno qualsiasi dei fattori di rischio sopra descritti.

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

- Prima di ogni infusione di Aclasta, deve essere calcolata la clearance della creatinina in base al peso corporeo utilizzando la formula di Cockcroft-Gault.
- L'aumento transitorio della creatinina sierica può essere più marcato in pazienti con sottostante compromissione renale.
- Nei pazienti a rischio deve essere considerato il monitoraggio periodico della creatinina sierica.
- Aclasta 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 Aclasta i pazienti, in particolare i pazienti anziani e quelli in terapia con diuretici, devono essere idratati adeguatamente.
- Una singola infusione di Aclasta non deve superare 5 mg e la durata dell'infusione deve essere di almeno 15 minuti (vedere paragrafo 4.2).

Ipocalcemia

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

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

Si raccomanda di associare alla somministrazione di Aclasta 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 Aclasta (vedere paragrafo 4.2).

I pazienti devono essere informati sui possibili sintomi causati dall'ipocalcemia e devono essere monitorati adeguatamente da un punto di vista clinico durante il periodo a rischio. Nei pazienti affetti dal morbo di Paget si raccomanda di misurare il calcio sierico prima dell'infusione di Aclasta.

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

Osteonecrosi della mandibola/mascella

L'osteonecrosi della mandibola/mascella è stata riportata nel corso dell'esperienza post-marketing in pazienti trattati con Aclasta (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 Aclasta in pazienti con fattori di rischio concomitanti si raccomanda un esame odontoiatrico con le appropriate procedure odontoiatriche preventive ed una valutazione del beneficio-rischio individuale.

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

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

Tutti i pazienti devono essere incoraggiati a mantenere una buona igiene orale, a sottoporsi a controlli dentari di routine e a segnalare immediatamente qualsiasi sintomo orale come mobilità dentale, dolore, gonfiore o mancata rimarginazione di piaghe, oppure secrezione durante il trattamento con acido zoledronico. Nel corso del trattamento, procedure dentarie invasive devono essere eseguite con cautela ed evitate in stretta prossimità del trattamento con acido zoledronico.

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

Osteonecrosi del canale uditivo esterno

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

Fratture atipiche del femore

Sono state riportate fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore, principalmente in pazienti in terapia da lungo tempo con bisfosfonati per l'osteoporosi. Queste fratture trasversali o oblique corte, possono verificarsi in qualsiasi parte del femore a partire da appena sotto il piccolo trocantere fino 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. E' stata riportata anche una limitata guarigione di queste fratture. Nei pazienti con sospetta frattura atipica femorale si deve prendere in considerazione l'interruzione della terapia con bisfosfonati in attesa di una valutazione del paziente basata sul rapporto beneficio rischio individuale.

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

Generale

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

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

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per flacone da 100 ml di Aclasta, quindi risulta essenzialmente "privo di sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili

Aclasta non è raccomandato in donne in età fertile.

Gravidanza

Aclasta 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

Aclasta 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 Aclasta sulla fertilità negli esseri umani.

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

Reazioni avverse, come per esempio capogiro, 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: ipertensione (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 Aclasta. La maggior parte di queste reazioni si è verificata nei primi tre giorni successivi alla somministrazione di Aclasta. 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 come di seguito descritta, la percentuale di pazienti che hanno manifestato reazioni avverse è stata inferiore (rispettivamente del 19,5%, 10,4%, 10,7% dopo la prima, la seconda e la terza infusione).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse nella Tabella 1 sono elencate secondo la classificazione MedDRA per sistemi e organi e categoria di frequenza. Le categorie di frequenza sono definite usando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere 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

<i>Infezioni ed infestazioni</i>	<i>Non comune</i>	Influenza, nasofaringite
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	<i>Non comune</i>	Anemia
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	<i>Non nota**</i>	Reazioni di ipersensibilità compresi rari casi di broncospasmo, orticaria e angioedema e casi molto rari di reazione/shock
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	<i>Comune</i>	Ipocalcemia*
	<i>Non comune</i> <i>Raro</i>	Diminuzione dell'appetito Iposfosfatemia
<i>Disturbi psichiatrici</i>	<i>Non comune</i>	Insonnia
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	<i>Comune</i>	Cefalea, capogiro
	<i>Non comune</i>	Letargia, parestesia, sonnolenza, tremori, sincope, disgeusia
<i>Patologie dell'occhio</i>	<i>Comune</i>	Iperemia oculare
	<i>Non comune</i>	Congiuntivite, dolore oculare
	<i>Raro</i>	Uveite, episclerite, irite
	<i>Non nota**</i>	Sclerite e paroftalmia
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>	<i>Non comune</i>	Vertigine
<i>Patologie cardiache</i>	<i>Comune</i>	Fibrillazione atriale
	<i>Non comune</i>	Palpitazioni
<i>Patologie vascolari</i>	<i>Non comune</i>	Iperensione, vampate
	<i>Non nota**</i>	Ipotensione (alcuni dei pazienti avevano sottostanti fattori di rischio)
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	<i>Non comune</i>	Tosse, dispnea
<i>Patologie gastrointestinali</i>	<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 [#]
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	<i>Non comune</i>	Eruzione cutanea, iperidrosi, prurito, eritema

