

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Acido zoledronico Teva Pharma 5 mg soluzione per infusione in flaconi

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione.

Soluzione limpida ed incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'osteoporosi

- nelle donne in post-menopausa
- negli uomini adulti

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

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

- in donne in post-menopausa
- in uomini adulti

ad aumentato rischio di frattura.

Trattamento del morbo di Paget osseo in adulti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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

Si raccomanda di associare alla somministrazione di Acido zoledronico Teva Pharma un adeguato supplemento di calcio e vitamina D.

Osteoporosi

Per il trattamento dell'osteoporosi post-menopausale, dell'osteoporosi nell'uomo e per il trattamento dell'osteoporosi associata a terapia sistemica a lungo termine con glucocorticoidi, la dose raccomandata è una singola infusione endovenosa di Acido zoledronico Teva Pharma 5 mg somministrata una volta all'anno.

Non è stata stabilita la durata ottimale del trattamento con bisfosfonati per l'osteoporosi. La necessità di un trattamento continuativo deve essere rivalutata in ogni singolo paziente periodicamente in

funzione dei benefici e rischi potenziali di Acido zoledronico Teva Pharma, in particolare dopo 5 o più anni d'uso.

Nei pazienti con una recente frattura dell'anca da trauma lieve, si raccomanda la somministrazione per infusione di acido zoledronico almeno due settimane dopo guarigione della frattura dell'anca (vedere paragrafo 5.1). Nei pazienti con una recente frattura dell'anca da trauma lieve, si raccomanda la somministrazione di una dose di carico da 50.000 a 125.000 UI di vitamina D, somministrata per via orale o per via intramuscolare, precedentemente alla prima infusione di acido zoledronico.

Morbo di Paget

Per il trattamento del morbo di Paget, Acido zoledronico Teva Pharma 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 Teva Pharma 5 mg. Ai pazienti con 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 Teva Pharma (vedere paragrafo 4.4).

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

Popolazioni speciali

Pazienti con compromissione renale

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

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

Pazienti con compromissione epatica

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

Anziani ($\geq$ 65 anni)

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

Popolazione pediatrica

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

Modo di somministrazione

Uso endovenoso.

Acido zoledronico Teva Pharma è somministrato attraverso una linea infusoriale con membrana di ventilazione e viene somministrato lentamente a velocità di infusione costante. Il tempo di infusione non deve essere inferiore a 15 minuti. Per informazioni sulla modalità di infusione di Acido zoledronico Teva Pharma, vedere il paragrafo 6.6.

Ai pazienti trattati con Acido zoledronico Teva Pharma 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 nel paragrafo 6.1.
- Pazienti con ipocalcemia (vedere paragrafo 4.4).
- Grave compromissione renale con clearance della creatinina < 35 ml/min (vedere paragrafo 4.4).
- Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Funzione renale

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

Ipocalcemia

Un'ipocalcemia preesistente deve essere trattata con un'adeguata somministrazione di calcio e vitamina D prima di iniziare la terapia con Acido zoledronico Teva Pharma (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 Teva Pharma (vedere paragrafo 4.8).

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

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 (*Osteonecrosis of the jaw, ONJ*)

L'ONJ è stata riportata nel corso dell'esperienza post-marketing in pazienti trattati con Acido zoledronico Teva Pharma 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 Teva Pharma 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 ONJ 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 ONJ deve essere stabilito in stretta collaborazione tra il medico curante e un dentista o un chirurgo del cavo orale competente in ONJ. Si deve prendere in considerazione l'interruzione temporanea del trattamento con acido zoledronico fino a quando la condizione si risolve e i fattori di rischio concomitanti sono mitigati ove possibile.

Osteonecrosi del canale uditivo esterno

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

Fratture atipiche del femore

Sono state riportate fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore, principalmente in pazienti in terapia da lungo tempo con bisfosfonati per l'osteoporosi. Queste fratture trasversali o oblique corte, possono verificarsi in qualsiasi parte del femore a partire da appena sotto il piccolo trocantere fino a sopra la linea sovracondiloidea. Queste fratture si verificano spontaneamente o dopo un trauma minimo e alcuni pazienti manifestano dolore alla coscia o all'inguine, spesso associato a evidenze di diagnostica per immagini di fratture da stress, settimane o mesi prima del verificarsi di una frattura femorale completa. Le fratture sono spesso bilaterali; pertanto nei pazienti trattati con bisfosfonati che hanno subito una frattura della diafisi femorale deve essere esaminato il femore

controlaterale. È stata riportata anche una limitata guarigione di queste fratture. Nei pazienti con sospetta frattura atipica femorale si deve prendere in considerazione l'interruzione della terapia con bisfosfonati in attesa di una valutazione del paziente basata sul rapporto beneficio rischio individuale.

