

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

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

## **2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Un flaconcino con 5 ml di concentrato contiene 4 mg di acido zoledronico (come monoidrato).

Un ml di concentrato contiene 0,8 mg di acido zoledronico (come monoidrato).

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

## **3 FORMA FARMACEUTICA**

Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile)

Soluzione limpida, incolore.

## **4 INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

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

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

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Acido Zoledronico Hospira deve essere prescritto e somministrato ai pazienti solo da operatori sanitari con esperienza nella somministrazione di bisfosfonati per via endovenosa. Ai pazienti trattati con acido zoledronico deve essere fornito il foglio illustrativo e la carta di promemoria per il paziente.

#### Posologia

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

#### *Adulti e anziani*

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

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

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

## Trattamento della TIH

### *Adulti e anziani*

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

### *Compromissione renale*

#### *TIH:*

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

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

Prima di iniziare il trattamento con acido zoledronico nei pazienti con mieloma multiplo o con metastasi ossee da tumori solidi devono essere determinate la creatinina sierica e la clearance della creatinina (CLCr). La CLCr è calcolata dalla creatinina sierica mediante la formula di Cockcroft-Gault. L'acido zoledronico non è raccomandato per pazienti che presentano prima dell'inizio della terapia una grave compromissione renale, definita per questa popolazione come CLCr  $< 30$  ml/min. Negli studi clinici con acido zoledronico sono stati esclusi i pazienti con valori di creatinina sierica  $> 265$   $\mu\text{mol/l}$  o  $> 3,0$  mg/dl.

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

<b>Clearance della creatinina basale (ml/min)</b>	<b>Dose di acido zoledronico raccomandata*</b>
> 60	4,0 mg di acido zoledronico
50–60	3.5 mg* di acido zoledronico
40–49	3.3 mg* di acido zoledronico
30–39	3.0 mg* di acido zoledronico

\*Le dosi sono state calcolate assumendo una AUC target di 0,66 (mg $\cdot$ h/l) (CLCr=75 ml/min). Con la somministrazione della dose ridotta nei pazienti con compromissione renale si prevede di raggiungere un valore di AUC uguale a quello osservato in pazienti con clearance della creatinina di 75 ml/min.

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

- Per i pazienti con valori basali di creatinina sierica normali ( $< 1,4$  mg/dl o  $124$   $\mu\text{mol/l}$ ), un aumento di  $0,5$  mg/dl o di  $44$   $\mu\text{mol/l}$ ;
- Per i pazienti con valori basali di creatinina sierica anormali ( $> 1,4$  mg/dl o  $> 124$   $\mu\text{mol/l}$ ), un aumento di  $1,0$  mg/dl o di  $88$   $\mu\text{mol/l}$ .

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

#### *Popolazione pediatrica*

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

#### Modo di somministrazione

Uso endovenoso.

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

Nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata è raccomandata una riduzione della dose di acido zoledronico (vedere paragrafo "Posologia" sopra e paragrafo 4.4).

#### Istruzioni per la preparazione di Acido Zoledronico Hospira a dosi ridotte

Prelevare a seconda della necessità un appropriato volume del concentrato:

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

Per informazioni sulla modalità di diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere il paragrafo 6.6.

La quantità prelevata della soluzione per infusione deve essere diluita ulteriormente a 100 ml con soluzione iniettabile sterile 0,9% p/v di sodio cloruro (vedere paragrafo 4.4) oppure soluzione glucosata al 5% p/v. La dose deve essere somministrata in una singola infusione endovenosa della durata non inferiore a 15 minuti.

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

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

#### **4.3 Controindicazioni**

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

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

##### Generale

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

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

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

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

### Insufficienza renale

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

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

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

Prima della somministrazione di ciascuna dose di acido zoledronico devono essere valutati i livelli sierici di creatinina del paziente. Si raccomanda di iniziare il trattamento con acido zoledronico a dosi ridotte nei pazienti con metastasi ossee che presentano compromissione renale da lieve a moderata. Nei pazienti che mostrano durante il trattamento segni di deterioramento renale, il trattamento con acido zoledronico deve essere sospeso. L'acido zoledronico deve essere ripristinato solo quando il valore della creatinina sierica ritorna entro il 10% del valore basale. Il trattamento con Acido Zoledronico Hospira deve essere ripristinato con la stessa dose utilizzata prima dell'interruzione del trattamento.

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

### Insufficienza epatica

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

## Osteonecrosi

### Osteonecrosi della mascella/mandibola

L'osteonecrosi della mascella/mandibola (ONJ) è stata riportata come evento non comune negli studi clinici in pazienti in trattamento con Acido Zoledronico. L'esperienza post-marketing e la letteratura suggeriscono una maggiore frequenza di segnalazioni di ONJ in base al tipo di tumore (carcinoma mammario avanzato, mieloma multiplo). Uno studio ha dimostrato che l'ONJ era maggiore nei pazienti affetti da mieloma rispetto ad altri tumori (vedere paragrafo 5.1).

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

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

- Titolo del bisfosfonato (maggiore rischio per composti molto potenti), via di somministrazione (maggiore rischio per la somministrazione parenterale) e dose cumulativa di bisfosfonato.
- Tumore co-morbidità (es.: anemia, coagulopatie, infezione), fumo.
- Terapie concomitanti: chemioterapia, inibitori dell'angiogenesi (vedere paragrafo 4.5), radioterapia al collo e alla testa, corticosteroidi.
- Anamnesi di patologie dentarie, scarsa igiene orale, malattie parodontali, interventi invasivi sui denti (estrazioni dentali) e dentiere non perfettamente calzanti.

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

Durante il trattamento, procedure dentarie invasive devono essere eseguite solo dopo un'attenta considerazione ed evitate in stretta prossimità della somministrazione di acido zoledronico. Nei pazienti che hanno sviluppato osteonecrosi della mascella durante la terapia con i bisfosfonati, la chirurgia dentaria può esacerbare la condizione. Per i pazienti che necessitano di chirurgia dentale, non ci sono dati disponibili per suggerire che l'interruzione del trattamento con i bisfosfonati riduca il rischio di osteonecrosi della mandibola/mascella.

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

### *Osteonecrosi di altri siti anatomici*

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

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

## Dolore muscoloscheletrico

Durante l'esperienza post-marketing è stato riportato dolore alle ossa, alle articolazioni e/o ai muscoli, grave e occasionalmente invalidante, in pazienti trattati con acido zoledronico. Tali segnalazioni comunque sono state non frequenti. Dopo l'inizio del trattamento il tempo di insorgenza dei sintomi variava da un giorno a diversi mesi. La maggior parte dei pazienti ha avuto un'attenuazione dei sintomi dopo l'interruzione del trattamento. Un sottogruppo ha avuto una recidiva dei sintomi quando veniva sottoposto ad un ulteriore trattamento con acido zoledronico o con un altro bisfosfonato.

## Fratture atipiche del femore

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

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

## Ipocalcemia

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

## Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmole di sodio (23 mmg) per dose. I pazienti che seguono una dieta a basso contenuto di sodio possono essere informati che questo medicinale è essenzialmente "senza sodio".

Questo medicinale può essere diluito con soluzioni contenenti sodio (vedere paragrafo 4.2) e questo deve essere tenuto in considerazione relativamente alla quantità totale di sodio da tutte le fonti che verranno somministrate al paziente.

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

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

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

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

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

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

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

##### Gravidanza

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

##### Allattamento

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

##### Fertilità

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

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

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

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Entro tre giorni dalla somministrazione di acido zoledronico, è stata comunemente riportata una reazione di fase acuta, con sintomi comprendenti dolore alle ossa, febbre, affaticamento, artralgia, mialgia, rigidità e artrite con conseguente gonfiore articolare; questi sintomi si sono risolti generalmente entro alcuni giorni (vedere la descrizione degli eventi avversi selezionati).

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



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

### Tabella delle reazioni avverse

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

#### **Tabella 1**

Le reazioni avverse sono classificate in ordine di frequenza decrescente utilizzando la seguente convenzione: Molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $<1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $<1/1.000$ ), molto raro ( $<1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<b><i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i></b>		
	Comune:	Anemia
	Non comune:	Trombocitopenia, leucopenia
	Raro:	Pancitopenia
<b><i>Disturbi 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:	Cefalea
	Non comune:	Vertigini, 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:	Iperensione, 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	Malattia interstiziale polmonare
<b><i>Patologie gastrointestinali</i></b>		
	Comune:	Nausea, vomito, diminuzione dell'appetito
	Non comune:	Diarrea, costipazione, dolori addominali, dispepsia, stomatite, secchezza della bocca
<b><i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i></b>		
	Non comune:	Prurito, rash (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 mascella
	Molto raro:	Osteonecrosi del canale uditivo esterno (reazione avversa per la classe dei bisfosfonati) e di altri siti anatomici tra cui femore e anca
<b><i>Patologie renali e urinarie</i></b>		
	Comune:	Compromissione renale
	Non comune:	Insufficienza renale acuta, ematuria, proteinuria
	Raro:	Sindrome di Fanconi acquisita
<b><i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i></b>		
	Comune:	Febbre, sindrome simil-influenzale (inclusa fatica, brividi, malessere e arrossamento)
	Non comune:	Astenia, edema periferico, reazioni al sito di iniezione (inclusi dolore, irritazione, gonfiore, indurimento), dolore al torace, aumento del peso corporeo, reazione/shock anafilattico, orticaria
	Raro	Artrite e gonfiore articolare quali sintomi di una reazione di fase acuta
<b><i>Esami diagnostici</i></b>		
	Molto Comune:	Ipofosfatemia
	Comune:	Aumento della creatininemia e dell'azotemia, ipocalcemia
	Non comune:	Ipomagnesiemia, ipocaliemia
	Raro:	Ipercaliemia, ipernatriemia

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

##### *Compromissione della funzione renale*

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

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

#### *Osteonecrosi della mandibola/mascella*

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

#### *Fibrillazione atriale*

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

#### *Reazione di fase acuta*

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

#### *Fratture atipiche del femore*

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

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

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

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

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

## **4.9 Sovradosaggio**

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

## 5 PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

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

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

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

- *In vivo*: inibizione del riassorbimento osseo osteoclastico che, modificando il microambiente del midollo osseo, lo rende meno adatto alla crescita di cellule tumorali; attività antiangiogenetica ed antidolorifica.
- *In vitro*: inibizione della proliferazione degli osteoblasti, attività citostatica e proapoptica diretta su cellule tumorali, effetto sinergico citostatico con altri medicinali antitumorali, attività di inibizione dell'adesione e dell'invasione.

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

Nel primo studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, l'acido zoledronico 4 mg è stato confrontato con il placebo per la prevenzione di eventi correlati all'apparato scheletrico (SRE) in pazienti affetti da carcinoma della prostata. L'acido zoledronico 4 mg ha ridotto significativamente la percentuale di pazienti con almeno un evento correlato all'apparato scheletrico (SRE), ha ritardato il tempo mediano alla comparsa del primo SRE di > 5 mesi e ha ridotto l'incidenza annuale di eventi per paziente - tasso di morbilità scheletrica. L'analisi degli eventi multipli ha mostrato una riduzione del 36% del rischio di sviluppare SRE nel gruppo acido zoledronico 4 mg rispetto al placebo. I pazienti trattati con acido zoledronico 4 mg hanno riportato un minor incremento del dolore rispetto ai pazienti trattati con placebo, e la differenza ha raggiunto la significatività ai mesi 3, 9, 21 e 24. Un numero inferiore di pazienti trattati con acido zoledronico 4 mg ha riportato fratture patologiche. Gli effetti del trattamento sono risultati meno pronunciati nei pazienti con lesioni blastiche. I risultati di efficacia sono riportati nella Tabella 2.

In un secondo studio, che comprendeva tumori solidi diversi da carcinoma della mammella o carcinoma della prostata, l'acido zoledronico 4 mg ha ridotto significativamente la percentuale di pazienti con un SRE, ha ritardato il tempo mediano alla comparsa del primo SRE di > 2 mesi e ha ridotto il tasso di morbilità scheletrica. L'analisi degli eventi multipli ha mostrato una riduzione del

30,7% del rischio di sviluppare SRE nel gruppo acido zoledronico 4 mg rispetto al placebo. I risultati di efficacia sono riportati nella Tabella 3.