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	<i>Comune</i>	Mialgia, artralgia, dolore osseo, dolore dorsale, dolore alle estremità
	<i>Non comune</i>	Dolore al collo, rigidità muscoloscheletrica, gonfiore articolare, spasmi muscolari, dolore toracico muscoloscheletrico, dolore muscoloscheletrico, rigidità articolare, artrite, debolezza muscolare
	<i>Raro</i>	Fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore† (reazione avversa di classe dei bisfosfonati)
	<i>Molto raro</i>	Osteonecrosi del canale uditivo esterno (reazione avversa per la classe dei bisfosfonati)
	<i>Non nota**</i>	Osteonecrosi della mandibola/mascella (vedere paragrafi 4.4 e 4.8 Effetti di classe)
Patologie renali e urinarie	<i>Non comune</i>	Aumento della creatinemia, pollachiuria, proteinuria
	<i>Non nota**</i>	Compromissione renale. Sono stati riportati rari casi di insufficienza renale con necessità di dialisi e rari casi con esito fatale in pazienti con preesistente disfunzione renale o con altri fattori di rischio tra i quali età avanzata, uso concomitante di medicinali nefrotossici, concomitante terapia diuretica, o disidratazione successiva all'infusione (vedere paragrafi 4.4 e 4.8 Effetti di classe)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	<i>Molto comune</i>	Piressia
	<i>Comune</i>	Malattia simil-influenzale, brividi, affaticamento, astenia, dolore, malessere, reazione al sito 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 piressia, vomito e diarrea
Esami diagnostici	<i>Comune</i>	Aumento della proteina C reattiva
	<i>Non comune</i>	Diminuzione del calcio nel sangue

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 di fibrillazione atriale era pari al 2,5% (96 su 3.862) e 1,9% (75 su 3.852) in pazienti in trattamento rispettivamente con Aclasta e placebo. La percentuale di eventi avversi gravi di fibrillazione atriale aumentava nei pazienti in trattamento con Aclasta (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 combinata di fibrillazione atriale è stata paragonabile tra Aclasta (2,6%) e placebo (2,1%). Per gli eventi avversi gravi di fibrillazione atriale l'incidenza combinata è stata pari a 1,3% per Aclasta 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, 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) si è osservata compromissione renale. Nella maggioranza dei casi questi pazienti erano in trattamento con una dose di 4 mg ogni 3-4 settimane, ma l'alterazione è stata rilevata anche dopo una singola somministrazione.

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

Ipocalcemia

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

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

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

E' stato somministrato un adeguato supplemento di vitamina D e di calcio a tutti i pazienti arruolati nello studio sull'osteoporosi post-menopausale, nello studio sulla prevenzione delle fratture cliniche dopo frattura dell'anca e negli studi sul morbo di Paget (vedere anche paragrafo 4.2). Nello studio 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 carico di vitamina D prima della somministrazione di Aclasta (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

Casi di osteonecrosi (della mandibola/mascella), sono stati riportati principalmente in pazienti oncologici in trattamento con prodotti 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 Aclasta e in uno trattato con placebo. Casi di osteonecrosi della mandibola/mascella sono stati riportati nell'esperienza post-marketing di Aclasta.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo di azione

L'acido zoledronico appartiene alla classe dei bisfosfonati contenenti azoto ed agisce principalmente sul tessuto osseo. E' 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 Aclasta ha ridotto rapidamente il tasso di turnover osseo dagli elevati livelli post-menopausali 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 pre-menopausali. Non si è verificata riduzione progressiva dei marker di turnover osseo con dosaggio annuale ripetuto.

Efficacia clinica nel trattamento dell'osteoporosi post-menopausale (PFT)

L'efficacia e la sicurezza di Aclasta 5 mg una volta all'anno per 3 anni consecutivi sono state dimostrate in donne in post-menopausa (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 pre-esistenti lievi o una moderata; oppure T-score della BMD del collo femorale $\leq -2,5$ con o senza evidenza di fratture vertebrali pre-esistenti. L'85% dei 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 tutte le fratture cliniche. La terapia concomitante per l'osteoporosi ha compreso: calcitonina, raloxifene, tamoxifene, terapia ormonale sostitutiva, tibolone; ma ha escluso 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

Aclasta 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	Aclasta (%)	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 Aclasta hanno mostrato una riduzione del rischio di fratture vertebrali del 60% rispetto ai pazienti trattati con placebo (p<0,0001).

Effetto sulle fratture all'anca

Aclasta ha dimostrato un consistente effetto in 3 anni determinando una riduzione del 41% nel rischio di fratture all'anca (95% CI, da 17% a 58%). Il tasso degli episodi di frattura all'anca è stato 1,44% nel gruppo trattato con Aclasta, 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 variabili delle principali fratture cliniche in 3 anni

Risultati	Aclasta (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)*

*valore p <0,001, **valore p <0,0001
(1) Eccetto fratture viso, dita mani e dita piedi.
(2) Compresse fratture vertebrali cliniche toraciche e cliniche lombari.

Effetto sulla densità minerale ossea (BMD)

Aclasta ha aumentato in modo significativo il valore della BMD a colonna lombare, anca e radio distale in relazione al trattamento con placebo su tutti i timepoints (6, 12, 24 e 36 mesi). Il trattamento con Aclasta ha evidenziato un aumento del 6,7% della BMD alla colonna lombare, del 6,0% all'anca totale, del 5,1% al collo femorale e del 3,2% al radio distale nel confronto con placebo nei 3 anni di trattamento.