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

Generale

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

Altri prodotti contenenti acido zoledronico come principio attivo vengono utilizzati per indicazioni oncologiche. I pazienti in trattamento con Acido Zoledronico Teva Pharma non devono essere trattati con tali prodotti o contemporaneamente con altri bifosfonati, poiché l'effetto combinato di questi agenti è sconosciuto.

Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per 100 ml, cioè è praticamente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Acido zoledronico Teva Pharma non è raccomandato in donne in età fertile.

Gravidanza

Acido zoledronico Teva Pharma è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3). Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso dell'acido zoledronico in donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali con acido zoledronico hanno evidenziato una tossicità riproduttiva comprese malformazioni (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

Allattamento

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

Fertilità

L'acido zoledronico è stato valutato nei ratti per potenziali effetti avversi sulla fertilità dei genitori e della generazione F1. Ciò ha avuto come conseguenza accentuati effetti farmacologici considerati

correlati all'inibizione della mobilitazione del calcio scheletrico da parte del composto, risultanti in ipocalcemia durante il periparto, un effetto di classe dei bisfosfonati, distocia e conclusione anticipata dello studio. Questi risultati non consentono quindi di determinare un effetto definitivo di acido zoledronico sulla fertilità negli esseri umani.

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

Reazioni avverse, come per esempio capogiro, possono alterare la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

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

Tabella delle reazioni avverse

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

Infezioni ed infestazioni	<i>Non comune</i>	Influenza, nasofaringite
Patologie del sistema emolinfopoietico	<i>Non comune</i>	Anemia
Disturbi del sistema immunitario	<i>Non nota**</i>	Reazioni di ipersensibilità compresi rari casi di broncocostrizione, orticaria e angioedema e casi molto rari di reazione/shock
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	<i>Comune</i>	Ipopalcemia*
	<i>Non comune</i>	Diminuzione dell'appetito
Disturbi psichiatrici	<i>Non comune</i>	Insonnia
Patologie del sistema nervoso	<i>Comune</i>	Cefalea, capogiro
	<i>Non comune</i>	Letargia, parestesia, sonnolenza, tremori, sincope, disgeusia
Patologie dell'occhio	<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
Patologie dell'orecchio e del labirinto	<i>Non comune</i>	Vertigine
Patologie cardiache	<i>Comune</i>	Fibrillazione atriale
	<i>Non comune</i>	Palpitazioni
Patologie vascolari	<i>Non comune</i>	Iperensione, vampate

	<i>Non nota**</i>	Ipotensione (alcuni dei pazienti avevano sottostanti fattori di rischio)
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	<i>Non comune</i>	Tosse, dispnea
Patologie gastrointestinali	<i>Comune</i> <i>Non comune</i>	Nausea, vomito, diarrea Dispepsia, dolore addominale superiore, dolore addominale, malattia da reflusso gastroesofageo, stipsi, secchezza della bocca, esofagite, mal di denti, gastrite [#]
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	<i>Non comune</i>	Eruzione cutanea, iperidrosi, prurito, eritema
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	<i>Comune</i> <i>Non comune</i> <i>Raro</i> <i>Molto raro</i> <i>Non nota**</i>	Mialgia, artralgia, dolore osseo, dolore dorsale, dolore alle estremità Dolore al collo, rigidità muscoloscheletrica, gonfiore articolare, spasmi muscolari, dolore alle spalle, dolore toracico muscoloscheletrico, dolore muscoloscheletrico, rigidità articolare, artrite, debolezza muscolare Fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore† (reazione avversa di classe dei bisfosfonati) Osteonecrosi del canale uditivo esterno† (reazione avversa per la classe dei bisfosfonati) Osteonecrosi della mandibola/mascella (vedere paragrafi 4.4 e 4.8 Effetti di classe)
Patologie renali e urinarie	<i>Non comune</i> <i>Non nota**</i>	Aumento della creatininemia, pollachiuria, proteinuria Compromissione renale. Sono stati riportati rari casi di insufficienza renale con necessità di dialisi e rari casi con esito fatale in pazienti con preesistente disfunzione renale o con altri fattori di rischio tra i quali età avanzata, uso concomitante di medicinali nefrotossici, concomitante terapia diuretica, o disidratazione successiva all'infusione (vedere paragrafi 4.4 e 4.8 Effetti di classe)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	<i>Molto comune</i> <i>Comune</i> <i>Non comune</i> <i>Non nota**</i>	Piressia Malattia simil-influenzale, brividi, affaticamento, astenia, dolore, malessere, reazione al sito d'infusione Edema periferico, sete, reazione di fase acuta, dolore toracico non cardiaco Disidratazione secondaria ai sintomi post-dose come febbre, vomito e diarrea
Esami diagnostici	<i>Comune</i> <i>Non comune</i>	Aumento della proteina C reattiva Diminuzione del calcio nel sangue

[#] Osservato in pazienti che assumevano in concomitanza glucocorticoidi.