<b>Tabella 2: Risultati di efficacia (pazienti affetti da carcinoma della prostata trattati con terapia ormonale)</b>						
	<u>Qualsiasi SRE (+TIH)</u>		<u>Fratture*</u>		<u>Radioterapia all'osso</u>	
	Acido zoledronico 4 mg	Placebo	Acido zoledronico 4 mg	Placebo	Acido zoledronico 4 mg	Placebo
N	214	208	214	208	214	208
Percentuale di pazienti con SRE (%)	38	49	17	25	26	33
Valore di p	0,028		0,052		0,119	
Tempo mediano al SRE (giorni)	488	321	NR	NR	NR	640
Valore di p	0,009		0,020		0,055	
Tasso di morbilità scheletrica	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
Valore di p	0,005		0,023		0,060	
Riduzione del rischio dell'insorgenza di eventi multipli** (%)	36	-	NA	NA	NA	NA
Valore di p	0,002		NA		NA	

\* Comprende fratture vertebrali e non vertebrali

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

NR Non raggiunto

NA Non applicabile

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

	<u>Qualsiasi SRE (+TIH)</u>		<u>Fratture*</u>		<u>Radioterapia all'osso</u>	
	Acido zoledronico 4 mg	Placebo	Acido zoledronico 4 mg	Placebo	Acido zoledronico 4 mg	Placebo
N	257	250	257	250	257	250
Percentuale di pazienti con SRE (%)	39	48	16	22	29	34
Valore di p	0,039		0,064		0,173	
Tempo mediano al SRE (giorni)	236	155	NR	NR	424	307
Valore di p	0,009		0,020		0,079	
Tasso di morbilità scheletrica	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
Valore di p	0,012		0,066		0,099	
Riduzione del rischio dell'insorgenza di eventi multipli** (%)	30,7	-	NA	NA	NA	NA
Valore di p	0,003		NA		NA	

\* Comprende fratture vertebrali e non vertebrali

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

NR Non raggiunto

NA Non applicabile

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

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

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

\* Comprende fratture vertebrali e non vertebrali

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

NR Non raggiunto

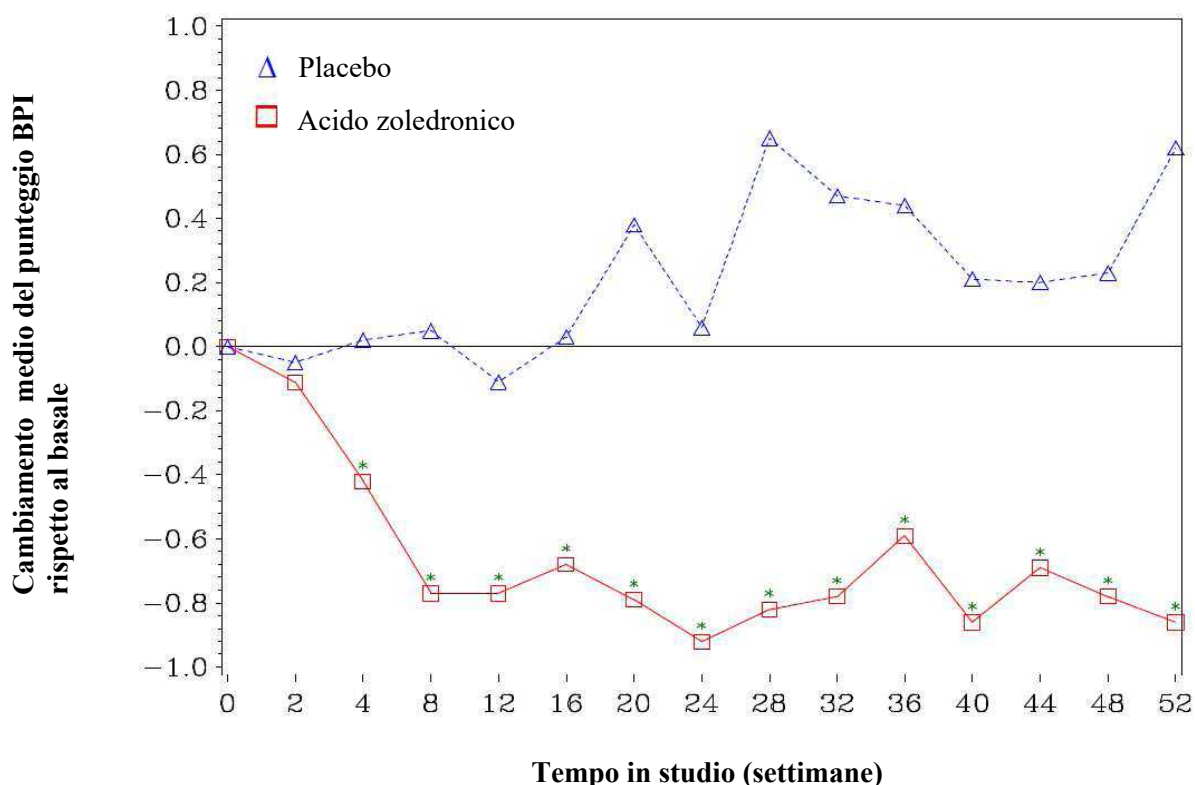
NA Non applicabile

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

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

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

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



#### Studio CZOL446EUS122/SWOG

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

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

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

Studi clinici nell'ipercalcemia neoplastica (TIH) hanno dimostrato che l'effetto dell'acido zoledronico è caratterizzato da una diminuzione della calcemia e dell'escrezione urinaria di calcio. Negli studi di



determinazione della dose di fase I, in pazienti con ipercalcemia neoplastica (TIH) da lieve a moderata le dosi efficaci testate erano comprese approssimativamente in un intervallo di 1,2-2,5 mg.

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

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

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

\* valori di p a confronto con pamidronato.

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

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

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

### Popolazione pediatrica

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

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

nei bambini che avevano completato un anno di trattamento con acido zoledronico o con pamidronato nello studio principale.

L'endpoint primario dello studio era la variazione percentuale dal basale della densità minerale ossea (BMD) della colonna lombare dopo 12 mesi di trattamento. Gli effetti attesi del trattamento sulla BMD sono risultati simili, ma il disegno dello studio non era sufficientemente robusto per stabilire la non-inferiore efficacia dell'acido zoledronico. In particolare, non c'è stata chiara evidenza di efficacia sull'incidenza delle fratture o sul dolore. Eventi avversi con fratture di ossa lunghe delle estremità inferiori sono stati riportati, approssimativamente nel 24% (femore) e nel 14% (tibia) dei pazienti con osteogenesi imperfetta grave trattati con acido zoledronico, vs. il 12% e il 5% dei pazienti trattati con pamidronato, indipendentemente dal tipo di malattia e dalla relazione di causalità, ma l'incidenza complessiva delle fratture è stata paragonabile tra i pazienti trattati con acido zoledronico e pamidronato: 43% (32/74) vs. 41% (31/76). L'interpretazione del rischio di fratture è resa difficile dal fatto che le fratture sono eventi comuni nei pazienti con osteogenesi imperfetta grave, in quanto parte del processo della malattia.

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

<b>Tabella 6: Reazioni avverse osservate in pazienti pediatriche con osteogenesi imperfetta grave<sup>1</sup></b>		
<b><i>Patologie del sistema nervoso</i></b>		
	Comune:	Mal di testa
<b><i>Patologie cardiache</i></b>		
	Comune:	Tachicardia
<b><i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i></b>		
	Comune:	Nasofaringite
<b><i>Patologie gastrointestinali</i></b>		
	Molto Comune:	Vomito, nausea
	Comune:	Dolore addominale
<b><i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i></b>		
	Comune:	Dolore alle estremità, artralgia, dolore muscoloscheletrico
<b><i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i></b>		
	Molto Comune:	Piressia, affaticamento
	Comune:	Reazione di fase acuta, dolore
<b><i>Esami diagnostici</i></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 dell'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 infusioni successive.

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con il medicinale di riferimento contenente acido zoledronico in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dell'ipercalcemia neoplastica e la prevenzione di eventi correlati all'apparato scheletrico in pazienti affetti da tumori maligni allo stadio avanzato che interessano l'osso (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Gli studi di farmacocinetica dopo infusione singola e ripetuta di 5 e 15 minuti di 2, 4, 8 e 16 mg di acido zoledronico in 64 pazienti con metastasi ossee hanno evidenziato i seguenti risultati, indipendentemente dalla dose.

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

L'acido zoledronico, somministrato per via endovenosa, è eliminato secondo un processo che si svolge in tre fasi: scomparsa rapida del farmaco dalla circolazione sistemica, ad andamento bifasico, con emivita plasmatica di ( $t_{1/2\alpha}$ ) 0,24 e ( $t_{1/2\beta}$ ) 1,87 ore, seguita da una fase di eliminazione lenta con emivita di eliminazione terminale di ( $t_{1/2\gamma}$ ) 146 ore. Non c'è accumulo di acido zoledronico nel plasma dopo dosi multiple somministrate ogni 28 giorni. L'acido zoledronico non viene metabolizzato ed è escreto immutato per via renale. Dopo le prime 24 ore il 39 ± 16% della dose somministrata è presente nelle urine, mentre la parte restante è legata principalmente al tessuto osseo. Dal tessuto osseo viene rilasciato molto lentamente nella circolazione sistemica ed eliminato poi per via renale. La clearance corporea è di 5,04 ± 2,5 l/h, indipendentemente dalla dose e non influenzata dal sesso, età, razza e peso corporeo. L'incremento del tempo di infusione da 5 a 15 minuti ha prodotto una diminuzione del 30% della concentrazione di acido zoledronico al termine dell'infusione ma non ha modificato il valore dell'area sotto la curva (concentrazione plasmatica vs. tempo).

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

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

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

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

#### Categoria particolare di pazienti

##### Pazienti pediatrici

I limitati dati di farmacocinetica nei bambini con osteogenesi imperfetta grave suggeriscono che la farmacocinetica dell'acido zoledronico nei bambini da 3 a 17 anni sia simile a quella degli adulti, se si considera un livello di dose simile (mg/kg). L'età, il peso corporeo, il sesso e la clearance della creatinina non sembrano influenzare l'esposizione sistemica dell'acido zoledronico.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

#### Tossicità acuta

La dose massima non letale per somministrazione endovenosa singola è risultata pari a 10 mg/kg di peso corporeo nel topo e 0,6 mg/kg nel ratto.

#### Tossicità subcronica e cronica

La tollerabilità dell'acido zoledronico è risultata buona dopo somministrazione sottocutanea nel ratto ed endovenosa nel cane di dosi fino a 0,02 mg/kg/die per 4 settimane. La somministrazione sottocutanea di 0,001 mg/kg/giorno nel ratto ed endovenosa di 0,005 mg/kg ogni 2-3 giorni nel cane fino a 52 settimane è risultata ben tollerata.

Il risultato più frequente negli studi a dosi ripetute consiste nell'aumento del tessuto osseo spugnoso nelle metafisi delle ossa lunghe negli animali in sviluppo approssimativamente a tutte le dosi, risultato che riflette l'attività farmacologica del prodotto sul riassorbimento osseo.

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

#### Studi di tossicità della riproduzione

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

#### Mutagenesi e potenziale cancerogeno

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

## **6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

## **6.1 Elenco degli eccipienti**

Mannitolo

Sodio citrato

Acqua per preparazioni iniettabili

## **6.2 Incompatibilità**

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

Questo medicinale non deve venire a contatto con qualsiasi soluzione contenente calcio o altri cationi bivalenti come ad esempio la soluzione di Ringer lattato e deve essere somministrato come soluzione endovenosa singola in una linea di infusione separata.

## **6.3 Periodo di validità**

3 anni

Dopo la diluizione: dal punto di vista microbiologico la soluzione per infusione diluita deve essere usata immediatamente. Se non usata immediatamente, i tempi di conservazione durante l'utilizzo e le condizioni prima dell'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non devono eccedere le 24 ore tra 2°C - 8 °C. Se refrigerata, la soluzione deve raggiungere la temperatura ambiente prima della somministrazione.

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

Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione di conservazione.

Per le condizioni di conservazione della soluzione per infusione diluita, vedere paragrafo 6.3.

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

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

Confezionamento

Acido Zoledronico Hospira è disponibile in confezioni contenenti 1 flaconcino.

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

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

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

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

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

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

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

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

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgio

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

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

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

Data della prima autorizzazione: 19 Novembre 2012  
Data del rinnovo più recente: 24 Agosto 2017

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

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

## **1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Acido Zoledronico Hospira 4 mg/100 ml soluzione per infusione

## **2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

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

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

Eccipiente con effetti noti

Acido Zoledronico Hospira 4 mg/100 ml contiene 360 mg di sodio per dose.

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

## **3 FORMA FARMACEUTICA**

Soluzione per infusione.

Soluzione limpida, incolore.

## **4 INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

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

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Acido Zoledronico Hospira deve essere prescritto e somministrato ai pazienti solo da operatori sanitari con esperienza nella somministrazione di bisfosfonati per via endovenosa. Ai pazienti trattati con acido zoledronico deve essere fornito il foglio illustrativo e la carta di promemoria per il paziente.

#### Posologia

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

#### *Adulti e anziani*

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

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

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

## Trattamento della TIH

### *Adulti e anziani*

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

### *Compromissione renale*

#### *TIH:*

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

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

Prima di iniziare il trattamento con acido zoledronico nei pazienti con mieloma multiplo o con metastasi ossee da tumori solidi devono essere determinate la creatinina sierica e la clearance della creatinina (CLCr). La CLCr è calcolata dalla creatinina sierica mediante la formula di Cockcroft-Gault. L'acido zoledronico non è raccomandato per pazienti che presentano prima dell'inizio della terapia una grave compromissione renale, definita per questa popolazione come CLCr  $< 30$  ml/min. Negli studi clinici con acido zoledronico sono stati esclusi i pazienti con valori di creatinina sierica  $> 265$   $\mu\text{mol/l}$  o  $> 3,0$  mg/dl.

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

<b>Clearance della creatinina basale (ml/min)</b>	<b>Dose di Acido Zoledronico Raccomandata*</b>
$> 60$	4,0 mg di acido zoledronico
50–60	3.5 mg* di acido zoledronico
40–49	3.3 mg* di acido zoledronico
30–39	3.0 mg* di acido zoledronico

\*Le dosi sono state calcolate assumendo una AUC target di 0,66 (mg•h/l) (CLCr=75 ml/min). Con la somministrazione della dose ridotta nei pazienti con compromissione renale si prevede di raggiungere un valore di AUC uguale a quello osservato in pazienti con clearance della creatinina di 75 ml/min.

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

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



- Per i pazienti con valori basali di creatinina sierica anormali ( $> 1,4$  mg/dl o  $> 124$   $\mu\text{mol/l}$ ), un aumento di 1,0 mg/dl o di 88  $\mu\text{mol/l}$ .