Istologia ossea

In 152 pazienti in post-menopausa con osteoporosi trattate con Aclasta (N=82) e 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 Aclasta non sono state rilevate osteomalacia, fibrosi cistica e formazione di *woven bone*. Con l'eccezione di un caso, il marcatore delle tetracicline è stato rintracciato in tutte le 82 biopsie eseguite sulle pazienti trattate con Aclasta. La tomografia microcomputerizzata (μ CT) ha dimostrato un aumento del volume dell'osso trabecolare e il mantenimento dell'architettura dell'osso trabecolare nelle pazienti trattate con Aclasta in confronto al gruppo trattato con placebo.

Marker di turnover osseo

Sono state eseguite valutazioni di fosfatasi alcalina osso-specifica (BALP), 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 Aclasta ha ridotto in modo significativo la BALP 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 pre-menopausale 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 Aclasta 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 a placebo, Aclasta 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 (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, 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 erano stati seguiti con il trattamento in studio (Aclasta) per una media di 2 anni. 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. Aclasta 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 più da 800 a 1.200 UI di supplemento di vitamina D. 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 riparazione 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

Risultato	Aclasta (N=1.065) tasso evento (%)	Placebo (N=1.062) tasso evento (%)	Riduzione assoluta della frequenza di eventi fratturativi % (CI)	Riduzione del rischio relativo dell'incidenza di frattura % (CI)
Qualsiasi frattura clinica (1)	8,6	13,9	5,3 (2,3 - 8,3)	35 (16 - 50)**
Frattura clinica vertebrale (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 Aclasta la mortalità per tutte le cause è risultata pari al 10% (101 pazienti) rispetto al 13% (141 pazienti) nel gruppo placebo. Ciò corrisponde ad una riduzione del rischio di mortalità per tutte le cause del 28% (p=0,01).

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

Effetto sulla densità minerale ossea (BMD)

Nello studio HORIZON-RFT il trattamento con Aclasta ha aumentato in modo significativo il valore della BMD dell'anca totale e del collo femorale in relazione al trattamento con placebo su tutti i timepoints. Il trattamento con Aclasta 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 nell'uomo

Nello studio HORIZON-RFT sono stati randomizzati 508 uomini e 185 pazienti sono stati valutati per la BMD al mese 24. Nei pazienti trattati con Aclasta è stato osservato al mese 24 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 nell'uomo; l'incidenza di fratture cliniche è stata del 7,5% negli uomini trattati con Aclasta rispetto all'8,7% nel placebo.

In un altro studio nell'uomo (studio CZOL446M2308) la percentuale di variazione della BMD della colonna vertebrale al mese 24 in relazione al basale è risultata non inferiore dopo un'infusione annuale di Aclasta rispetto ad alendronato somministrato settimanalmente.

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

L'efficacia e la sicurezza di Aclasta 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 (≤ 3 mesi rispetto a >3 mesi). La durata dello studio è stata di un anno. I pazienti erano stati randomizzati ad Aclasta 5 mg singola infusione o a risedronato per via orale 5 mg al giorno per un anno. Tutti 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 con un disegno di non inferiorità rispetto a risedronato mostrando in modo sequenziale la variazione percentuale della BMD alla colonna vertebrale al mese 12 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 al mese 12 sono stati significativamente maggiori nel gruppo in trattamento con Aclasta rispetto a risedronato ($p < 0,03$ per entrambe le valutazioni). Nella sottopopolazione di pazienti che aveva ricevuto glucocorticoidi per più di 3 mesi prima della randomizzazione, Aclasta 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, Aclasta 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 Aclasta rispetto a 7 per i pazienti trattati con risedronato ($p = 0,8055$).

Efficacia clinica nel trattamento del morbo di Paget osseo

Aclasta 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, Aclasta 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 Aclasta 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 Aclasta e dei 115 pazienti trattati con risedronato che sono entrati nel periodo di osservazione prolungata dello studio, dopo un periodo di follow-up medio di 3,8 anni dalla somministrazione, la quota di pazienti che hanno concluso il periodo di osservazione prolungata a causa della necessità di ritrattamento (giudizio clinico) è stata maggiore per risedronato (48 pazienti, 41,7%) rispetto ad acido zoledronico (11 pazienti, 7,2%). Il tempo medio di conclusione del periodo di osservazione prolungata a causa della necessità di ritrattamento del Paget dalla dose iniziale è stato più lungo per acido zoledronico (7,7 anni) rispetto al risedronato (5,1 anni).

Sei pazienti che hanno raggiunto una risposta terapeutica 6 mesi dopo il trattamento con Aclasta e che hanno avuto poi una recidiva della malattia durante il periodo di valutazione prolungata, sono stati ritrattati con Aclasta dopo un tempo medio di 6,5 anni tra il trattamento iniziale ed il ritrattamento. Cinque dei 6 pazienti hanno avuto livelli di fosfatasi alcalina sierica entro il range di normalità al mese 6 (Last 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.