* Comune solo nel morbo di Paget.

** Sulla base delle segnalazioni post-marketing. La frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili.

† Identificate durante l'esperienza post-marketing.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Fibrillazione Atriale

Nello studio HORIZON – Pivotal Fracture Trial [PFT] (vedere paragrafo 5.1), l'incidenza complessiva di fibrillazione atriale era pari al 2,5% (96 su 3.862) e 1,9% (75 su 3.852) in pazienti in trattamento rispettivamente con acido zoledronico e placebo. La percentuale di eventi avversi gravi 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 combinata di fibrillazione atriale è stata paragonabile tra acido zoledronico (2,6%) e placebo (2,1%). Per gli eventi avversi gravi di fibrillazione atriale l'incidenza combinata 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 esempio età avanzata, pazienti oncologici sottoposti a chemioterapia, uso concomitante di medicinali nefrotossici, concomitante terapia diuretica, grave disidratazione) si è osservata compromissione renale. Nella maggioranza dei casi questi pazienti erano in trattamento con una dose di 4 mg ogni 3-4 settimane, ma l'alterazione è stata rilevata anche dopo una singola somministrazione.

In studi clinici sull'osteoporosi, le variazioni di clearance della creatinina (misurate annualmente prima del dosaggio) e l'incidenza dell'insufficienza e della compromissione renale sono risultate paragonabili in entrambi i gruppi di trattamento con 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 tutti i pazienti arruolati nello studio sull'osteoporosi post-menopausale, nello studio sulla prevenzione delle fratture cliniche dopo frattura dell'anca e negli studi sul morbo di Paget (vedere anche paragrafo 4.2). Nello studio sulla prevenzione delle fratture cliniche dopo una recente frattura dell'anca, non sono stati misurati di routine i livelli di vitamina D ma la maggioranza dei pazienti aveva ricevuto una dose di carico di vitamina D prima della somministrazione di 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

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo di azione

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

Effetti farmacodinamici

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

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

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

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

L'efficacia e la sicurezza di acido zoledronico 5 mg una volta all'anno per 3 anni consecutivi sono state dimostrate in donne in post-menopausa (7.736 donne di età 65-89 anni) con: T-score della densità minerale ossea (BMD) del collo femorale $\leq -1,5$ e almeno due fratture vertebrali pre-esistenti lievi o una moderata; oppure T-score della BMD del collo femorale $\leq -2,5$ con o senza evidenza di fratture vertebrali pre-esistenti. L'85% dei pazienti era al primo trattamento con bisfosfonati. Le donne valutate per l'incidenza di fratture vertebrali non hanno ricevuto terapia concomitante per

l'osteoporosi, che era invece concessa alle donne valutate per le fratture all'anca e tutte le fratture cliniche. La terapia concomitante per l'osteoporosi ha compreso: calcitonina, raloxifene, tamoxifene, terapia ormonale sostitutiva, tibolone; ma ha escluso altri bisfosfonati. Tutte le donne hanno ricevuto giornalmente da 1.000 a 1.500 mg di calcio elementare e da 400 a 1.200 UI di supplemento di vitamina D.

Effetto sulle fratture vertebrali morfometriche

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

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

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

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

Effetto sulle fratture all'anca

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

Effetto su tutte le fratture cliniche

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

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

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

Effetto sulla densità minerale ossea (BMD)

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

Istologia ossea

In 152 pazienti in post-menopausa con osteoporosi trattate con acido zoledronico (N=82) e placebo (N=70), le biopsie ossee sono state ottenute dalla cresta iliaca 1 anno dopo la terza dose annuale. L'analisi istomorfometrica ha mostrato una riduzione del 63% del turnover osseo. Nelle pazienti trattate con acido zoledronico non sono state rilevate osteomalacia, fibrosi cistica e formazione di *woven bone*. Con l'eccezione di un caso, il marcatore delle tetracicline è stato rintracciato in tutte le 82 biopsie eseguite sulle pazienti trattate con acido zoledronico. La tomografia microcomputerizzata (μ CT) ha dimostrato un aumento del volume dell'osso trabecolare e il mantenimento dell'architettura dell'osso trabecolare nelle pazienti trattate con acido zoledronico in confronto al gruppo trattato con placebo.