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

#### *Popolazione pediatrica*

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

#### Modo di somministrazione

Uso endovenoso.

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

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

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

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

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

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

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

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

#### **4.3 Controindicazioni**

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

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

##### Generale

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

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

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

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

### Insufficienza renale

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

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

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

Prima della somministrazione di ciascuna dose di acido zoledronico devono essere valutati i livelli sierici di creatinina del paziente. Si raccomanda di iniziare il trattamento con acido zoledronico a dosi ridotte nei pazienti con metastasi ossee che presentano compromissione renale da lieve a moderata. Nei pazienti che mostrano durante il trattamento segni di deterioramento renale, il trattamento con acido zoledronico deve essere sospeso. L'acido zoledronico deve essere ripristinato solo quando il valore della creatinina sierica ritorna entro il 10% del valore basale. Il trattamento con Acido Zoledronico Hospira deve essere ripristinato con la stessa dose utilizzata prima dell'interruzione del trattamento.

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

## Insufficienza epatica

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

## Osteonecrosi

### *Osteonecrosi della mandibola/ mascella*

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

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

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

- Titolo del bisfosfonato (maggiore rischio per composti molto potenti), via di somministrazione (maggiore rischio per la somministrazione parenterale) e dose cumulativa di bisfosfonato.
- Tumore, co-morbidità (es.: anemia, coagulopatie, infezione), fumo.
- Terapie concomitanti: chemioterapia, inibitori dell'angiogenesi (vedere paragrafo 4.5), radioterapia al collo e alla testa, corticosteroidi.
- Anamnesi di patologie dentarie, scarsa igiene orale, malattie parodontali, interventi invasivi sui denti (ad es. estrazione dentali) e dentiere non perfettamente calzanti.

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

Durante il trattamento, procedure dentarie devono essere eseguite solo dopo un'attenta considerazione ed evitate in stretta prossimità della somministrazione di acido zoledronico. Nei pazienti che hanno sviluppato osteonecrosi della mascella durante la terapia con i bisfosfonati, la chirurgia dentaria può esacerbare la condizione. Per i pazienti che necessitano di chirurgia dentale, non ci sono dati disponibili per suggerire che l'interruzione del trattamento con i bisfosfonati riduca il rischio di osteonecrosi della mandibola/ mascella. Il programma di gestione dei pazienti che sviluppano osteonecrosi della mandibola/mascella deve essere stabilito in stretta collaborazione tra il medico curante e un dentista o un chirurgo del cavo orale competente in osteonecrosi della mandibola/mascella. Si deve prendere in considerazione l'interruzione temporanea del trattamento con acido zoledronico fino a quando la condizione si risolve e i fattori di rischio concomitanti sono mitigati ove possibile.

### *Osteonecrosi di altri siti anatomici*

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

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

### Dolore muscoloscheletrico

Durante l'esperienza post-marketing è stato riportato dolore alle ossa, alle articolazioni e/o ai muscoli, grave e occasionalmente invalidante, in pazienti trattati con acido zoledronico. Tali segnalazioni comunque sono state non frequenti. Dopo l'inizio del trattamento il tempo di insorgenza dei sintomi variava da un giorno a diversi mesi. La maggior parte dei pazienti ha avuto un'attenuazione dei sintomi dopo l'interruzione del trattamento. Un sottogruppo ha avuto una recidiva dei sintomi quando veniva sottoposto ad un ulteriore trattamento con acido zoledronico o con un altro bisfosfonato.

### Fratture atipiche del femore

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

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

### Ipocalcemia

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

### Eccipienti

Questo medicinale contiene 360 mg di sodio per dose, equivalente al 18% dell'assunzione giornaliera raccomandata (RDI) massima dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

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

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

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

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

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

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

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

##### Gravidanza

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

##### Allattamento

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

##### Fertilità

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

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

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

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Entro tre giorni dalla somministrazione di acido zoledronico, è stata comunemente riportata una reazione di fase acuta, con sintomi comprendenti dolore alle ossa, febbre, affaticamento, artralgia, mialgia, rigidità e artrite con conseguente gonfiore articolare; questi sintomi si sono risolti generalmente entro alcuni giorni (vedere la descrizione degli eventi avversi selezionati).

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

Compromissione della funzionalità renale, osteonecrosi della mascella, reazione di fase acuta, ipocalcemia, fibrillazione atriale, anafilassi e malattia polmonare interstiziale. Le frequenze per ognuno di questi rischi identificati sono mostrate nella Tabella 2.

### Tabella delle reazioni avverse

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

#### **Tabella 2**

Le reazioni avverse sono classificate in ordine di frequenza decrescente utilizzando la seguente convenzione: Molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100, <1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000, <1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000, <1/1.000$ ), molto raro ( $<1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<b><i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i></b>		
	Comune:	Anemia
	Non comune:	Trombocitopenia, leucopenia
	Raro:	Pancitopenia
<b><i>Disturbi 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:	Cefalea
	Non comune:	Vertigini, 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
	Very 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	Malattia interstiziale polmonare
<b>Patologie gastrointestinali</b>		
	Comune:	Nausea, vomito, diminuzione dell'appetito
	Non comune:	Diarrea, costipazione, dolori addominali, dispepsia, stomatite, secchezza della bocca
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>		
	Non comune:	Prurito, rash (compreso rash eritematoso e maculare), aumento della sudorazione
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>		
	Comune:	Dolori alle ossa, mialgia, artralgia, dolore diffuso
	Non comune:	Spasmi muscolari, osteonecrosi della mascella
	Molto raro	Osteonecrosi del canale uditivo esterno (reazione avversa per la classe dei bisfosfonati) e di altri siti anatomici tra cui femore e anca
<b>Patologie renali e urinarie</b>		
	Comune:	Compromissione renale
	Non comune:	Insufficienza renale acuta, ematuria, proteinuria
	Raro:	Sindrome di Fanconi acquisita
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>		
	Comune:	Febbre, sindrome simil-influenzale (inclusa fatica, brividi, malessere e arrossamento)
	Non comune:	Astenia, edema periferico, reazioni al sito di iniezione (inclusi dolore, irritazione, gonfiore, indurimento), dolore al torace, aumento del peso corporeo, reazione/shock anafilattico, orticaria
	Raro	Artrite con gonfiore articolare come sintomo della reazione di fase acuta
<b>Esami diagnostici</b>		
	Molto Comune:	Ipofosfatemia
	Comune:	Aumento della creatininemia e dell'azotemia, ipocalcemia
	Non comune:	Ipomagnesiemia, ipocaliemia
	Raro:	Ipercaliemia, ipernatriemia

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

##### *Compromissione della funzione renale*

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

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

#### *Osteonecrosi della mandibola/mascella*

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

#### *Fibrillazione atriale*

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

#### *Reazione di fase acuta*

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

#### *Fratture atipiche del femore*

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

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

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

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

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

## **4.9 Sovradosaggio**



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

## 5 PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

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

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

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

- *In vivo*: inibizione del riassorbimento osseo osteoclastico che, modificando il microambiente del midollo osseo, lo rende meno adatto alla crescita di cellule tumorali; attività antiangiogenetica ed antidolorifica.
- *In vitro*: inibizione della proliferazione degli osteoblasti, attività citostatica e proapoptotica diretta su cellule tumorali, effetto sinergico citostatico con altri medicinali antitumorali, attività di inibizione dell'adesione e dell'invasione.

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

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

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

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

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

\* Comprende fratture vertebrali e non vertebrali

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

NR Non raggiunto

NA Non applicabile

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

	<u>Qualsiasi SRE (+TIH)</u>		<u>Fratture*</u>		<u>Radioterapia all'osso</u>	
	Acido zoledronico 4 mg	Placebo	Acido zoledronico 4 mg	Placebo	Acido zoledronico 4 mg	Placebo
N	257	250	257	250	257	250
Percentuale di pazienti con SRE (%)	39	48	16	22	29	34

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

	<u>Qualsiasi SRE (+TIH)</u>		<u>Fratture*</u>		<u>Radioterapia all'osso</u>	
	Acido zoledronico 4 mg	Placebo	Acido zoledronico 4 mg	Placebo	Acido zoledronico 4 mg	Placebo
Valore di p	0,039		0,064		0,173	
Tempo mediano al SRE (giorni)	236	155	NR	NR	424	307
Valore di p	0,009		0,020		0,079	
Tasso di morbilità scheletrica	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
Valore di p	0,012		0,066		0,099	
Riduzione del rischio dell'insorgenza di eventi multipli** (%)	30,7	-	NA	NA	NA	NA
Valore di p	0,003		NA		NA	

\* Comprende fratture vertebrali e non vertebrali

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

NR Non raggiunto

NA Non applicabile

In un terzo studio di fase III, randomizzato, in doppio cieco, sono stati confrontati acido zoledronico 4 mg e pamidronato 90 mg somministrato ogni 3 o 4 settimane in pazienti affetti da mieloma multiplo o carcinoma della mammella con almeno una lesione ossea. I risultati hanno dimostrato che il trattamento con acido zoledronico 4 mg ha prodotto una efficacia comparabile a quella ottenuta con pamidronato 90 mg per la prevenzione degli SRE. L'analisi degli eventi multipli ha evidenziato una riduzione significativa del 16% del rischio di sviluppare SRE nei pazienti trattati con acido zoledronico 4 mg rispetto a quelli trattati con pamidronato. I risultati di efficacia sono illustrati nella Tabella 5.

**Tabella 5: Risultati di efficacia (pazienti affetti da carcinoma della mammella e mieloma multiplo)**

	<u>Qualsiasi SRE (+TIH)</u>		<u>Fratture*</u>		<u>Radioterapia all'osso</u>	
	Acido zoledronico 4 mg	Pam 90 mg	Acido zoledronico 4 mg	Pam 90 mg	Acido zoledronico 4 mg	Pam 90 mg
N	561	555	561	555	561	555
Percentuale di pazienti con SRE (%)	48	52	37	39	19	24
Valore di p	0,198		0,653		0,037	

**Tabella 5: Risultati di efficacia (pazienti affetti da carcinoma della mammella e mieloma multiplo)**

	<u>Qualsiasi SRE (+TIH)</u>		<u>Fratture*</u>		<u>Radioterapia all'osso</u>	
	Acido zoledronico 4 mg	Pam 90 mg	Acido zoledronico 4 mg	Pam 90 mg	Acido zoledronico 4 mg	Pam 90 mg
Tempo mediano al SRE (giorni)	376	356	NR	714	NR	NR
Valore di p	0,151		0,672		0,026	
Tasso di morbilità scheletrica	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
Valore di p	0,084		0,614		0,015	
Riduzione del rischio dell'insorgenza di eventi multipli** (%)	16	-	NA	NA	NA	NA
Valore di p	0,030		NA		NA	

\* Comprende fratture vertebrali e non vertebrali

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

NR Non raggiunto

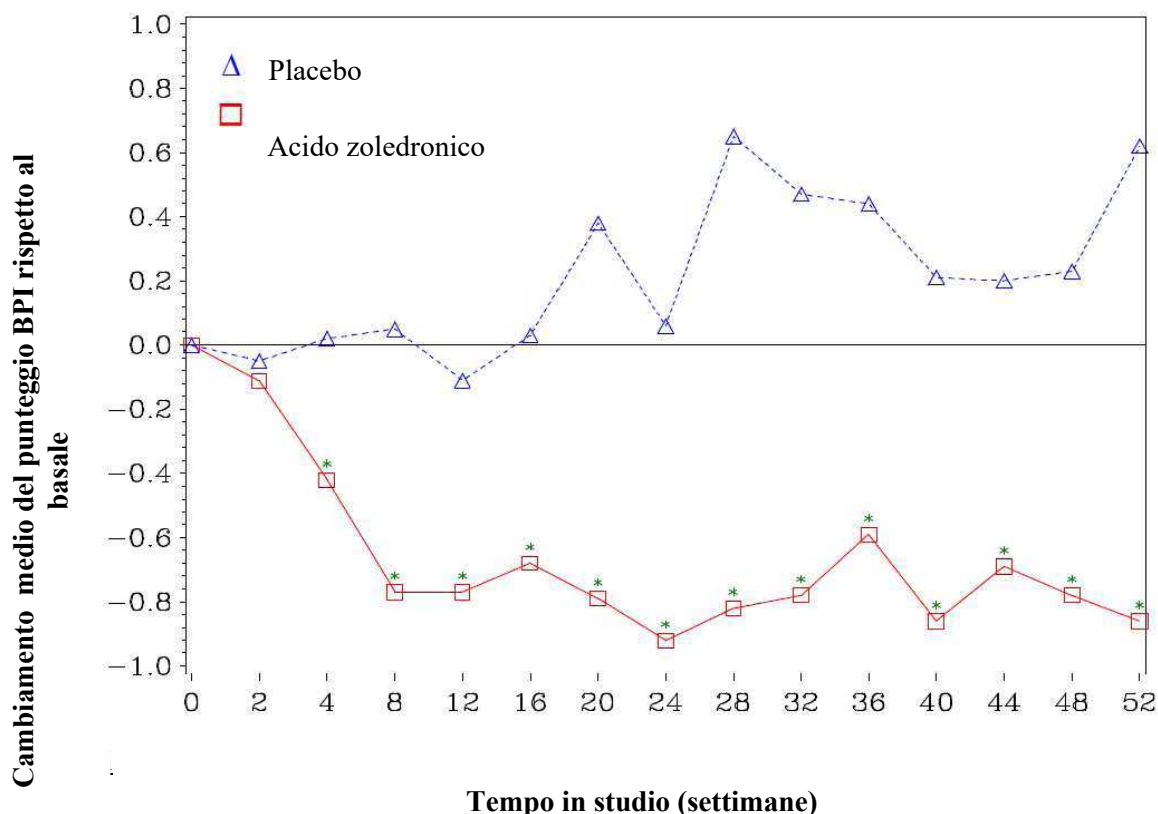
NA Non applicabile

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

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

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

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



Studio CZOL446EUS122/SWOG

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

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

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

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

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

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

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

\* valori di p a confronto con pamidronato.