Popolazione pediatrica

È stato condotto uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo in pazienti pediatriche di età compresa tra 5 e 17 anni trattate con glucocorticoidi che avevano densità minerale ossea ridotta (Z-score per la BMD della colonna lombare di 0,5 o meno) e una frattura a basso impatto/da fragilità. La popolazione di pazienti randomizzata in questo studio (popolazione ITT) comprendeva pazienti con diversi sottotipi di condizioni reumatiche, malattie infiammatorie intestinali, o distrofia muscolare di Duchenne. Lo studio era stato pianificato per includere 92 pazienti, tuttavia solo 34 pazienti sono stati arruolati e randomizzati a ricevere un'infusione di acido zoledronico di 0,05 mg/kg (massimo 5 mg) per via endovenosa due volte l'anno o placebo per un anno. A tutti i pazienti è stato richiesto di ricevere una terapia di base di vitamina D e calcio.

L'infusione di acido zoledronico ha comportato un aumento della differenza media dei minimi quadrati dello Z-score per la BMD della colonna lombare di 0,41 al mese 12 verso il basale rispetto al placebo (IC 95%: 0,02, 0,81, 18 e 16 pazienti, rispettivamente). Dopo 6 mesi di trattamento non era evidente alcun effetto sullo Z-score a livello della colonna lombare. A 12 mesi si è osservata una riduzione statisticamente significativa ($p < 0,05$) dei tre marker di turnover osseo (PINP, BSAP, NTX) nel gruppo trattato con acido zoledronico rispetto al gruppo trattato con placebo. A 6 o 12 mesi non si sono osservate differenze significative nel contenuto minerale osseo di tutto l'organismo tra i pazienti trattati con acido zoledronico e quelli trattati con placebo. Non ci sono prove chiare che stabiliscano un legame tra le variazioni della BMD e la prevenzione delle fratture nei bambini con scheletri in crescita.

Non sono state osservate nuove fratture vertebrali nel gruppo trattato con acido zoledronico rispetto a due nuove fratture osservate nel gruppo placebo.

Le reazioni avverse segnalate più comunemente dopo infusione di acido zoledronico sono state artralgia (28%), piressia (22%), vomito (22%), cefalea (22%), nausea (17%), mialgia (17%), dolore (17%), diarrea (11%) e ipocalcemia (11%).

Un maggior numero di pazienti ha riportato eventi avversi seri nel gruppo trattato con acido zoledronico rispetto al gruppo trattato con placebo (5 [27,8%] pazienti verso 1 [6,3%] pazienti).

Da questo studio non è possibile stabilire dati di sicurezza a lungo termine in questa popolazione.

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Aclasta 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 predisposizione (α e β 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 34%. L'incremento del tempo di infusione da 5 a 15 minuti ha determinato una diminuzione del 30% della concentrazione di acido zoledronico al termine dell'infusione, ma non ha avuto alcun effetto sull'area sotto la curva della concentrazione plasmatica verso il tempo.

Relazioni farmacocinetiche/farmacodinamiche

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

Popolazioni speciali (vedere paragrafo 4.2)

Compromissione renale

La clearance renale dell'acido zoledronico è stata correlata alla clearance della creatinina, dal momento che la clearance renale rappresenta il $75 \pm 33\%$ della clearance della creatinina, la quale nei 64 pazienti studiati è risultata in media pari a 84 ± 29 ml/min (intervallo da 22 a 143 ml/min). I piccoli aumenti osservati nella $AUC_{(0-24hr)}$, tra circa il 30% e 40% nella compromissione renale da lieve a moderata, rispetto ai pazienti con funzione renale normale, e l'assenza di accumulo del farmaco a seguito di dosi multiple indipendentemente dalla funzione renale, suggeriscono che non sono necessari aggiustamenti della dose di acido zoledronico in caso di compromissione renale lieve ($Cl_{cr} = 50-80$ ml/min) e moderata fino a clearance della creatinina pari a 35 ml/min. L'uso di Aclasta 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 impiegando la somministrazione sottocutanea. Teratogenicità è stata osservata in ratti a dosi $\geq 0,2$ mg/kg e si è manifestata con malformazioni esterne, viscerali e scheletriche. Distocia è stata osservata alla dose minima testata nel ratto (0,01 mg/kg di peso corporeo). Non sono stati osservati nei conigli effetti teratogeni o embrio/fetali, sebbene la tossicità materna fosse marcata alla dose di 0,1 mg/kg a causa dei ridotti livelli sierici di calcio.

Mutagenicità e potenziale cancerogeno

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo
Sodio citrato
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

Flacone chiuso: 3 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 dovrebbero superare le 24 ore a 2°C – 8°C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

100 ml di soluzione in un flacone di plastica trasparente (polimero cicloolefinico) chiuso da un tappo di gomma bromobutilica rivestito di fluoropolimero e capsula di chiusura di alluminio/polipropilene con elemento a strappo.

Aclasta è fornito in confezioni singole contenenti un flacone o in confezioni multiple costituite da cinque confezioni, ognuna da un flacone.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Solo monouso.