Marker di turnover osseo

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

Effetto sulla statura

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

Giorni di disabilità

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

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

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

Effetto su tutte le fratture cliniche

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

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

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

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

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

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

Effetto sulla densità minerale ossea (BMD)

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

Efficacia clinica nell'uomo

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

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

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

L'efficacia e la sicurezza di acido zoledronico nel trattamento e nella prevenzione dell'osteoporosi indotta da terapia sistemica a lungo termine con glucocorticoidi sono state valutate in uno studio randomizzato, multicentrico, in doppio cieco, stratificato, con controllo attivo su 833 uomini e donne di età tra 18-85 anni (età media per gli uomini 56,4 anni; per le donne 53,5 anni) trattati con >7,5 mg/die di prednisone per via orale (o equivalente). I pazienti erano stati stratificati in funzione della durata del trattamento con glucocorticoidi prima della randomizzazione (≤ 3 mesi rispetto a

> 3 mesi). La durata dello studio è stata di un anno. I pazienti erano stati randomizzati ad acido zoledronico 5 mg singola infusione o a risedronato per via orale 5 mg al giorno per un anno. Tutti avevano ricevuto giornalmente 1.000 mg di calcio elementare più un supplemento di vitamina D da 400 a 1.000 UI. L'efficacia è stata dimostrata con un disegno di non inferiorità rispetto a risedronato mostrando in modo sequenziale la variazione percentuale della BMD alla colonna vertebrale al mese 12 rispetto al basale rispettivamente nelle sottopopolazioni trattamento e prevenzione. La maggioranza dei pazienti ha continuato l'assunzione di glucocorticoidi per la durata di un anno dello studio.

Effetto sulla densità minerale ossea (BMD)

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

Efficacia clinica nel trattamento del morbo di Paget osseo

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

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

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

I pazienti che alla fine dei 6 mesi dello studio base erano stati classificati come rispondenti al trattamento, erano considerati idonei ad essere inseriti nel periodo di valutazione prolungata. Dei 153 pazienti trattati con acido zoledronico e dei 115 pazienti trattati con risedronato che sono entrati nel periodo di osservazione prolungata dello studio, dopo un periodo di follow-up medio di 3,8 anni dalla somministrazione, la quota di pazienti che hanno concluso il periodo di osservazione prolungata a causa della necessità di ritrattamento (giudizio clinico) è stata maggiore per risedronato (48 pazienti, 41,7%) rispetto ad acido zoledronico (11 pazienti, 7,2%). Il tempo medio di conclusione del periodo di osservazione prolungata a causa della necessità di ritrattamento del Paget dalla dose iniziale è stato più lungo per acido zoledronico (7,7 anni) rispetto al risedronato (5,1 anni).

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

L'istologia del tessuto osseo è stata valutata in 7 pazienti con morbo di Paget 6 mesi dopo il trattamento con 5 mg di acido zoledronico. I risultati della biopsia ossea hanno mostrato una qualità

normale dell'osso senza evidenze di compromissione del rimodellamento osseo e senza evidenze di difetti di mineralizzazione. Questi risultati erano in accordo con il marker biochimico di evidenza di normalizzazione del ricambio osseo.

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 morbo di Paget osseo, l'osteoporosi in donne in post-menopausa ad aumentato rischio di frattura, l'osteoporosi in uomini ad aumentato rischio di frattura e la prevenzione di fratture cliniche dopo una frattura dell'anca in uomini e donne (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

Distribuzione

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

Eliminazione

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

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

Relazioni farmacocinetiche/farmacodinamiche

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

Popolazioni speciali (vedere paragrafo 4.2)

Compromissione renale

La clearance renale dell'acido zoledronico è stata correlata alla clearance della creatinina, dal momento che la clearance renale rappresenta il $75 \pm 33\%$ della clearance della creatinina, la quale nei 64 pazienti studiati è risultata in media pari a 84 ± 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 farmaco 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 Teva Pharma in pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina < 35 ml/min) è controindicato a causa di un aumento del rischio di insufficienza renale in questa popolazione.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta

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

Tossicità subcronica e cronica

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

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

Tossicità riproduttiva

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

Mutagenicità e potenziale cancerogeno

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo

Sodio citrato
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

18 mesi

Dopo l'apertura: La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 24 ore a 2-8°C e 25°C.