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

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

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

#### Popolazione pediatrica

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

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

L'endpoint primario dello studio era la variazione percentuale dal basale della densità minerale ossea (BMD) della colonna lombare dopo 12 mesi di trattamento. Gli effetti attesi del trattamento sulla BMD sono risultati simili, ma il disegno dello studio non era sufficientemente robusto per stabilire la non-inferiore efficacia dell'acido zoledronico. In particolare, non c'è stata chiara evidenza di efficacia sull'incidenza delle fratture o sul dolore. Eventi avversi con fratture di ossa lunghe delle estremità inferiori sono stati riportati, approssimativamente nel 24% (femore) e nel 14% (tibia) dei pazienti con

osteogenesi imperfetta grave trattati con acido zoledronico, vs. il 12% e il 5% dei pazienti trattati con pamidronato, indipendentemente dal tipo di malattia e dalla relazione di causalità, ma l'incidenza complessiva delle fratture è stata paragonabile tra i pazienti trattati con acido zoledronico e pamidronato: 43% (32/74) vs. 41% (31/76). L'interpretazione del rischio di fratture è resa difficile dal fatto che le fratture sono eventi comuni nei pazienti con osteogenesi imperfetta grave, in quanto parte del processo della malattia.

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

<b>Tabella 7: Reazioni avverse osservate in pazienti pediatriche con osteogenesi imperfetta grave<sup>1</sup></b>		
<b><i>Patologie del sistema nervoso</i></b>		
	Comune:	Mal di testa
<b><i>Patologie cardiache</i></b>		
	Comune:	Tachicardia
<b><i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i></b>		
	Comune:	Nasofaringite
<b><i>Patologie gastrointestinali</i></b>		
	Molto Comune:	Vomito, nausea
	Comune:	Dolore addominale
<b><i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i></b>		
	Comune:	Dolore alle estremità, artralgia, dolore muscoloscheletrico
<b><i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i></b>		
	Molto Comune:	Piressia, affaticamento
	Comune:	Reazione di fase acuta, dolore
<b><i>Esami diagnostici</i></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 dell'acido zoledronico (vedere paragrafo 4.8)

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

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

popolazione pediatrica per il trattamento dell'ipercalcemia neoplastica e la prevenzione di eventi correlati all'apparato scheletrico in pazienti affetti da tumori maligni allo stadio avanzato che interessano l'osso (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Gli studi di farmacocinetica dopo infusione singola e ripetuta di 5 e 15 minuti di 2, 4, 8 e 16 mg di acido zoledronico in 64 pazienti con metastasi ossee hanno evidenziato i seguenti risultati, indipendentemente dalla dose.

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

L'acido zoledronico, somministrato per via endovenosa, è eliminato secondo un processo che si svolge in tre fasi: scomparsa rapida del farmaco dalla circolazione sistemica, ad andamento bifasico, con emivita plasmatica di ( $t_{1/2\alpha}$ ) 0,24 e ( $t_{1/2\beta}$ ) 1,87 ore, seguita da una fase di eliminazione lenta con emivita di eliminazione terminale di ( $t_{1/2\gamma}$ ) 146 ore. Non c'è accumulo di acido zoledronico nel plasma dopo dosi multiple somministrate ogni 28 giorni. L'acido zoledronico non viene metabolizzato ed è escreto immodificato per via renale. Dopo le prime 24 ore il  $39 \pm 16\%$  della dose somministrata è presente nelle urine, mentre la parte restante è legata principalmente al tessuto osseo. Dal tessuto osseo viene rilasciato molto lentamente nella circolazione sistemica ed eliminato poi per via renale. La clearance corporea è di  $5,04 \pm 2,5$  l/h, indipendentemente dalla dose e non influenzata dal sesso, età, razza e peso corporeo. L'incremento del tempo di infusione da 5 a 15 minuti ha prodotto una diminuzione del 30% della concentrazione di acido zoledronico al termine dell'infusione ma non ha modificato il valore dell'area sotto la curva concentrazione plasmatica vs. tempo.

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

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

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

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



## Categoria particolare di pazienti

### Pazienti pediatrici

I limitati dati di farmacocinetica nei bambini con osteogenesi imperfetta grave suggeriscono che la farmacocinetica dell'acido zoledronico nei bambini da 3 a 17 anni sia simile a quella degli adulti, se si considera un livello di dose simile (mg/kg). L'età, il peso corporeo, il sesso e la clearance della creatinina non sembrano influenzare l'esposizione sistemica dell'acido zoledronico.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

#### Tossicità acuta

La dose massima non letale per somministrazione endovenosa singola è risultata pari a 10 mg/kg di peso corporeo nel topo e 0,6 mg/kg nel ratto.

#### Tossicità subcronica e cronica

La tollerabilità dell'acido zoledronico è risultata buona dopo somministrazione sottocutanea nel ratto ed endovenosa nel cane di dosi fino a 0,02 mg/kg/die per 4 settimane. La somministrazione sottocutanea di 0,001 mg/kg/giorno nel ratto ed endovenosa di 0,005 mg/kg ogni 2-3 giorni nel cane fino a 52 settimane è risultata ben tollerata.

Il risultato più frequente negli studi a dosi ripetute consiste nell'aumento del tessuto osseo spugnoso nelle metafisi delle ossa lunghe negli animali in sviluppo approssimativamente a tutte le dosi, risultato che riflette l'attività farmacologica del prodotto sul riassorbimento osseo.

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

#### Studi di tossicità della riproduzione

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

#### Mutagenesi e potenziale cancerogeno

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Mannitolo

Sodio citrato

Sodio cloruro

Acqua per preparazioni iniettabili

## **6.2 Incompatibilità**

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

## **6.3 Periodo di validità**

Sacca integra: 2 anni

Dopo prima apertura: dal punto di vista microbiologico il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non usato immediatamente, i tempi di conservazione durante l'utilizzo e le condizioni prima dell'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non devono eccedere le 24 ore tra 2°C - 8 °C. Se refrigerata, la soluzione deve raggiungere la temperatura ambiente prima della somministrazione.

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

Queso medicinale non richiede alcuna particolare condizione di conservazione.

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

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

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

### Confezionamento

Acido Zoledronico Hospira è disponibile in confezioni contenenti 1 sacca.

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

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

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

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

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

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

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgio

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

EU/1/12/800/003

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

Data della prima autorizzazione: 19 Novembre 2012

Data del rinnovo più recente: 24 Agosto 2017

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

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

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Acido Zoledronico Hospira 5 mg/100 ml soluzione per infusione

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

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

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

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

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Soluzione per infusione.

Soluzione limpida, incolore.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Trattamento del morbo di Paget osseo in adulti.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

#### Posologia

I pazienti devono essere idratati adeguatamente prima della somministrazione di Acido Zoledronico Hospira. Ciò è particolarmente importante per gli anziani ( $\geq 65$  anni) e per i pazienti in terapia con diuretici.

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

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

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

#### Popolazioni speciali

##### *Pazienti con compromissione renale*

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

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

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

#### *Popolazione pediatrica*

Acido Zoledronico Hospira non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni. Non sono disponibili dati per bambini al di sotto dei 5 anni. I dati attualmente disponibili per bambini di età compresa tra 5 e 17 anni sono descritti al paragrafo 5.1.

#### Modo di somministrazione

##### Uso endovenoso

Acido Zoledronico Hospira (5 mg in 100 ml di soluzione pronta per l'infusione) è somministrato attraverso una linea infusoria ventilata e dato 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 Hospira, vedere il paragrafo 6.6.

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

### **4.3 Controindicazioni**

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

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Funzione renale

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

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

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

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

### Ipocalcemia

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

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

Si raccomanda di associare alla somministrazione di acido zoledronico un adeguato supplemento di calcio e di vitamina D. In aggiunta, ai pazienti affetti dal morbo di Paget, è fortemente consigliato garantire un adeguato supplemento di calcio corrispondente ad almeno 500 mg di calcio elementare due volte al giorno almeno nei 10 giorni successivi alla somministrazione di acido zoledronico (vedere paragrafo 4.2).

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

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

### Osteonecrosi della mandibola/mascella (ONJ)

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

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

rischio individuale.

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

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

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

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

#### Osteonecrosi del canale uditivo esterno

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

#### Fratture atipiche del femore

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

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

Reazioni di fase acuta

Sono state riportate reazioni di fase acuta (APRs) o sintomi post-dose quali febbre, mialgia, sintomi simil-influenzali, artralgia e cefalea, la maggior parte delle quali si è verificata entro 3 giorni dalla somministrazione di Acido Zoledronico Hospira.

Talvolta le APRs possono essere gravi o di durata prolungata. L'incidenza dei sintomi post-dose può essere ridotta con la somministrazione di paracetamolo o ibuprofene subito dopo la somministrazione di Acido Zoledronico Hospira. Si consiglia inoltre di posticipare il trattamento se il paziente è clinicamente instabile a causa di una condizione medica acuta e una APR potrebbe essere problematica (vedere paragrafo 4.8).

## Generale

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

## Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose. I pazienti che seguono una dieta a basso contenuto di sodio possono essere informati che questo medicinale è essenzialmente "senza sodio".

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

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

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

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

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

### Donne in età fertile

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

### Gravidanza

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

### Allattamento

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



## Fertilità

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

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

Reazioni avverse, come vertigini, possono avere un'influenza sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

La percentuale complessiva di pazienti che hanno manifestato reazioni avverse era pari rispettivamente a 44,7%, 16,7% e 10,2% dopo la prima, la seconda e la terza infusione. L'incidenza di reazioni avverse individuali in seguito alla prima infusione era: piressia (17,1%), mialgia (7,8%), malattia simil-influenzale (6,7%), artralgia (4,8%) e cefalea (5,1%), vedere "reazioni di fase acuta" sotto.

#### 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 e infestazioni</i>	<i>Non comune</i>	Influenza, nasofaringite
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	<i>Non comune</i>	Anemia
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	<i>Non nota**</i>	Reazioni di ipersensibilità compresi rari casi di 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>	Diminuzione dell'appetito
	<i>Raro</i>	Ipofosfatemia
<i>Disturbi psichiatrici</i>	<i>Non comune</i>	Insonnia
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	<i>Comune</i>	Cefalea, capogiro
	<i>Non comune</i>	Letargia, parestesia, sonnolenza, tremore, sincope, disgeusia
<i>Patologie dell'occhio</i>	<i>Comune</i>	Iperemia oculare

	<i>Non comune</i>	Congiuntivite, dolore oculare
	<i>Raro</i>	Uveite, episclerite, irite
	<i>Non nota**</i>	Sclerite e paroftalmia
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	<i>Non comune</i>	Vertigine
<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 sottostanti fattori di rischio)
<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 #
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	<i>Non comune</i>	Rash, 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 toracico muscoloscheletrico, dolore muscoloscheletrico, rigidità articolare, artrite, debolezza muscolare
	<i>Raro</i>	Fratture atipiche sottotracenteriche e diafisarie del femore† (reazione avversa di classe dei bisfosfonati)
	Molto raro:	Osteonecrosi del canale uditivo esterno (reazione avversa per la classe dei bisfosfonati)
	<i>Non nota**</i>	Osteonecrosi della mandibola (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 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)
<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 di infusione
	<i>Non comune</i>	Edema periferico, sete, reazione di fase acuta, dolore toracico non cardiaco
	<i>Non nota**</i>	Disidratazione secondaria alla reazione di fase acuta ( sintomi post-dose come piressia, vomito e diarrea)
<b>Esami diagnostici</b>	<i>Comune</i>	Aumento della proteina C reattiva
	<i>Non comune</i>	Diminuzione del calcio nel sangue
<p># Osservato in pazienti che assumevano in concomitanza glucocorticoidi.  * Comune solo nel morbo di Paget.  ** Sulla base delle segnalazioni post-marketing. La frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili.  † Identificate durante l'esperienza post-marketing.</p>		

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

##### *Fibrillazione atriale*

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

##### *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 es. età avanzata, pazienti oncologici sottoposti a chemioterapia, uso concomitante di medicinali nefrotossici, concomitante terapia diuretica, grave disidratazione) si è osservata compromissione renale. Nella maggioranza dei casi questi pazienti erano in trattamento con una dose di 4 mg ogni 3-4 settimane, ma l'alterazione è stata rilevata anche dopo una singola somministrazione.

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

## *Ipocalcemia*

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

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

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

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

## *Reazioni locali*

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

## *Osteonecrosi della mandibola/mascella (ONJ)*

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

## *Reazioni di fase acuta*

La percentuale complessiva dei pazienti che hanno segnalato reazioni di fase acuta o sintomi post-dose (compresi casi seri) dopo la somministrazione di acido zoledronico è la seguente (frequenze derivanti dallo studio nel trattamento dell'osteoporosi post-menopausale): febbre (18,1%), mialgia (9,4%), sintomi simil-influenzali (7,8%), artralgia (6,8%) e cefalea (6,5%), la maggior parte dei quali si è verificata entro i primi 3 giorni dalla somministrazione di acido zoledronico. La maggior parte di questi sintomi è stata di intensità da lieve a moderata e si è risolta entro 3 giorni dall'insorgenza. L'incidenza di questi sintomi è diminuita con le successive dosi annuali di acido zoledronico. La percentuale di pazienti in cui si sono verificate reazioni avverse è risultata più bassa in uno studio più piccolo (19,5%, 10,4%, 10,7% rispettivamente dopo la prima, seconda e terza infusione) dove era stata adottata la profilassi contro le reazioni avverse (vedere paragrafo 4.4).

## Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

## 4.9 Sovradosaggio

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

## 5 PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

#### Meccanismo di azione

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

#### Effetti farmacodinamici

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

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

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 del morbo di Paget osseo

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

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

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

I pazienti che alla fine dei 6 mesi dello studio base erano stati classificati come rispondenti al trattamento, erano considerati idonei ad essere inseriti nel periodo di valutazione prolungata. Dei 153 pazienti trattati con acido zoledronico e dei 115 pazienti trattati con risedronato che sono entrati nel periodo di osservazione prolungata dello studio dopo una durata mediana di follow up di 3,8 anni dal

momento del dosaggio, la proporzione di pazienti che hanno completato il Periodo di Osservazione Prolungato per la necessità di un ritrattamento (giudizio clinico) è risultata maggiore per il risedronato (48 pazienti, oppure 41,7%) rispetto all'acido zoledronico (11 pazienti, oppure 7,2%).

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

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

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

### Popolazione pediatrica

E' stato condotto uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo in pazienti pediatrici di età compresa tra 5 e 17 anni trattati 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 (P1NP, 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).

Nell'estensione in aperto di 12 mesi dello studio core sopra citato non sono state osservate nuove fratture cliniche. Tuttavia, in 2 pazienti, uno in ciascuno dei gruppi di trattamento dello studio core (gruppo trattato con acido zoledronico: 1/9, 11,1% e gruppo placebo: 1/14, 7,1%), si sono verificate nuove fratture vertebrali morfometriche. Non sono emersi nuovi dati di sicurezza.

Da questi studi 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 il medicinale di riferimento a base di acido zoledronico in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il morbo di Paget osseo (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

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

### Distribuzione

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

### Eliminazione

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

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

### Relazioni farmacocinetiche/farmacodinamiche

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

### Popolazioni speciali (vedere paragrafo 4.2)

#### *Compromissione renale*

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

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

#### Tossicità acuta

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

#### Tossicità subcronica e cronica

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

La somministrazione ripetuta a lungo termine, ad esposizioni cumulative sufficientemente superiori all'esposizione massima prevista nell'uomo, ha prodotto effetti tossicologici in altri organi, compresi il tratto gastrointestinale e il fegato, e nel sito di somministrazione endovenosa. Non è nota la rilevanza clinica di questi risultati. Il risultato più frequente negli studi a dosi ripetute consiste nell'aumento del tessuto osseo spugnoso nelle metafisi delle ossa lunghe negli animali in sviluppo con quasi tutte le dosi, risultato che riflette l'attività farmacologica anti-risorbitiva del prodotto.

#### Tossicità riproduttiva

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

#### Mutagenicità e potenziale cancerogeno

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**



## **6.1 Elenco degli eccipienti**

Mannitolo

Sodio citrato

Acqua per preparazioni iniettabili

## **6.2 Incompatibilità**

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

## **6.3 Periodo di validità**

Sacca integra: 2 anni

Dopo apertura: 24 ore tra 2°C- 8°C

Dal punto di vista microbiologico il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non usato immediatamente, i tempi di conservazione durante l'utilizzo e le condizioni prima dell'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non devono eccedere le 24 ore tra 2°C - 8 °C.

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

Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione di conservazione.

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

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

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

### Confezionamento

Acido Zoledronico Hospira è disponibile in confezioni contenenti una sacca.

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

Solo per uso singolo

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

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

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

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

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgio

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

EU/1/12/800/004

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

Data della prima autorizzazione: 19 Novembre 2012

Data del rinnovo più recente: 24 Agosto 2017

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

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

## **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. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Pfizer Service Company BVBA  
Hoge Wei 10  
1930 Zaventem  
Belgio

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

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

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

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e , presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

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

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che venga introdotta una carta di promemoria per il paziente sull'osteonecrosi della mandibola/mascella.

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****CONFEZIONE DI CARTONE PER 1 FLACONCINO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Acido Zoledronico Hospira 4 mg/5 ml concentrato per soluzione per infusione  
Acido zoledronico

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

Un flaconcino contiene 4 mg di acido zoledronico (come monoidrato).

**3. LIST OF EXCIPIENTS**

Contiene anche mannitolo, sodio citrato, acqua per preparazioni iniettabili.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Concentrato per soluzione per infusione  
4 mg/5 ml  
1 flaconcino

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Solo per uso endovenoso.  
Diluire prima dell'uso.  
Solo per uso singolo.

**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. (scadenza)  
Stabile per 24 ore a 2°C – 8°C dopo diluizione

**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**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgio

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

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

**13. NUMERO DI LOTTO**

LOTTO *(numero di lotto)*

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI 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 MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA DEL FLACONCINO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Acido Zoledronico Hospira 4 mg/5 ml concentrato sterile  
E.V.

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.        (*scadenza*)

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto        (*numero di lotto*)

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'**

(*inserito nella sezione 1 testo*)

**6. ALTRI**

Diluire prima dell'uso

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**ASTUCCIO PER 1 SACCA COME CONFEZIONE UNITARIA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Acido Zoledronico Hospira 4 mg/100 ml soluzione per infusione  
Acido zoledronico

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

Una sacca contiene 4 mg di acido zoledronico (come monoidrato).

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene anche mannitolo, sodio citrato, acqua per preparazioni iniettabili e sodio cloruro

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione per infusione  
4 mg/100 ml *(riportato nel cerchio)*  
1 sacca per uso endovenoso

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

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

**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.

**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**

Eventuale medicinale non utilizzato o materiale di scarto deve essere eliminato conformemente alle disposizioni locali.

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

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgio

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

EU/1/12/800/003

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONI GENERALI DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI 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 DI PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA SACCA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Acido Zoledronico Hospira 4 mg/100 ml (*che compare intorno*) Soluzione per infusione  
Acido zoledronico  
Uso endovenoso

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'**

*(inserito nella sezione 1 testo)*

**6. ALTRI**

Pfizer Europe MA EEIG

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****ASTUCCIO PER 1 SACCA COME CONFEZIONE UNITARIA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Acido Zoledronico Hospira 5 mg/100 ml soluzione per infusione  
Acido zoledronico

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

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

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene anche mannitolo, sodio citrato, acqua per preparazioni iniettabili

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione per infusione  
1 sacca per uso endovenoso

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

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

**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 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**

Eventuale medicinale non utilizzato o materiale di scarto deve essere eliminato conformemente alle disposizioni locali.

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

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgio

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

EU/1/12/800/004

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONI GENERALI DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI 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 DI PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA SACCA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Acido Zoledronico Hospira 5 mg/100 ml (*che compare intorno*) Soluzione per infusione  
Acido zoledronico  
Uso endovenoso

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'**

*(inserito nella sezione 1 testo)*

**6. ALTRI**

Pfizer Europe MA EEIG

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**



## Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

### Acido Zoledronico Hospira 4 mg/5 ml concentrato per 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 evento avverso, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è Acido Zoledronico Hospira e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Acido Zoledronico Hospira
3. Come viene usato Acido Zoledronico Hospira
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Acido Zoledronico Hospira
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Che cos'è Acido Zoledronico Hospira e a che cosa serve**

Il principio attivo di Acido Zoledronico Hospira è l'acido zoledronico, appartenente ad un gruppo di sostanze chiamate bisfosfonati. L'acido zoledronico agisce legandosi all'osso e rallentandone la velocità di metabolizzazione. È utilizzato:

- \* **per prevenire complicazioni ossee**, ad esempio fratture, in pazienti adulti con metastasi ossee (diffusione del tumore dal sito del tumore primario alle ossa)
- \* **per ridurre la quantità di calcio** nel sangue in pazienti adulti in cui è troppo alta in seguito alla presenza di un tumore. I tumori possono accelerare il normale metabolismo osseo in modo tale che il rilascio di calcio dall'osso risulta aumentato. Questa condizione è nota come ipercalcemia neoplastica (TIH).

#### **2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Acido Zoledronico Hospira**

Segua attentamente tutte le istruzioni che le sono state date dal medico.

Prima di iniziare il trattamento con Acido Zoledronico Hospira il medico effettuerà degli esami del sangue e controllerà la risposta al trattamento ad intervalli regolari.

#### **Acido Zoledronico Hospira non le deve essere somministrato**

- se allatta
- se è allergico (ipersensibile) all'acido zoledronico, ad un altro bisfosfonato (il gruppo di sostanze al quale appartiene Acido Zoledronico Hospira) o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)

#### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico prima che le venga somministrato Acido Zoledronico Hospira:

- se ha o ha avuto **problemi ai reni**
- se ha o ha avuto **dolore, gonfiore o intorpidimento** della mandibola/mascella o una sensazione di pesantezza alla mandibola/mascella o un dente è allentato. Il suo medico può raccomandarle di sottoporsi a un esame dentale prima di iniziare il trattamento con Acido Zoledronico Hospira
- se ha in corso **trattamenti dentali** o deve sottoporsi a chirurgia dentale; informi il dentista che è in trattamento con Acido Zoledronico Hospira ed informi il medico riguardo i suoi trattamenti dentali.

Nel corso del trattamento con Acido Zoledronico Hospira, deve mantenere una buona igiene orale (che include una regolare pulizia dei denti) e deve ricevere check-up dentali di routine.

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 una patologia chiamata osteonecrosi della mandibola/mascella.

I pazienti in trattamento con chemioterapia e/o radioterapia, che stanno assumendo steroidi, che sono sottoposti a chirurgia dentale, che non ricevono cure dentarie di routine, che hanno malattie gengivali, che sono fumatori, o che sono stati precedentemente trattati con bisfosfonati (usati per trattare o prevenire patologie delle ossa) hanno un rischio più alto di sviluppare l'osteonecrosi della mandibola/mascella.

In pazienti trattati con acido zoledronico sono stati riportati ridotti livelli di calcio nel sangue (ipocalcemia), che possono talvolta causare crampi muscolari, secchezza della pelle, sensazione di bruciore. Sono stati riportati casi di battito cardiaco irregolare (aritmia cardiaca), convulsioni, spasmi e contrazioni muscolari (tetania) secondari a ipocalcemia grave. In alcune circostanze l'ipocalcemia può mettere a rischio la vita. Se una di queste condizioni la riguarda, informi il medico immediatamente. Se c'è una condizione di ipocalcemia pre-esistente, deve essere trattata prima di iniziare la prima dose di Acido zoledronico. Le sarà dato un adeguato supplemento di calcio e vitamina D.

#### **Pazienti di età uguale e superiore a 65 anni**

Acido Zoledronico Hospira può essere somministrato a persone di età uguale e superiore a 65 anni. Non vi sono prove che suggeriscano la necessità di prendere precauzioni supplementari.

#### **Bambini e adolescenti**

Acido Zoledronico Hospira non è raccomandato per l'uso negli adolescenti e nei bambini di età inferiore ai 18 anni.

#### **Altri medicinali e Acido Zoledronico Hospira**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. È particolarmente importante che informi il medico se sta assumendo anche:

- Aminoglicosidi (medicinali utilizzati nel trattamento di infezioni gravi), calcitonina (un tipo di medicinale usato per trattare l'osteoporosi post-menopausale e l'ipercalemia), diuretici dell'ansa (un tipo di medicinale usato per trattare la pressione alta o l'edema) o altri medicinali che abbassano i livelli di calcio, in quanto la combinazione di queste sostanze
- con i bisfosfonati potrebbe causare una eccessiva diminuzione della concentrazione di calcio nel sangue.
- Talidomide (un medicinale usato per il trattamento di alcuni tipi di tumori del sangue che coinvolgono le ossa) o qualsiasi altro medicinale che può essere dannoso per i reni.
- Altri medicinali che contengono acido zoledronico impiegati nel trattamento dell'osteoporosi e di altre malattie non tumorali dell'osso, o qualsiasi altro bisfosfonato, dato che gli effetti combinati di questi medicinali quando vengono presi insieme a Acido Zoledronico Hospira non sono noti.
- Medicinali anti-angiogenici (usati per trattare il tumore), dal momento che la combinazione di questi con acido zoledronico è stata associata con un aumento del rischio di osteonecrosi della mascella (ONJ).

#### **Gravidanza e allattamento**

Se è in gravidanza, non le deve essere somministrato Acido Zoledronico Hospira. Informi il medico se è in corso una gravidanza o sospetta una gravidanza.

Se sta allattando, non le deve essere somministrato Acido Zoledronico Hospira.

Se è in corso una gravidanza o se sta allattando chiedi consiglio al medico prima di prendere qualsiasi medicinale.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Ci sono stati molto raramente casi di sonnolenza e torpore con l'uso di Acido Zoledronico Hospira. Deve quindi prestare la massima attenzione nel guidare, nell'utilizzo di macchinari o nell'esecuzione di altre attività che richiedano una particolare attenzione.