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

Se conservata in frigorifero, lasciare che la soluzione raggiunga la temperatura ambiente prima della somministrazione. Durante la preparazione dell'infusione devono essere seguite tecniche asettiche.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

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

EU/1/05/308/001
EU/1/05/308/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15 Aprile 2005
Data del rinnovo più recente: 19 Gennaio 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

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

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Norimberga
Germania

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

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

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

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

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

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

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

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

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

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che il programma educativo realizzato per le indicazioni autorizzate riguardanti il trattamento dell'osteoporosi nelle donne in post-menopausa e negli uomini ad aumentato rischio di fratture, compresi quelli con una recente frattura dell'anca da trauma lieve e il trattamento dell'osteoporosi associata a terapia sistemica a lungo termine con glucocorticoidi in donne in post-menopausa e uomini ad aumentato rischio di frattura sia aggiornato. Il programma educativo è costituito da:

- materiale educativo per il medico
- pacchetto informativo per il paziente

Il materiale educativo per il medico deve contenere i seguenti elementi chiave:

- Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
- Una scheda a ricordo dei seguenti messaggi chiave:
 - Necessità di calcolare la clearance di creatinina in base al peso corporeo utilizzando la formula di Cockcroft-Gault prima di ogni trattamento con Aclasta
 - Controindicazione nei pazienti con clearance della creatinina <35 ml/min
 - Controindicazione nelle donne in gravidanza e allattamento a causa di una potenziale teratogenicità
 - Necessità di assicurare un'adeguata idratazione del paziente soprattutto in età avanzata e in terapia diuretica
 - Necessità di infondere Aclasta lentamente in un periodo di tempo non inferiore a 15 minuti
 - Regime posologico di una volta l'anno
 - Raccomandazione di associare ad Aclasta un adeguato supplemento di calcio e vitamina D
 - Necessità di un'adeguata attività fisica, di non fumare e di una dieta sana
- Pacchetto informativo per il paziente

Deve essere fornito il pacchetto informativo per il paziente e deve contenere i seguenti messaggi chiave:

- Controindicazione nei pazienti con gravi problemi renali
- Controindicazione nelle donne in gravidanza e allattamento
- Necessità di un adeguato supplemento di calcio e vitamina D, di un'attività fisica appropriata, di non fumare e di una dieta sana
- Segni e sintomi chiave di gravi reazioni avverse
- Quando è necessario chiedere informazioni al personale sanitario

In aggiunta, nel pacchetto informativo per il paziente devono essere inclusi i seguenti documenti:

- Foglio illustrativo
- Carta di promemoria per il paziente sull'osteonecrosi della mandibola/mascella

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO (CON BLUE BOX) PER CONFEZIONE SINGOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Aclasta 5 mg soluzione per infusione
acido zoledronico

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flacone da 100 ml contiene 5 mg di acido zoledronico (come monoidrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Mannitolo, sodio citrato e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione per infusione
1 flacone da 100 ml

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Solo monouso.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso endovenoso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.
Dopo l'apertura: 24 ore a 2°C – 8°C.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

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

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

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

EU/1/05/308/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**ETICHETTA DEL FLACONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Aclasta 5 mg soluzione per infusione
acido zoledronico

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 flacone contiene 5 mg di acido zoledronico (come monoidrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Mannitolo, sodio citrato e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione per infusione

100 ml

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Solo monouso.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso endovenoso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.
Dopo l'apertura: 24 ore a 2°C – 8°C.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

EU/1/05/308/001 Confezione singola
EU/1/05/308/002 Confezione multipla

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

INFORMAZIONI DA APPORRE SULLA CONFEZIONE INTERMEDIA

ASTUCCIO PER LA CONFEZIONE INTERMEDIA (SENZA BLUE BOX)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Aclasta 5 mg soluzione per infusione
acido zoledronico

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flacone da 100 ml contiene 5 mg di acido zoledronico (come monoidrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Mannitolo, sodio citrato e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione per infusione

1 flacone da 100 ml
Componente di una confezione multipla Da non vendere separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Solo monouso.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso endovenoso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.
Dopo l'apertura: 24 ore a 2°C – 8°C.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

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

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

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

EU/1/05/308/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONI GENERALI DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO DELLA
CONFEZIONE MULTIPLA (COMPRESO IL BLUE BOX)**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Aclasta 5 mg soluzione per infusione
acido zoledronico

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flacone da 100 ml contiene 5 mg di acido zoledronico (come monoidrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Mannitolo, sodio citrato e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione per infusione

Confezione multipla: 5 flaconi, ogni flacone da 100 ml.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Solo monouso.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso endovenoso

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), OVE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.
Dopo l'apertura: 24 ore a 2°C – 8°C.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

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

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

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

EU/1/05/308/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

Aclasta 5 mg soluzione per infusione acido zoledronico

Legga attentamente questo foglio prima che le venga somministrato questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Aclasta e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Aclasta
3. Come usare Aclasta
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Aclasta
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Aclasta e a cosa serve

Aclasta contiene il principio attivo acido zoledronico. Esso appartiene ad un gruppo di medicinali denominati bisfosfonati e viene utilizzato per il trattamento di donne in post-menopausa e di uomini adulti con osteoporosi o osteoporosi causata da trattamento con corticosteroidi utilizzati per curare l'infiammazione, e del morbo di Paget osseo negli adulti.

Osteoporosi

L'osteoporosi è una malattia che causa l'assottigliamento e l'indebolimento delle ossa ed è comune nelle donne dopo la menopausa ma può anche insorgere negli uomini. Al momento della menopausa, le ovaie cessano di produrre l'ormone femminile estrogeno, che contribuisce a preservare lo stato di salute delle ossa. In seguito alla menopausa si verifica perdita ossea, le ossa diventano più deboli e si rompono più facilmente. L'osteoporosi può anche verificarsi in uomini e donne a causa dell'uso a lungo termine di steroidi che può influenzare la robustezza delle ossa. Molti pazienti con l'osteoporosi non hanno sintomi, ma sono comunque a rischio di frattura ossea in quanto l'osteoporosi ha reso le loro ossa più fragili. La riduzione dei livelli degli ormoni sessuali circolanti, principalmente estrogeni convertiti da androgeni, gioca un ruolo anche nella perdita ossea più graduale osservata nell'uomo. Sia nella donna che nell'uomo, Aclasta irrobustisce le ossa e rende meno probabile il rischio di frattura. Aclasta è usato anche in pazienti che hanno avuto di recente la frattura dell'anca a causa di un trauma minore come una caduta e pertanto sono a rischio di fratture ossee.