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

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone di plastica in polimero cicloolefinico (COP), chiuso da un tappo di gomma clorobutil/butilica e capsula di chiusura di alluminio con elemento di plastica viola a strappo.
Ogni flacone contiene 100 ml di soluzione.

Acido zoledronico Teva Pharma è fornito in confezioni da 1 flacone e in confezioni multiple costituite da 5 (5 x 1) o 10 (10 x 1) flaconi.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Solo monouso.

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

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

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Paesi Bassi

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

EU/1/12/772/001
EU/1/12/772/002
EU/1/12/772/005

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 16 agosto 2012

Data del rinnovo più recente:

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>

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Acido zoledronico Teva Pharma 5 mg soluzione per infusione in sacche

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni sacca contiene 5 mg di acido zoledronico (come monoidrato).

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione.

Soluzione limpida ed incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'osteoporosi

- nelle donne in post-menopausa
- negli uomini adulti

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

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

- in donne in post-menopausa
- in uomini adulti

ad aumentato rischio di frattura.

Trattamento del morbo di Paget osseo in adulti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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

Si raccomanda di associare alla somministrazione di Acido zoledronico Teva Pharma un adeguato supplemento di calcio e vitamina D.

Osteoporosi

Per il trattamento dell'osteoporosi post-menopausale, dell'osteoporosi nell'uomo e per il trattamento dell'osteoporosi associata a terapia sistemica a lungo termine con glucocorticoidi, la dose raccomandata è una singola infusione endovenosa di Acido zoledronico Teva Pharma 5 mg somministrata una volta all'anno.

Non è stata stabilita la durata ottimale del trattamento con bisfosfonati per l'osteoporosi. La necessità di un trattamento continuativo deve essere rivalutata in ogni singolo paziente periodicamente in

funzione dei benefici e rischi potenziali di Acido zoledronico Teva Pharma, in particolare dopo 5 o più anni d'uso.

Nei pazienti con una recente frattura dell'anca da trauma lieve, si raccomanda la somministrazione per infusione di acido zoledronico almeno due settimane dopo guarigione della frattura dell'anca (vedere paragrafo 5.1). Nei pazienti con una recente frattura dell'anca da trauma lieve, si raccomanda la somministrazione di una dose di carico da 50.000 a 125.000 UI di vitamina D, somministrata per via orale o per via intramuscolare, precedentemente alla prima infusione di acido zoledronico.

Morbo di Paget

Per il trattamento del morbo di Paget, Acido zoledronico Teva Pharma 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 Teva Pharma 5 mg. Ai pazienti affetti da 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 Teva Pharma (vedere paragrafo 4.4).

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

Popolazioni speciali

Pazienti con compromissione renale

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

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

Pazienti con compromissione epatica

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

Anziani (≥ 65 anni)

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

Popolazione pediatrica

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

Modo di somministrazione

Uso endovenoso.

Acido zoledronico Teva Pharma è somministrato attraverso una linea infusoriale con membrana di ventilazione e viene somministrato lentamente a velocità di infusione costante. Il tempo di infusione non deve essere inferiore a 15 minuti. Per informazioni sulla modalità di infusione di Acido zoledronico Teva Pharma, vedere il paragrafo 6.6.

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

Ipocalcemia

Un'ipocalcemia preesistente deve essere trattata con un'adeguata somministrazione di calcio e vitamina D prima di iniziare la terapia con Acido zoledronico Teva Pharma (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 Teva Pharma (vedere paragrafo 4.8).

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

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 (*Osteonecrosis of the jaw*, ONJ)

L'ONJ è stata riportata nel corso dell'esperienza post-marketing in pazienti trattati con Acido zoledronico Teva Pharma 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 Teva Pharma 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 ONJ 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 ONJ deve essere stabilito in stretta collaborazione tra il medico curante e un dentista o un chirurgo del cavo orale competente in ONJ. Si deve prendere in considerazione l'interruzione temporanea del trattamento con acido zoledronico fino a quando la condizione si risolve e i fattori di rischio concomitanti sono mitigati ove possibile.