### **Acido Zoledronico Hospira contiene sodio**

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

### **3. Come viene usato Acido Zoledronico Hospira**

- Acido Zoledronico Hospira deve essere somministrato solo da personale sanitario istruito nell'uso dei bisfosfonati per via endovenosa, cioè attraverso una vena (indicata anche come somministrazione E.V.).
- Il medico le raccomanderà di bere sufficiente acqua prima di ogni trattamento per aiutarla a prevenire la disidratazione.
- Segua attentamente tutte le altre istruzioni date dal medico, dal farmacista o dall'infermiere.

#### **Quanto Acido Zoledronico Hospira viene somministrato**

- La dose singola abituale è di 4 mg.
- Se ha problemi renali, il medico le somministrerà una dose ridotta in base alla gravità del problema renale.

#### **Quante volte è somministrato Acido Zoledronico Hospira**

- Se è in trattamento per la prevenzione di complicazioni ossee causate da metastasi alle ossa, le sarà somministrata un'infusione di Acido Zoledronico Hospira ogni tre o quattro settimane.
- Se è in trattamento per ridurre la quantità di calcio nel sangue, normalmente le sarà somministrata una sola infusione di Acido Zoledronico Hospira.

#### **Come viene somministrato Acido Zoledronico Hospira**

- Acido Zoledronico Hospira è somministrato in vena come infusione della durata di almeno 15 minuti e deve essere somministrato come singola soluzione endovenosa in una linea di infusione separata.

Ai pazienti che presentano livelli ematici di calcio non troppo elevati saranno prescritti anche supplementi di calcio e di vitamina D, da assumere ogni giorno.

#### **Se le è stato somministrato più Acido Zoledronico Hospira di quanto deve**

Se le sono state somministrate dosi superiori a quelle raccomandate deve essere controllato con particolare attenzione dal medico. Ciò perché potrebbe sviluppare anomalie degli elettroliti sierici (es. livelli anomali di calcio, fosforo e magnesio) e/o modifiche della funzione renale, inclusa compromissione renale grave. Se i livelli di calcio diminuiscono troppo, potrebbe essere necessario somministrarle una supplementazione di calcio per infusione.

### **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questa medicina può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. I più comuni sono solitamente lievi e, probabilmente, scompariranno in breve tempo.

**Informi immediatamente il medico se dovesse presentarsi uno qualsiasi di questi gravi effetti indesiderati:**

**Comune (può interessare fino a 1 paziente ogni 10):**

- Grave insufficienza renale (sarà normalmente accertata dal medico attraverso alcuni esami specifici del sangue).
- Bassi livelli di calcio nel sangue.

**Non comune (può interessare fino a 1 paziente ogni 100):**

- Dolore alla bocca, ai denti e/o mandibola/mascella, gonfiore o mancata rimarginazione di piaghe all'interno della bocca o della mandibola/mascella che non guariscono, secrezione, intorpidimento o sensazione di pesantezza alla mandibola/mascella o un dente è allentato. Questi possono essere segni di una lesione della mandibola/mascella (osteonecrosi). Qualora presentasse tali sintomi, informi immediatamente il medico e il dentista durante o dopo l'interruzione del trattamento con Acido Zoledronico Hospira.
- In pazienti in trattamento con acido zoledronico per l'osteoporosi postmenopausale è stato osservato un ritmo cardiaco irregolare (fibrillazione atriale). Attualmente non è chiaro se l'acido zoledronico causi questo ritmo cardiaco irregolare, ma deve riferire al medico se ha tali sintomi dopo che le è stato somministrato acido zoledronico.
- Gravi reazioni allergiche: mancanza di respiro, gonfiore soprattutto del viso e della gola.

**Raro (può interessare fino a 1 paziente ogni 1.000):**

- Come conseguenza di bassi livelli di calcio: battito cardiaco irregolare (aritmia cardiaca secondaria a ipocalcemia).
- Un disturbo della funzione renale chiamata sindrome di Fanconi (verrà di norma stabilito dal medico con alcuni test delle urine).

**Molto raro (può interessare fino a 1 paziente ogni 10.000):**

- Come conseguenza di bassi livelli di calcio: convulsioni, intorpidimento e tetania (secondari a ipocalcemia).
- 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.
- L'osteonecrosi si è verificata molto raramente anche in altre ossa oltre la mandibola/mascella, in particolare nell'anca o nella coscia. Qualora presentasse sintomi come l'insorgenza o il peggioramento di dolori, dolore o rigidità durante o dopo l'interruzione del trattamento con Acido Zoledronico Hospira, informi immediatamente il medico.

**Informi il medico il più presto possibile se uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati dovesse presentarsi:**

**Molto comune (può interessare più di 1 paziente ogni 10):** Bassi livelli di fosfati nel sangue.

**Comune (può interessare fino a 1 paziente ogni 10):**

- Mal di testa e una sindrome simil-influenzale con febbre, affaticamento, debolezza, sonnolenza, brividi e dolori alle ossa, alle articolazioni e/o ai muscoli. Nella maggior parte dei casi non è necessario alcun trattamento specifico e i sintomi scompaiono dopo breve tempo (un paio d'ore o giorni).
- Reazioni gastrointestinali, come ad esempio nausea e vomito, come pure perdita di appetito.
- Congiuntiviti.
- Bassi livelli di globuli rossi nel sangue (anemia).

**Non comune (può interessare fino a 1 paziente ogni 100):**

- Reazioni di ipersensibilità.
- Pressione sanguigna bassa.
- Dolore al torace.
- Reazioni cutanee (arrossamenti e gonfiori) nel sito di infusione, rash, prurito.

- Pressione sanguigna alta, respiro corto, vertigini, ansia, disturbi del sonno, disturbi del gusto, tremore formicolio o intorpidimento delle mani o dei piedi, diarrea, stipsi, dolore addominale, bocca secca.
- Bassi livelli di globuli bianchi e piastrine nel sangue.
- Bassi livelli di magnesio e di potassio nel sangue. Il medico li terrà sotto osservazione e prenderà le misure necessarie.
- Aumento di peso.
- Aumento della sudorazione.
- Sonnolenza.
- Visione offuscata, lesioni oculari, sensibilità oculare alla luce.
- Improvvisi brividi di freddo con svenimenti, debolezza o collasso.
- Difficoltà di respirazione con sibili o tosse.
- Orticaria.

**Raro (può interessare fino a 1 paziente ogni 1.000):**

- Battito cardiaco lento.
  - Confusione.
  - Raramente può verificarsi una frattura insolita del femore in particolare in pazienti in trattamento da lungo tempo per l'osteoporosi. 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.
  - Malattia interstiziale polmonare (infiammazione del tessuto circostante le sacche aeree, alveoli, dei polmoni)
- Sintomi simili all'influenza che comprendono artrite e gonfiore alle articolazioni.
- Arrossamento doloroso e/o gonfiore degli occhi.

**Molto raro (può interessare fino a 1 paziente ogni 10.000):**

- Svenimento dovuto a pressione sanguigna bassa.
  - Grave dolore alle ossa, alle articolazioni e/o ai muscoli, occasionalmente invalidante.

**Segnalazione degli effetti indesiderati**

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

**5. Come conservare Acido Zoledronico Hospira**

Il medico, il farmacista o l'infermiere sanno come conservare Acido Zoledronico Hospira in modo appropriato (vedere paragrafo 6).

**6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

**Cosa contiene Acido Zoledronico Hospira**

- Il principio attivo di Acido Zoledronico Hospira è l'acido zoledronico. Un flaconcino contiene 4 mg di acido zoledronico (come monoidrato).
- Gli altri componenti sono: mannitolo, sodio citrato, acqua per preparazioni iniettabili.

**Descrizione dell'aspetto di Acido Zoledronico Hospira e contenuto della confezione**

Acido Zoledronico Hospira è fornito come un liquido concentrato (denominato con la dicitura "concentrato per soluzione per infusione" oppure "concentrato sterile") in un flaconcino. Un flaconcino contiene 4 mg di acido zoledronico.

Ogni confezione contiene un flaconcino di concentrato.

**Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgio

**Produttore**

Pfizer Service Company BVBA  
Hoge Wei 10  
1930 Zaventem  
Belgio

Per maggiori informazioni sul medicinale si prega di contattare il rappresentate del Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio:

**BE/LU**

Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0) 2 554 62 11

**LT**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. + 370 52 51 4000

**BG**

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България  
Тел.: +359 2 970 4333

**CZ**

Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**HU**

Pfizer Kft.  
Tel: + 36 1 488 37 00

**DK**

Pfizer ApS  
Tlf: + 45 44 20 11 00

**MT**

Drugsales Ltd  
Tel: +356 21 419 070/1/2

**DE**

PFIZER PHARMA GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**NL**

Pfizer bv  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

**EE**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**NO**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**EL**

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 6785 800

**AT**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**ES**

Pfizer, S.L.  
Tel: +34 91 490 99 00

**PL**

Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 335 61 00

**FR**

Pfizer  
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

**PT**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: +351 21 423 55 00

**HR**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**RO**

Pfizer România S.R.L.  
Tel: +40 (0)21 207 28 00

**IE**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: 1800 633 363 (toll free)  
+44 (0) 1304 616161

**SI**

Pfizer Luxembourg SARL  
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja  
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 52 11 400

**IS**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**SK**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421-2-3355 5500

**IT**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**FI**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**CY**

Pharmaceutical Trading Co Ltd  
Τηλ: 24656165

**SE**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**LV**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel.: + 371 670 35 775

**UK(Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: + 44 (0) 1304 616161

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato**

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****Come preparare e somministrare Acido Zoledronico Hospira**

- Per preparare una soluzione per infusione contenente 4 mg di Acido Zoledronico Hospira, diluire ulteriormente Acido Zoledronico Hospira concentrato (5,0 ml) con 100 ml di soluzione per infusione priva di calcio o di altri cationi bivalenti. Se è richiesta una dose ridotta di Acido Zoledronico Hospira, prelevare inizialmente il volume appropriato come di seguito e quindi diluirlo ulteriormente in 100 ml di soluzione per infusione. Per evitare potenziali incompatibilità, la soluzione per infusione utilizzata per la diluizione deve essere o la soluzione iniettabile 0,9% p/v di sodio cloruro oppure soluzione glucosata al 5% p/v.

**Acido Zoledronico Hospira concentrato non deve essere miscelato con soluzioni contenenti calcio o altri cationi bivalenti come ad esempio la soluzione di Ringer lattato.**

Istruzione per la preparazione di Acido Zoledronico Hospira a dosi ridotte  
Prelevare un volume appropriato di soluzione richiesta, come segue:

- 4,4 ml per la dose 3,5 mg
  - 4,1 ml per la dose 3,3 mg
  - 3,8 ml per la dose 3,0 mg
- Solo per uso singolo. Qualsiasi residuo di soluzione non utilizzata deve essere gettato. Deve essere usata solo la soluzione limpida, priva di particelle visibili ed incolore. Nel corso della preparazione dell'infusione devono essere seguite tecniche asettiche.

- Dal punto di vista microbiologico, la soluzione per infusione diluita deve essere utilizzata immediatamente. Se non usata immediatamente, i tempi di conservazione durante l'utilizzo e le condizioni prima dell'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non devono eccedere le 24 ore tra 2°C – 8°C. La soluzione refrigerata deve essere riportata a temperatura ambiente prima della somministrazione.
- La soluzione contenente Acido Zoledronico Hospira deve essere somministrata come infusione endovenosa singola della durata di 15 minuti in una linea di infusione separata. Lo stato di idratazione dei pazienti deve essere valutato prima e successivamente alla somministrazione di acido zoledronico in modo da accertarsi che siano adeguatamente idratati.
- Numerosi studi condotti con linee di infusione in polivinilcloruro, polietilene e polipropilene non hanno dimostrato incompatibilità con acido zoledronico.
- Poiché non sono disponibili dati sulla compatibilità di Acido Zoledronico Hospira con altre sostanze somministrate per via endovenosa, Acido Zoledronico Hospira non deve essere miscelato con altri medicinali e/o sostanze e deve essere sempre somministrato attraverso una linea di infusione separata.

### **Come conservare Acido Zoledronico Hospira**

- Tenere Acido Zoledronico Hospira fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.
- Non usi Acido Zoledronico Hospira dopo la data di scadenza che è riportata sulla confezione.
- Il flaconcino integro, non aperto, non richiede alcuna particolare condizione di conservazione.
- La soluzione per infusione diluita di Acido Zoledronico Hospira deve essere preferibilmente utilizzata immediatamente per evitare contaminazioni microbiche.



## Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

### Acido Zoledronico Hospira 4 mg/100 ml 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 evento avverso, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è Acido Zoledronico Hospira e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Acido Zoledronico Hospira
3. Come viene usato Acido Zoledronico Hospira
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Acido Zoledronico Hospira
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Che cos'è Acido Zoledronico Hospira e a che cosa serve**

Il principio attivo di Acido Zoledronico Hospira è l'acido zoledronico, appartenente ad un gruppo di sostanze chiamate bisfosfonati. L'acido zoledronico agisce legandosi all'osso e rallentandone la velocità di metabolizzazione. È utilizzato:

- \* **Per prevenire complicazioni ossee**, ad esempio fratture, in pazienti adulti con metastasi ossee (diffusione del tumore dal sito del tumore primario alle ossa)
- \* **Per ridurre la quantità di calcio** nel sangue in pazienti adulti in cui è troppo alta in seguito alla presenza di un tumore. I tumori possono accelerare il normale metabolismo osseo in modo tale che il rilascio di calcio dall'osso ne risulta aumentato. Questa condizione è nota come ipercalcemia neoplastica (TIH).

#### **2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Acido Zoledronico Hospira**

Segua attentamente tutte le istruzioni che le sono state date dal medico.