Morbo di Paget osseo

E' normale che l'osso invecchiato sia rimosso e venga sostituito da nuovo tessuto osseo. Questo processo è denominato rimodellamento osseo. Nel morbo di Paget, il rimodellamento osseo è troppo rapido e il nuovo osso si forma in maniera disordinata, cosa che lo rende più debole del normale. Se la malattia non viene curata, le ossa possono deformarsi e diventare dolenti, e possono rompersi. Aclasta agisce in modo da far tornare normale il processo di rimodellamento osseo, assicurando una formazione normale di osso, ristabilendo così la resistenza dell'osso.

2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Aclasta

Segua attentamente tutte le istruzioni fornitele dal medico, farmacista o infermiere prima che le venga somministrato Aclasta.

Aclasta non le deve essere somministrato

- se è allergico all'acido zoledronico, altri bisfosfonati o ad uno qualsiasi degli eccipienti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se ha ipocalcemia (cioè se i livelli di calcio nel sangue sono troppo bassi).
- se ha gravi problemi ai reni.
- se è in stato di gravidanza.
- se sta allattando.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima che le venga somministrato Aclasta:

- se è in trattamento con qualsiasi medicina contenente acido zoledronico, che è anche la sostanza attiva di Aclasta (l'acido zoledronico è utilizzato in pazienti adulti con alcuni tipi di cancro per prevenire complicazioni ossee o per ridurre la quantità di calcio).
- se ha problemi ai reni, o ne ha avuti.
- se non può assumere un supplemento giornaliero di calcio.
- se le sono state asportate una parte o tutte le ghiandole paratiroidi del collo con intervento chirurgico.
- se le sono state asportate sezioni dell'intestino.

Un effetto indesiderato denominato osteonecrosi della mandibola/mascella (danno osseo della mandibola/mascella) è stato riportato nell'esperienza post-marketing in pazienti trattati con Aclasta (acido zoledronico) per il trattamento dell'osteoporosi. L'osteonecrosi della mandibola/mascella può insorgere anche dopo l'interruzione del trattamento.

E' importante cercare di prevenire l'insorgenza dell'osteonecrosi della mandibola/mascella poiché è una condizione dolorosa che può essere difficile da curare. Per ridurre il rischio di sviluppare osteonecrosi della mandibola/mascella ci sono alcune precauzioni che deve prendere.

Prima di ricevere il trattamento con Aclasta, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere se:

- ha qualsiasi problema alla bocca o ai denti come scarsa salute dentale, malattia delle gengive, o ha pianificato un'estrazione dentale;
- non riceve cure dentali di routine o se non si è sottoposto a un check-up dentale da molto tempo;
- è un fumatore (poiché ciò può aumentare il rischio di problemi dentali);
- è stato curato in precedenza con un bisfosfonato (utilizzato per trattare o prevenire disturbi alle ossa);
- sta assumendo medicinali denominati corticosteroidi (come prednisolone o desametasone);
- ha il cancro.

Il suo medico può chiederle di sottoporsi a un esame dentale prima di iniziare il trattamento con Aclasta.

Nel corso del trattamento con Aclasta, deve mantenere una buona igiene orale (che include una regolare pulizia dei denti) e deve ricevere check-up dentali di routine. Se porta la dentiera, deve essere sicuro che sia fissata in modo appropriato. Se sta effettuando un trattamento per i denti o deve sottoporsi a chirurgia dentale (es. estrazioni dentali), informi il medico e riporti al dentista di essere in trattamento con Aclasta. Avvisi immediatamente il medico e il dentista se manifesta qualsiasi problema alla bocca o ai denti come perdita di denti, dolore, gonfiore o mancata rimarginazione di piaghe oppure secrezione, poiché questi possono essere segni di osteonecrosi della mandibola/mascella.

Test di monitoraggio

Il medico deve farle un prelievo di sangue per controllare la funzionalità renale (livelli di creatinina) prima di ciascuna infusione di Aclasta. E' importante che beva almeno due bicchieri di liquidi (ad esempio acqua) nel giro di poche ore prima del trattamento con Aclasta, secondo le istruzioni di chi la ha in cura.

Bambini e adolescenti

Aclasta non è raccomandato al di sotto dei 18 anni di età.

Altri medicinali e Aclasta

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

E' importante per il medico sapere tutti i medicinali che sta assumendo, specialmente se sta già assumendo altri medicinali potenzialmente pericolosi per i reni (per es. aminoglicosidi) o diuretici ("medicinali per urinare") che possono provocare disidratazione.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno, non le deve essere somministrato Aclasta.

Chieda consiglio al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Se avverte capogiri mentre sta assumendo Aclasta, non guidi veicoli o usi macchinari finchè non si sente meglio.

Aclasta contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per flacone da 100 ml di Aclasta, quindi risulta essenzialmente "privo di sodio".