Osteonecrosi del canale uditivo esterno

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

Fratture atipiche del femore

Sono state riportate fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore, principalmente in pazienti in terapia da lungo tempo con bisfosfonati per l'osteoporosi. Queste fratture trasversali o oblique corte, possono verificarsi in qualsiasi parte del femore a partire da appena sotto il piccolo trocantere fino a sopra la linea sovracondiloidea. Queste fratture si verificano spontaneamente o dopo un trauma minimo e alcuni pazienti manifestano dolore alla coscia o all'inguine, spesso associato a evidenze di diagnostica per immagini di fratture da stress, settimane o mesi prima del verificarsi di una frattura femorale completa. Le fratture sono spesso bilaterali; pertanto nei pazienti trattati con bisfosfonati che hanno subito una frattura della diafisi femorale deve essere esaminato il femore

controlaterale. E' stata riportata anche una limitata guarigione di queste fratture. Nei pazienti con sospetta frattura atipica femorale si deve prendere in considerazione l'interruzione della terapia con bisfosfonati in attesa di una valutazione del paziente basata sul rapporto beneficio rischio individuale.

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

Generale

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

Altri prodotti contenenti acido zoledronico come principio attivo vengono utilizzati per indicazioni oncologiche. I pazienti in trattamento con Acido Zoledronico Teva Pharma non devono essere trattati con tali prodotti o contemporaneamente con altri bifosfonati, poiché l'effetto combinato di questi agenti è sconosciuto.

Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per 100 ml, cioè è praticamente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Acido zoledronico Teva Pharma non è raccomandato in donne in età fertile.

Gravidanza

Acido zoledronico Teva Pharma è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3). Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso dell'acido zoledronico in donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali con acido zoledronico hanno evidenziato una tossicità riproduttiva comprese malformazioni (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

Allattamento

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

Fertilità

L'acido zoledronico è stato valutato nei ratti per potenziali effetti avversi sulla fertilità dei genitori e della generazione F1. Ciò ha avuto come conseguenza accentuati effetti farmacologici considerati

correlati all'inibizione della mobilitazione del calcio scheletrico da parte del composto, risultanti in ipocalcemia durante il periparto, un effetto di classe dei bisfosfonati, distocia e conclusione anticipata dello studio. Questi risultati non consentono quindi di determinare un effetto definitivo di acido zoledronico sulla fertilità negli esseri umani.

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

Reazioni avverse, come per esempio capogiro, possono alterare la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

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

Tabella delle reazioni avverse

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

Infezioni ed infestazioni	<i>Non comune</i>	Influenza, nasofaringite
Patologie del sistema emolinfopoietico	<i>Non comune</i>	Anemia
Disturbi del sistema immunitario	<i>Non nota**</i>	Reazioni di ipersensibilità compresi rari casi di broncocostrizione, orticaria e angioedema e casi molto rari di reazione/shock
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	<i>Comune</i>	Ipopalcemia*
	<i>Non comune</i>	Diminuzione dell'appetito
Disturbi psichiatrici	<i>Non comune</i>	Insonnia
Patologie del sistema nervoso	<i>Comune</i>	Cefalea, capogiro
	<i>Non comune</i>	Letargia, parestesia, sonnolenza, tremori, sincope, disgeusia
Patologie dell'occhio	<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
Patologie dell'orecchio e del labirinto	<i>Non comune</i>	Vertigine
Patologie cardiache	<i>Comune</i>	Fibrillazione atriale
	<i>Non comune</i>	Palpitazioni
Patologie vascolari	<i>Non comune</i>	Iperensione, vampate

	<i>Non nota**</i>	Ipotensione (alcuni dei pazienti avevano sottostanti fattori di rischio)
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	<i>Non comune</i>	Tosse, dispnea
Patologie gastrointestinali	<i>Comune</i> <i>Non comune</i>	Nausea, vomito, diarrea Dispepsia, dolore addominale superiore, dolore addominale, malattia da reflusso gastroesofageo, stipsi, secchezza della bocca, esofagite, mal di denti, gastrite [#]
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	<i>Non comune</i>	Eruzione cutanea, iperidrosi, prurito, eritema
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	<i>Comune</i> <i>Non comune</i> <i>Raro</i> <i>Molto raro</i> <i>Non nota**</i>	Mialgia, artralgia, dolore osseo, dolore dorsale, dolore alle estremità Dolore al collo, rigidità muscoloscheletrica, gonfiore articolare, spasmi muscolari, dolore alle spalle, dolore toracico muscoloscheletrico, dolore muscoloscheletrico, rigidità articolare, artrite, debolezza muscolare Fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore† (reazione avversa di classe dei bisfosfonati) Osteonecrosi del canale uditivo esterno† (reazione avversa per la classe dei bisfosfonati) Osteonecrosi della mandibola/mascella (vedere paragrafi 4.4 e 4.8 Effetti di classe)
Patologie renali e urinarie	<i>Non comune</i> <i>Non nota**</i>	Aumento della creatininemia, pollachiuria, proteinuria Compromissione renale. Sono stati riportati rari casi di insufficienza renale con necessità di dialisi e rari casi con esito fatale in pazienti con preesistente disfunzione renale o con altri fattori di rischio tra i quali età avanzata, uso concomitante di medicinali nefrotossici, concomitante terapia diuretica, o disidratazione successiva all'infusione (vedere paragrafi 4.4 e 4.8 Effetti di classe)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	<i>Molto comune</i> <i>Comune</i> <i>Non comune</i> <i>Non nota**</i>	Piressia Malattia simil-influenzale, brividi, affaticamento, astenia, dolore, malessere, reazione al sito d'infusione Edema periferico, sete, reazione di fase acuta, dolore toracico non cardiaco Disidratazione secondaria ai sintomi post-dose come febbre, vomito e diarrea
Esami diagnostici	<i>Comune</i> <i>Non comune</i>	Aumento della proteina C reattiva Diminuzione del calcio nel sangue