Prima di iniziare il trattamento con Acido Zoledronico Hospira il medico effettuerà degli esami del sangue e controllerà la risposta al trattamento ad intervalli regolari.

#### **Acido Zoledronico Hospira non le deve essere somministrato**

- se allatta
- se è allergico (ipersensibile) all'acido zoledronico, ad un altro bisfosfonato (il gruppo di sostanze al quale appartiene l'acido zoledronico) o ad uno qualsiasi degli altri componenti di Acido Zoledronico Hospira.

#### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico prima che le venga somministrato Acido Zoledronico Hospira:

- se ha o ha avuto **problemi ai reni**
- se ha o ha avuto **dolore, gonfiore o intorpidimento** della mandibola/mascella o una sensazione di pesantezza alla mandibola/mascella o l'allentamento di un dente. Il suo medico può raccomandarle di sottoporsi a un esame dentale prima di iniziare il trattamento con Acido Zoledronico Hospira.
- se ha in corso **trattamenti dentali** o deve sottoporsi a chirurgia dentale; informi il dentista che è in trattamento con Acido Zoledronico Hospira e informi il medico riguardo i suoi trattamenti dentali.

Nel corso del trattamento con Acido Zoledronico Hospira, deve mantenere una buona igiene orale (che include una regolare pulizia dei denti) e deve ricevere check-up dentali di routine.

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 una patologia chiamata osteonecrosi della mandibola/mascella.

I pazienti in trattamento con chemioterapia e/o radioterapia, che stanno assumendo steroidi, che sono sottoposti a chirurgia dentale, che non ricevono cure dentarie di routine, che hanno malattie gengivali, che sono fumatori, o che sono stati precedentemente trattati con bisfosfonati (usati per trattare o prevenire patologie delle ossa) hanno un rischio più alto di sviluppare l'osteonecrosi della mandibola/mascella.

In pazienti trattati con acido zoledronico sono stati riportati ridotti livelli di calcio nel sangue (ipocalcemia), che possono talvolta causare crampi muscolari, secchezza della pelle, sensazione di bruciore. Sono stati riportati casi di battito cardiaco irregolare (aritmia cardiaca), convulsioni, spasmi e contrazioni muscolari (tetania) secondari a ipocalcemia grave. In alcune circostanze l'ipocalcemia può mettere a rischio la vita. Se una di queste condizioni la riguarda, informi il medico immediatamente. Se c'è una condizione di ipocalcemia pre-esistente, deve essere trattata prima di iniziare la prima dose di Acido zoledronico. Le sarà dato un adeguato supplemento di calcio e vitamina D.

#### **Pazienti di età uguale e superiore a 65 anni**

Acido Zoledronico Hospira per infusione può essere somministrato a persone di età uguale e superiore a 65 anni. Non vi sono prove che suggeriscano la necessità di prendere precauzioni supplementari.

#### **Bambini e adolescenti**

Acido Zoledronico Hospira non è raccomandato per l'uso negli adolescenti e nei bambini di età inferiore ai 18 anni.

#### **Altri medicinali e Acido Zoledronico Hospira**

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. È particolarmente importante che informi il medico se sta assumendo anche:

- Aminoglicosidi (medicinali utilizzati nel trattamento di infezioni gravi), calcitonina (un tipo di medicinale usato per trattare l'osteoporosi post-menopausale e l'ipercalcemia), diuretici dell'ansa (un tipo di medicinale usato per trattare la pressione alta o l'edema) o altri medicinali che abbassano i livelli di calcio, in quanto la combinazione di queste sostanze
- con i bisfosfonati potrebbe causare una eccessiva diminuzione della concentrazione di calcio nel sangue.
- Talidomide (un medicinale usato per il trattamento di alcuni tipi di tumori del sangue che coinvolgono le ossa) o qualsiasi altro medicinale che può essere dannoso per i reni.
- Altri medicinali che contengono acido zoledronico impiegati nel trattamento dell'osteoporosi e di altre malattie non tumorali dell'osso, o qualsiasi altro bisfosfonato, dato che gli effetti combinati di questi medicinali quando vengono presi insieme a Acido Zoledronico Hospira non sono noti.
- Medicinali anti-angiogenici (usati per trattare il tumore), dal momento che la combinazione di questi con Acido Zoledronico Hospira è stata associata con un aumento del rischio di osteonecrosi della mascella (ONJ).

#### **Gravidanza e allattamento**

Se è incinta, non le deve essere somministrato Acido Zoledronico Hospira. Informi il medico se è incinta o sospetta di esserlo.

Se sta allattando, non le deve essere somministrato Acido Zoledronico Hospira.

Se è incinta, o se sta allattando chiedi consiglio al medico prima di prendere qualsiasi medicinale.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Ci sono stati molto raramente casi di sonnolenza e torpore con l'uso di Acido zoledronico Hospira. Deve quindi prestare la massima attenzione nel guidare, nell'utilizzo di macchinari o nell'esecuzione di altre attività che richiedano una particolare attenzione.

### **Acido Zoledronico Hospira contiene sodio**

Questa medicina contiene 360 mg di sodio (componente principale del sale da cucina/da tavola) in ciascuna unità di dosaggio. Ciò equivale al 18% dell'assunzione giornaliera massima raccomandata di sodio per un adulto.

### **3. Come viene usato Acido Zoledronico Hospira**

- Acido Zoledronico Hospira deve essere somministrato solo da personale sanitario istruito nell'uso dei bisfosfonati per via endovenosa, cioè attraverso una vena.
- Il medico le raccomanderà di bere sufficiente acqua prima di ogni trattamento per aiutarla a prevenire la disidratazione.
- Segua attentamente tutte le altre istruzioni date dal medico, dal farmacista o dall'infermiere.

### **Quanto Acido Zoledronico Hospira viene somministrato**

- La dose singola abituale è di 4 mg.
- Se ha problemi renali, il medico le somministrerà una dose ridotta sulla base della gravità del problema renale.

### **Quante volte è somministrato Acido Zoledronico Hospira**

- Se è in trattamento per la prevenzione di complicazioni ossee causate da metastasi alle ossa, le sarà somministrata un'infusione di Acido Zoledronico Hospira ogni tre o quattro settimane.
- Se è in trattamento per ridurre la quantità di calcio nel sangue, normalmente le sarà somministrata una sola infusione di Acido Zoledronico Hospira.

### **Come viene somministrato Acido Zoledronico Hospira**

- Acido zoledronico Hospira è somministrato in vena come infusione della durata di almeno 15 minuti e deve essere somministrato come singola soluzione endovenosa in una linea di infusione separata.

Ai pazienti che presentano livelli ematici di calcio non troppo elevati saranno prescritti anche supplementi di calcio e di vitamina D, da assumere ogni giorno.

### **Se le è stato somministrato più Acido Zoledronico Hospira di quanto deve**

Se le sono state somministrate dosi superiori a quelle raccomandate deve essere controllato con particolare attenzione dal medico. Ciò perché potrebbe sviluppare anomalie degli elettroliti sierici (es. livelli anomali di calcio, fosforo e magnesio) e/o modifiche della funzione renale, inclusa compromissione renale grave. Se i livelli di calcio diminuiscono troppo, potrebbe essere necessario somministrarle una supplementazione di calcio per infusione.

### **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questa medicina può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. I più comuni sono solitamente lievi e, probabilmente, scompariranno in breve tempo.

**Informi immediatamente il medico se dovesse presentarsi uno qualsiasi di questi gravi effetti indesiderati:**

**Comune (può interessare fino a 1 paziente ogni 10):**

- Grave insufficienza renale (sarà normalmente accertata dal medico attraverso alcuni esami specifici del sangue).
- Bassi livelli di calcio nel sangue.

**Non comune (può interessare fino a 1 paziente ogni 100):**

- Dolore alla bocca, ai denti e/o mandibola/mascella, gonfiore o mancata rimarginazione di piaghe all'interno della bocca o della mandibola/mascella che non guariscono, secrezione, intorpidimento o sensazione di pesantezza alla mandibola/mascella o allentamento di un dente. Questi possono essere segni di una lesione della mandibola/ mascella (osteonecrosi). Qualora presentasse tali sintomi, informi immediatamente il medico e il dentista durante o dopo l'interruzione del trattamento con Acido Zoledronico Hospira.
- In pazienti in trattamento con acido zoledronico per l'osteoporosi postmenopausale è stato osservato un ritmo cardiaco irregolare (fibrillazione atriale). Attualmente non è chiaro se l'acido zoledronico causi questo ritmo cardiaco irregolare, ma deve riferire al medico se ha tali sintomi dopo che le è stato somministrato acido zoledronico.
- Gravi reazioni allergiche: mancanza di respiro, gonfiore soprattutto del viso e della gola.

**Raro (può interessare fino a 1 paziente ogni 1.000):**

- Come conseguenza di bassi livelli di calcio: battito cardiaco irregolare (aritmia cardiaca secondaria a ipocalcemia).
- Un disturbo della funzione renale chiamata sindrome di Fanconi (verrà di norma stabilito dal medico con alcuni test delle urine).

**Molto raro (può interessare fino a 1 paziente ogni 10.000):**

- Come conseguenza di bassi livelli di calcio: convulsioni, intorpidimento e tetania (secondari a ipocalcemia).
- 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.
- L'osteonecrosi si è verificata molto raramente anche in altre ossa oltre la mandibola/mascella, in particolare nell'anca o nella coscia. Qualora presentasse sintomi come l'insorgenza o il peggioramento di dolori, dolore o rigidità durante o dopo l'interruzione del trattamento con Acido Zoledronico Hospira, informi immediatamente il medico.

**Informi il medico il più presto possibile se uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati dovesse presentarsi:**

**Molto comune (può interessare più di 1 paziente ogni 10):**

- Bassi livelli di fosfati nel sangue.

**Comune (può interessare fino a 1 paziente ogni 10):**

- Mal di testa e una sindrome simil-influenzale con febbre, affaticamento, debolezza, sonnolenza, brividi e dolori alle ossa, alle articolazioni e/o ai muscoli. Nella maggior parte dei casi non è necessario alcun trattamento specifico e i sintomi scompaiono dopo breve tempo (un paio d'ore o giorni).
- Reazioni gastrointestinali, come ad esempio nausea e vomito, come pure perdita di appetito.
- Congiuntiviti.
- Bassi livelli di globuli rossi nel sangue (anemia).

**Non comune ( può interessare fino a 1 paziente ogni 100):**

- Reazioni di ipersensibilità.
- Pressione sanguigna bassa.
- Dolore al torace.
- Reazioni cutanee (arrossamenti e gonfiori) nel sito di infusione, rash, prurito.
- Pressione sanguigna alta, respiro corto, vertigini, ansia, disturbi del sonno, disturbi del gusto, tremore, formicolio o intorpidimento delle mani o dei piedi, diarrea, stipsi, dolore addominale, bocca secca.

- Bassi livelli di globuli bianchi e piastrine nel sangue.
- Bassi livelli di magnesio e di potassio nel sangue. Il medico li terrà sotto osservazione e prenderà le misure necessarie.
- Aumento di peso.
- Aumento della sudorazione.
- Sonnolenza.
- Visione offuscata, lesioni oculari, sensibilità oculare alla luce.
- Improvvisi brividi di freddo con svenimenti, debolezza o collasso.
- Difficoltà di respirazione con sibili o tosse.
- Orticaria.

**Raro (può interessare fino a 1 paziente ogni 1.000):**

- Battito cardiaco lento.
- Confusione.
- Raramente può verificarsi una frattura insolita del femore in particolare in pazienti in trattamento da lungo tempo per l'osteoporosi. 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.
  - o Malattia interstiziale polmonare (infiammazione del tessuto circostante le sacche aeree, alveoli, dei polmoni)
- Sintomi simili all'influenza che comprendono artrite e gonfiore delle articolazioni.
  - o Arrossamento doloroso e/o gonfiore degli occhi.

**Molto raro (può interessare fino a 1 paziente ogni 10.000):**

- Svenimento dovuto a pressione sanguigna bassa.
- Grave dolore alle ossa, alle articolazioni e/o ai muscoli, occasionalmente invalidante.

**Segnalazione degli effetti indesiderati**

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

**5. Come conservare Acido Zoledronico Hospira**

Il medico, il farmacista o l'infermiere sanno come conservare Acido Zoledronico Hospira in modo appropriato (vedere paragrafo 6).

**6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

**Cosa contiene Acido Zoledronico Hospira**

- Il principio attivo di Acido Zoledronico Hospira 4 mg/100 ml soluzione per infusione è l'acido zoledronico. Una sacca da 100 ml di soluzione contiene 4 mg di acido zoledronico (come monoidrato).

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

- Gli altri componenti sono: mannitolo, sodio citrato, sodio cloruro e acqua per preparazioni iniettabili.
- (vedere paragrafo 2, Acido Zoledronico Hospira 4mg/100ml soluzione per infusione contiene sodio).

**Descrizione dell'aspetto di Acido Zoledronico Hospira e contenuto della confezione**

Acido Zoledronico Hospira è una soluzione trasparente e incolore. È confezionato in sacche di plastica da 100 ml come soluzione per infusione pronta per l'uso. Ogni confezione contiene una sacca che contiene 4 mg di acido zoledronico.

**Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgio

**Produttore**

Pfizer Service Company BVBA  
Hoge Wei 10  
1930 Zaventem  
Belgio

Per maggiori informazioni sul medicinale si prega di contattare il rappresentate del Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio:

**BE/LU**

Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0) 2 554 62 11

**LT**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. + 370 52 51 4000

**BG**

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България  
Тел.: +359 2 970 4333

**CZ**

Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**HU**

Pfizer Kft.  
Tel: + 36 1 488 37 00

**DK**

Pfizer ApS  
Tlf: + 45 44 20 11 00

**MT**

Drugsales Ltd  
Tel: +356 21 419 070/1/2

**DE**

PFIZER PHARMA GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**NL**

Pfizer bv  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

**EE**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**NO**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**EL**

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 6785 800

**AT**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**ES**

Pfizer, S.L.  
Tel: +34 91 490 99 00

**PL**

Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 335 61 00

**FR**

Pfizer  
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

**PT**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: +351 21 423 55 00

**HR**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**IE**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: 1800 633 363 (toll free)  
+44 (0) 1304 616161

**IS**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**IT**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**CY**

Pharmaceutical Trading Co Ltd  
Τηλ: 24656165

**LV**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel.: + 371 670 35 775

**RO**

Pfizer România S.R.L.  
Tel: +40 (0)21 207 28 00

**SI**

Pfizer Luxembourg SARL  
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja  
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 52 11 400

**SK**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421-2-3355 5500

**FI**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**SE**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**UK (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: + 44 (0) 1304 616161

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato**

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****Come preparare e somministrare Acido Zoledronico Hospira**

- Acido Zoledronico Hospira 4 mg/100 ml soluzione per infusione contiene 4 mg di acido zoledronico in 100 ml di soluzione per infusione pronta per l'uso in pazienti con funzionalità renale nella norma.
- Solo monouso. Eventuale soluzione residua non utilizzata deve essere scartata. Deve essere utilizzata solo soluzione trasparente senza particelle visibili nè discolorazione. Nel corso della preparazione dell'infusione devono essere seguite tecniche asettiche.
- Dal punto di vista microbiologico, la soluzione per infusione deve essere usata immediatamente dopo la prima apertura. Se non usata immediatamente, i tempi di conservazione durante l'utilizzo e le condizioni prima dell'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non devono eccedere le 24 ore tra 2° C e 8° C, dal momento che la diluizione viene effettuata in condizioni asettiche controllate e validate. La soluzione refrigerata deve essere riportata a temperatura ambiente prima della somministrazione.
- La soluzione contenente acido zoledronico non deve essere ulteriormente diluita o miscelata con altre soluzioni per infusione. Deve essere somministrata come infusione endovenosa singola in una linea di infusione separata della durata di 15 minuti. Lo stato di idratazione dei

pazienti deve essere valutato prima e successivamente alla somministrazione di acido zoledronico in modo da accertarsi che siano adeguatamente idratati.

- Nei pazienti con funzionalità renale normale Acido Zoledronico Hospira 4 mg/100 ml soluzione per infusione deve essere somministrato immediatamente senza alcuna ulteriore preparazione. Nei pazienti con insufficienza renale da lieve o moderata, deve essere preparata una dose ridotta seguendo le istruzioni sotto riportate.

Per preparare le dosi ridotte per i pazienti con CLcr basale  $\leq 60$  ml/min, fare riferimento alla Tabella 1 di seguito riportata. Rimuovere il volume di soluzione di Acido Zoledronico Hospira indicato dalla sacca e sostituirlo con un uguale volume di sodio cloruro sterile 9 mg/ml (0,9%) soluzione per iniezione, oppure glucosio 5% soluzione per iniezione.

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

<b>Clearance della creatinina basale (ml/min)</b>	<b>Rimuovere la seguente quantità di Acido Zoledronico Hospira 4 mg/100 ml soluzione per infusione (ml)</b>	<b>Aggiustamento della dose (mg di acido zoledronico in 100 ml)*</b>
50-60	12,0	3,5
40-49	18,0	3,3
30-39	25,0	3,0

\*Le dosi sono state calcolate assumendo una AUC target di 0,66 (mg•hr/l) (CLcr = 75 ml/min). Con la somministrazione della dose ridotta nei pazienti con compromissione renale si prevede di raggiungere un valore di AUC uguale a quello osservato in pazienti con clearance della creatinina di 75 ml/min.

- Numerosi studi condotti con linee di infusione in polivinilcloruro, polietilene e polipropilene non hanno dimostrato incompatibilità con acido zoledronico.
- Poiché non sono disponibili dati sulla compatibilità di Acido Zoledronico Hospira con altre sostanze somministrate per via endovenosa, Acido Zoledronico Hospira non deve essere miscelato con altri medicinali e/o sostanze e deve essere sempre somministrato attraverso una linea di infusione separata.

#### **Come conservare Acido Zoledronico Hospira**

- Tenere Acido Zoledronico Hospira fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi Acido Zoledronico Hospira dopo la data di scadenza che è riportata sulla confezione.
- La sacca non richiede alcuna particolare condizione di conservazione.
- Dopo l'apertura del flacone, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente al fine di evitare contaminazioni microbiche.



## Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

### Acido Zoledronico Hospira 5 mg/100 ml 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 evento avverso, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è Acido Zoledronico Hospira e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Acido Zoledronico Hospira
3. Come Acido Zoledronico Hospira viene somministrato
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Acido Zoledronico Hospira
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Che cos'è Acido Zoledronico Hospira e a che cosa serve**

Acido Zoledronico Hospira contiene il principio attivo acido zoledronico. Esso appartiene ad un gruppo di medicinali denominati bisfosfonati e viene utilizzato per il trattamento del morbo di Paget osseo nell'adulto.

È normale che l'osso invecchiato sia rimosso e venga sostituito da nuovo tessuto osseo. Questo processo è denominato rimodellamento osseo. Nel morbo di Page, 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. Acido Zoledronico Hospira agisce in modo da far tornare normale il processo di rimodellamento osseo, assicurando una formazione ossea normale, ristabilendo così la resistenza dell'osso.

#### **2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Acido Zoledronico Hospira**

Segua attentamente tutte le istruzioni fornitele dal medico, dal farmacista o dall'infermiere prima che le venga somministrato Acido Zoledronico Hospira.

#### **Acido Zoledronico Hospira non le deve essere somministrato:**

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

#### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico prima che le venga somministrato Acido Zoledronico Hospira:

- se è già in trattamento con altri farmaci contenenti acido zoledronico che è il principio attivo di Acido Zoledronico Hospira (l'acido zoledronico è impiegato nei pazienti adulti affetti da alcuni tipi di tumore per prevenire le complicanze alle ossa 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 un 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 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 Acido Zoledronico Hospira, 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 Acido Zoledronico Hospira.

Nel corso del trattamento con Acido Zoledronico Hospira, 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 Acido Zoledronico Hospira. 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 Acido Zoledronico Hospira. E' importante che beva almeno due bicchieri di liquidi (ad esempio acqua) nel giro di poche ore prima del trattamento con Acido Zoledronico Hospira, secondo le istruzioni di chi la ha in cura.

### **Bambini e adolescenti**

Acido Zoledronico Hospira non è raccomandato al di sotto dei 18 anni di età.

### **Altri medicinali e Acido Zoledronico Hospira**

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

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

### **Gravidanza e allattamento**

Non le deve essere somministrato Acido Zoledronico Hospira se è in stato di gravidanza o se sta allattando, se sospetta o se sta pianificando una gravidanza.

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 Acido Zoledronico Hospira, non guidi veicoli o usi macchinari finchè non si sente meglio.

### **Acido Zoledronico Hospira contiene sodio**

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

### **3. Come Acido Zoledronico Hospira viene somministrato**

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

Per il trattamento del morbo di Paget, Acido Zoledronico Hospira 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'unica infusione in vena. L'infusione durerà almeno 15 minuti. Acido Zoledronico Hospira 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 di vitamina D (ad esempio in compresse) per almeno i primi dieci giorni successivi alla somministrazione di Acido Zoledronico Hospira. È 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.

### **Acido Zoledronico Hospira con cibi e bevande**

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

### **Se dimentica di prendere Acido Zoledronico Hospira**

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

### **Se interrompe il trattamento con Acido Zoledronico Hospira**

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

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 infusioni successive. 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 Acido Zoledronico Hospira. 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 diminuisce con le successive dosi di Acido Zoledronico Hospira.

### **Alcuni effetti indesiderati possono essere gravi**

#### **Comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 10)**

In pazienti in trattamento con acido zoledronico per l'osteoporosi postmenopausale si è osservata irregolarità del ritmo cardiaco (fibrillazione atriale). Non è attualmente chiaro se l'acido zoledronico sia la causa di questa irregolarità del ritmo cardiaco ma lei deve riferire al medico se dopo che le è stato somministrato acido zoledronico 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 raro (possono riguardare fino a 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/mascella, gonfiore o piaghe all'interno della bocca o della mandibola/mascella che non guariscono, secrezione, intorpidimento o sensazione di pesantezza della mandibola/mascella o perdita di un dente. Questi potrebbero essere segni di danno osseo nella mascella (osteonecrosi). Avvisi immediatamente il medico e il suo dentista se si verificano tali sintomi mentre è in trattamento con Acido Zoledronico Hospira o dopo aver interrotto il trattamento.

Possono 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 Acido Zoledronico Hospira. E' importante che beva almeno uno o due bicchieri di liquidi (ad esempio acqua) nel giro di poche ore prima del trattamento con Acido Zoledronico Hospira, come indicato da chi le presta assistenza sanitaria.

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

### **Acido Zoledronico Hospira può causare anche altri effetti collaterali**

#### **Molto comuni (interessa più di 1 persona su 10)**

Febbre

#### **Comuni (interessa fino a 1 persona su 10)**

Mal di testa, capogiri, 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. Possono verificarsi gonfiore e/o dolore al sito di iniezione.

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 (può interessare 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, tremori, 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 interessare fino a 1 persona su 1.000)**

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 a reazioni di fase acuta (sintomi post-dose come febbre, vomito e diarrea).

### **Segnalazione di effetti indesiderati**

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

## **5. Come conservare Acido Zoledronico Hospira**

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

- Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza indicata sulla scatola e la sacca dopo Scad.
- La sacca non aperta non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.
- Dopo apertura della sacca, 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 Acido Zoledronico Hospira 5 mg/100 ml soluzione per infusione**

- Il principio attivo è acido zoledronico. Una sacca da 100 ml di soluzione contiene 5 mg di acido zoledronico anidro (come monoidrato).  
Un ml di soluzione contiene 0,05 mg di acido zoledronico (come monoidrato).

- Gli eccipienti sono mannitolo, sodio citrato e acqua per preparazioni iniettabili.

**Descrizione dell'aspetto di Acido Zoledronico Hospira e contenuto della confezione**

Acido Zoledronico Hospira è una soluzione limpida e incolore. Si presenta in sacche di plastica da 100 ml con soluzione pronta per l'uso come infusione. Ogni confezione contiene una sacca.

**Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgio

**Produttore**

Pfizer Service Company BVBA  
Hoge Wei 10  
1930 Zaventem  
Belgio

Per maggiori informazioni sul medicinale si prega di contattare il rappresentate del Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio:

**BE/LU**

Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0) 2 554 62 11

**LT**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. + 370 52 51 4000

**BG**

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България  
Тел.: +359 2 970 4333

**CZ**

Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**HU**

Pfizer Kft.  
Tel: + 36 1 488 37 00

**DK**

Pfizer ApS  
Tlf: + 45 44 20 11 00

**MT**

Drugsales Ltd  
Tel: +356 21 419 070/1/2

**DE**

PFIZER PHARMA GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**NL**

Pfizer bv  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

**EE**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**NO**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**EL**

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 6785 800

**AT**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**ES**

Pfizer, S.L.  
Tel: +34 91 490 99 00

**PL**

Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 335 61 00

**FR**

Pfizer  
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

**PT**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: +351 21 423 55 00

**HR**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**IE**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: 1800 633 363 (toll free)  
+44 (0) 1304 616161

**IS**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**IT**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**CY**

Pharmaceutical Trading Co Ltd  
Τηλ: 24656165

**LV**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel.: + 371 670 35 775

**RO**

Pfizer România S.R.L.  
Tel: +40 (0)21 207 28 00

**SI**

Pfizer Luxembourg SARL  
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja  
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 52 11 400

**SK**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421-2-3355 5500

**FI**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**SE**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**UK (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: + 44 (0) 1304 616161

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato**

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****Come preparare e somministrare Acido Zoledronico Hospira**

- Acido Zoledronico Hospira è pronto per l'uso.

Solo monouso. Eventuale soluzione residua non utilizzata deve essere scartata. Deve essere utilizzata solo soluzione trasparente senza particelle visibili nè discolorazione. Acido Zoledronico Hospira non deve essere miscelato nè somministrato per via endovenosa con altri medicinali e deve essere somministrato tramite una linea infusoriale dedicata ventilata a velocità costante. La durata dell'infusione deve essere maggiore di 15 minuti. Acido Zoledronico Hospira non deve entrare in contatto con soluzioni contenenti calcio. Se refrigerata, la soluzione deve raggiungere la temperatura ambiente prima della somministrazione. Nel corso della preparazione dell'infusione devono essere seguite tecniche asettiche. L'infusione deve essere eseguita secondo la pratica medica standard.

**Come conservare Acido Zoledronico Hospira**

- Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla confezione e sacca dopo SCAD..
- La sacca nella sua confezione integra non richiede alcuna particolare condizione di conservazione.

- Dopo apertura della sacca, il medicinale deve essere utilizzato immediatamente ciò al fine di evitare contaminazioni microbiche. Se non utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione in uso e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non superano le 24 ore a 2°C – 8°C. Se refrigerata, la soluzione deve raggiungere la temperatura ambiente prima della somministrazione.