3. Come usare Aclasta

Segua attentamente tutte le istruzioni fornitele dal medico o dall'infermiere. Se ha dubbi consulti il medico o l'infermiere.

Osteoporosi

La dose abituale è 5 mg, somministrati dal medico o dall'infermiere in un'unica infusione in vena all'anno. L'infusione durerà almeno 15 minuti.

Nel caso di una recente frattura dell'anca, si raccomanda di somministrare Aclasta dopo due o più settimane dall'intervento di riparazione chirurgica della frattura dell'anca.

È importante assumere degli integratori di calcio e vitamina D (ad esempio in compresse) secondo le istruzioni del medico.

Per l'osteoporosi, Aclasta agisce per un anno. Il medico le farà sapere quando ritornare per la dose successiva.

Morbo di Paget

Per il trattamento del morbo di Paget, Aclasta deve essere prescritto solo da medici esperti nel trattamento del morbo di Paget osseo.

La dose abituale è 5 mg, somministrati dal medico o dall'infermiere in un'infusione iniziale in vena. L'infusione durerà almeno 15 minuti. Aclasta può agire per più di un anno e il medico le farà sapere se necessita di un nuovo trattamento.

Il medico può consigliarla di assumere supplementi di calcio e vitamina D (ad es. in compresse) per almeno i primi dieci giorni successivi alla somministrazione di Aclasta. E' importante che segua attentamente questo consiglio in modo che il livello di calcio nel sangue non risulti troppo basso nel periodo successivo all'infusione. Il medico la informerà sui possibili sintomi associati all'ipocalcemia.

Aclasta con cibi e bevande

Si assicuri di bere liquidi a sufficienza (almeno uno o due bicchieri) prima e dopo il trattamento con Aclasta come indicato dal suo medico. Questo aiuterà a prevenire la disidratazione. Il giorno del trattamento con Aclasta può mangiare normalmente. Questo è particolarmente importante nei pazienti che assumono diuretici (pillole per urinare) e in pazienti anziani (65 anni o più di età).

Se dimentica una dose di Aclasta

Contatti il medico o l'ospedale al più presto al fine di fissare un nuovo appuntamento.

Prima di interrompere il trattamento con Aclasta

Se sta pensando di interrompere il trattamento con Aclasta, si presenti al prossimo appuntamento e ne discuta con il medico. Il medico potrà consigliarla e decidere per quanto tempo proseguire il trattamento.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati correlati alla prima infusione sono molto comuni (si verificano in più del 30% dei pazienti) ma sono meno comuni in seguito a successive infusioni. La maggior parte degli effetti indesiderati come febbre e brividi di freddo, dolore ai muscoli o alle giunture e mal di testa si verificano nei primi tre giorni successivi alla somministrazione di Aclasta. I sintomi sono solitamente da lievi a moderati e scompaiono entro tre giorni. Il medico potrà consigliarle un antidolorifico leggero come ibuprofene o paracetamolo per ridurre questi effetti indesiderati. La possibilità di avere effetti indesiderati decresce con le successive dosi di Aclasta.

Alcuni effetti indesiderati possono essere gravi

Comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 10)

In pazienti in trattamento con Aclasta per l'osteoporosi postmenopausale si è osservata irregolarità del ritmo cardiaco (fibrillazione atriale). Non è attualmente chiaro se Aclasta sia la causa di questa irregolarità del ritmo cardiaco ma lei deve riferire al medico se dopo che le è stato somministrato Aclasta presenta tali sintomi.

Non comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 100)

Gonfiore, arrossamento, dolore e prurito agli occhi o sensibilità degli occhi alla luce.

Molto rari (possono riguardare fino 1 persona su 10.000)

Si rivolga al medico in caso di dolore all'orecchio, secrezioni dall'orecchio e/o infezione dell'orecchio. Questi episodi potrebbero essere segni di danno osseo all'orecchio.

Non noti (la frequenza non può essere stimata sulla base dei dati disponibili)

Dolore alla bocca e/o alla mandibola, gonfiore o piaghe della bocca o della mandibola che non guariscono, secrezione, intorpidimento o sensazione di pesantezza della mandibola o perdita di un dente; questi potrebbero essere segni di grave degenerazione del tessuto osseo della mandibola/mascella (osteonecrosi). Avvisi immediatamente il suo medico e il dentista se si verificano tali sintomi mentre è in trattamento con Aclasta o dopo aver interrotto il trattamento.

Potrebbero verificarsi disturbi renali (ad es. diminuzione della quantità di urina). Il medico dovrà eseguire un prelievo di sangue per controllare la sua funzionalità renale prima di ciascuna infusione di Aclasta. E' importante che beva almeno uno o due bicchieri di liquidi (ad esempio acqua) nel giro di poche ore prima del trattamento con Aclasta, come indicato da chi le presta assistenza sanitaria.

Se presenta uno di questi effetti indesiderati, informi immediatamente il medico.

Aclasta può causare anche altri effetti collaterali

Molto comuni (possono riguardare più di 1 persona su 10)

Febbre

Comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 10)

Mal di testa, capogiro, malessere, vomito, diarrea, dolori muscolari, dolori ossei e/o alle articolazioni, dolore alla schiena, braccia o gambe, sintomi simili all'influenza (ad esempio stanchezza, brividi, dolore articolare e muscolare), brividi, sensazione di stanchezza e mancanza di interesse, debolezza, dolore, sensazione di malessere, gonfiore e/o dolore al sito di infusione.