[#] Osservato in pazienti che assumevano in concomitanza glucocorticoidi.

* Comune solo nel morbo di Paget.

** Sulla base delle segnalazioni post-marketing. La frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili.

† Identificate durante l'esperienza post-marketing.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Fibrillazione Atriale

Nello studio HORIZON – Pivotal Fracture Trial [PFT] (vedere paragrafo 5.1), l'incidenza complessiva di fibrillazione atriale era pari al 2,5% (96 su 3.862) e 1,9% (75 su 3.852) in pazienti in trattamento rispettivamente con acido zoledronico e placebo. La percentuale di eventi avversi gravi 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 combinata di fibrillazione atriale è stata paragonabile tra acido zoledronico (2,6%) e placebo (2,1%). Per gli eventi avversi gravi di fibrillazione atriale l'incidenza combinata 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 esempio età avanzata, pazienti oncologici sottoposti a chemioterapia, uso concomitante di medicinali nefrotossici, concomitante terapia diuretica, grave disidratazione) si è osservata compromissione renale. Nella maggioranza dei casi questi pazienti erano in trattamento con una dose di 4 mg ogni 3-4 settimane, ma l'alterazione è stata rilevata anche dopo una singola somministrazione.

In studi clinici sull'osteoporosi, le variazioni di clearance della creatinina (misurate annualmente prima del dosaggio) e l'incidenza dell'insufficienza e della compromissione renale sono risultate paragonabili in entrambi i gruppi di trattamento con 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 tutti i pazienti arruolati nello studio sull'osteoporosi post-menopausale, nello studio sulla prevenzione delle fratture cliniche dopo frattura dell'anca e negli studi sul morbo di Paget (vedere anche paragrafo 4.2). Nello studio sulla prevenzione delle fratture cliniche dopo una recente frattura dell'anca, non sono stati misurati di routine i livelli di vitamina D ma la maggioranza dei pazienti aveva ricevuto una dose di carico di vitamina D prima della somministrazione di Acido zoledronico Teva Pharma (vedere paragrafo 4.2).

Reazioni locali

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

Osteonecrosi della mandibola/mascella

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo di azione

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

Effetti farmacodinamici

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

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

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

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

L'efficacia e la sicurezza di acido zoledronico 5 mg una volta all'anno per 3 anni consecutivi sono state dimostrate in donne in post-menopausa (7.736 donne di età 65-89 anni) con: T-score della densità minerale ossea (BMD) del collo femorale $\leq -1,5$ e almeno due fratture vertebrali pre-esistenti lievi o una moderata; oppure T-score della BMD del collo femorale $\leq -2,5$ con o senza evidenza di fratture vertebrali pre-esistenti. L'85% dei pazienti era al primo trattamento con bisfosfonati. Le donne valutate per l'incidenza di fratture vertebrali non hanno ricevuto terapia concomitante per

l'osteoporosi, che era invece concessa alle donne valutate per le fratture all'anca e tutte le fratture cliniche. La terapia concomitante per l'osteoporosi ha compreso: calcitonina, raloxifene, tamoxifene, terapia ormonale sostitutiva, tibolone; ma ha escluso altri bisfosfonati. Tutte le donne hanno ricevuto giornalmente da 1.000 a 1.500 mg di calcio elementare e da 400 a 1.200 UI di supplemento di vitamina D.