In pazienti con malattia di Paget, sono stati riportati sintomi dovuti a un basso livello di calcio nel sangue, come spasmi muscolari, o intorpidimento, o formicolio soprattutto nella zona intorno alla bocca.

Non comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 100)

Influenza, infezioni del tratto respiratorio superiore, diminuzione della conta dei globuli rossi, perdita di appetito, insonnia, sonnolenza che può includere riduzione dello stato di vigilanza e di coscienza, sensazione di formicolio o intorpidimento, estrema stanchezza, tremore, temporanea perdita di coscienza, infezione agli occhi o irritazione o infiammazione con dolore e rossore, sensazione di vertigini, aumento della pressione del sangue, vampate, tosse, respiro corto, mal di stomaco, dolore addominale, stipsi, bocca secca, bruciore di stomaco, eruzione cutanea, sudorazione eccessiva, prurito, arrossamento cutaneo, dolore al collo, rigidità muscolare, ossea e/o delle giunture, gonfiore delle giunture, spasmi muscolari, dolore alle spalle, dolore ai muscoli del torace e della cassa toracica, infiammazione delle giunture, debolezza muscolare, risultati anormali degli esami renali, frequente anormale bisogno di urinare, gonfiore delle mani, caviglie o piedi, sete, mal di denti, alterazione del gusto.

Rari (possono riguardare fino a 1 persona su 1000)

Raramente, in particolare in pazienti in trattamento da lungo tempo per l'osteoporosi, potrebbe verificarsi una frattura insolita del femore. Contatti il medico se manifesta dolore, debolezza o malessere alla coscia, all'anca o all'inguine in quanto potrebbe essere un'indicazione precoce di una possibile frattura del femore. Bassi livelli di fosfato nel sangue.

Non noti (la frequenza non può essere stimata sulla base dei dati disponibili)

Reazioni allergiche gravi incluse vertigini e difficoltà a respirare, gonfiore principalmente del viso e della gola, diminuzione della pressione del sangue, disidratazione secondaria ai sintomi successivi alla infusione come febbre, vomito e diarrea.

Segnalazione di effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Aclasta

Il medico, il farmacista o l'infermiere sono informati su come conservare in maniera appropriata Aclasta.

- Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'astuccio e sul flacone dopo Scad.
- Il flacone non aperto non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.
- Dopo l'apertura del flacone, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente allo scopo di evitare contaminazione da microbi. Se non usato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non dovrebbero essere maggiori di 24 ore a 2°C – 8°C. Attendere che la soluzione prelevata dal frigo raggiunga la temperatura ambiente prima dell'uso.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Aclasta

- Il principio attivo è l'acido zoledronico. Ogni flacone da 100 ml di soluzione contiene 5 mg di acido zoledronico (come monoidrato).
Un ml di soluzione contiene 0,05 mg di acido zoledronico (come monoidrato).
- Gli altri componenti sono mannitolo, sodio citrato e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Aclasta e contenuto della confezione

Aclasta è una soluzione limpida e incolore. Si presenta in flaconi di plastica da 100 ml come soluzione pronta per l'infusione. E' fornito in scatole contenenti un flacone per la confezione singola o in scatole multi-dose comprendenti cinque confezioni, da un flacone ciascuno. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

Produttore

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Norimberga
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Sandoz A/S
Tlf: +45 63 95 10 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

BEXAL FARMACÉUTICA, S.A.
Tel: +34 900 456 856

France

Sandoz
Tél: +33 800 45 57 99

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Lietuva

SIA „Novartis Baltics“ Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Norge

Sandoz A/S
Tlf: +45 63 95 10 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Sandoz S.R.L.
Tel: +40 21 40751 60

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Sverige

Sandoz A/S
Tel: +45 63 95 10 00

Latvija

SIA "Novartis Baltics"
Tel: +371 67 887 070

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

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

INFORMAZIONI PER L'OPERATORE SANITARIO

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari (vedere paragrafo 3):

Come preparare e somministrare Aclasta

- Aclasta 5 mg soluzione per infusione è pronta per l'uso.

Solo monouso. La soluzione eventualmente non utilizzata deve essere eliminata. La soluzione deve essere utilizzata solo se è trasparente, priva di particelle e di alterazione del colore. Aclasta non deve essere miscelato o somministrato per via endovenosa con altri medicinali e deve essere somministrato attraverso una linea infusoriale separata con membrana di ventilazione a velocità di infusione costante. Il tempo di infusione non deve essere inferiore a 15 minuti. Aclasta non deve entrare in contatto con soluzioni contenenti calcio. Se conservata in frigorifero, lasciare che la soluzione raggiunga la temperatura ambiente prima della somministrazione. Durante la preparazione dell'infusione devono essere seguite tecniche asettiche. L'infusione deve essere effettuata seguendo lo standard di pratica medica.

Come conservare Aclasta

- Tenere Aclasta fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'astuccio e sul flacone dopo Scad.
- Il flacone non aperto non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.
- Dopo l'apertura del flacone, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente al fine di evitare contaminazioni microbiche. 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 dovrebbero superare le 24 ore a 2°C – 8°C. Lasciare che la soluzione conservata in frigorifero raggiunga la temperatura ambiente prima della somministrazione.