Effetto sulle fratture vertebrali morfometriche

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

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

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

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

Effetto sulle fratture all'anca

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

Effetto su tutte le fratture cliniche

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

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

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

Effetto sulla densità minerale ossea (BMD)

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

Istologia ossea

In 152 pazienti in post-menopausa con osteoporosi trattate con acido zoledronico (N=82) e placebo (N=70), le biopsie ossee sono state ottenute dalla cresta iliaca 1 anno dopo la terza dose annuale. L'analisi istomorfometrica ha mostrato una riduzione del 63% del turnover osseo. Nelle pazienti trattate con acido zoledronico non sono state rilevate osteomalacia, fibrosi cistica e formazione di *woven bone*. Con l'eccezione di un caso, il marcatore delle tetracicline è stato rintracciato in tutte le 82 biopsie eseguite sulle pazienti trattate con acido zoledronico. La tomografia microcomputerizzata (μ CT) ha dimostrato un aumento del volume dell'osso trabecolare e il mantenimento dell'architettura dell'osso trabecolare nelle pazienti trattate con acido zoledronico in confronto al gruppo trattato con placebo.

Marker di turnover osseo

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

Effetto sulla statura

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

Giorni di disabilità

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

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

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

Effetto su tutte le fratture cliniche

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

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

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

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

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

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

Effetto sulla densità minerale ossea (BMD)

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

Efficacia clinica nell'uomo

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

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

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

L'efficacia e la sicurezza di acido zoledronico nel trattamento e nella prevenzione dell'osteoporosi indotta da terapia sistemica a lungo termine con glucocorticoidi sono state valutate in uno studio randomizzato, multicentrico, in doppio cieco, stratificato, con controllo attivo su 833 uomini e donne di età tra 18-85 anni (età media per gli uomini 56,4 anni; per le donne 53,5 anni) trattati con > 7,5 mg/die di prednisone per via orale (o equivalente). I pazienti erano stati stratificati in funzione della durata del trattamento con glucocorticoidi prima della randomizzazione (≤ 3 mesi rispetto a

>3 mesi). La durata dello studio è stata di un anno. I pazienti erano stati randomizzati ad acido zoledronico 5 mg singola infusione o a risedronato per via orale 5 mg al giorno per un anno. Tutti avevano ricevuto giornalmente 1.000 mg di calcio elementare più un supplemento di vitamina D da 400 a 1.000 UI. L'efficacia è stata dimostrata con un disegno di non inferiorità rispetto a risedronato mostrando in modo sequenziale la variazione percentuale della BMD alla colonna vertebrale al mese 12 rispetto al basale rispettivamente nelle sottopopolazioni trattamento e prevenzione. La maggioranza dei pazienti ha continuato l'assunzione di glucocorticoidi per la durata di un anno dello studio.

Effetto sulla densità minerale ossea (BMD)

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

Efficacia clinica nel trattamento del morbo di Paget osseo

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

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

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

I pazienti che alla fine dei 6 mesi dello studio base erano stati classificati come rispondenti al trattamento, erano considerati idonei ad essere inseriti nel periodo di valutazione prolungata. Dei 153 pazienti trattati con acido zoledronico e dei 115 pazienti trattati con risedronato che sono entrati nel periodo di osservazione prolungata dello studio, dopo un periodo di follow-up medio di 3,8 anni dalla somministrazione, la quota di pazienti che hanno concluso il periodo di osservazione prolungata a causa della necessità di ritrattamento (giudizio clinico) è stata maggiore per risedronato (48 pazienti, 41,7%) rispetto ad acido zoledronico (11 pazienti, 7,2%). Il tempo medio di conclusione del periodo di osservazione prolungata a causa della necessità di ritrattamento del Paget dalla dose iniziale è stato più lungo per acido zoledronico (7,7 anni) rispetto al risedronato (5,1 anni).

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

L'istologia del tessuto osseo è stata valutata in 7 pazienti con morbo di Paget 6 mesi dopo il trattamento con 5 mg di acido zoledronico. I risultati della biopsia ossea hanno mostrato una qualità

normale dell'osso senza evidenze di compromissione del rimodellamento osseo e senza evidenze di difetti di mineralizzazione. Questi risultati erano in accordo con il marker biochimico di evidenza di normalizzazione del ricambio osseo.

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 morbo di Paget osseo, l'osteoporosi in donne in post-menopausa ad aumentato rischio di frattura, l'osteoporosi in uomini ad aumentato rischio di frattura e la prevenzione di fratture cliniche dopo una frattura dell'anca in uomini e donne (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

Distribuzione

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

Eliminazione

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

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

Relazioni farmacocinetiche/farmacodinamiche

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

Popolazioni speciali (vedere paragrafo 4.2)

Compromissione renale

La clearance renale dell'acido zoledronico è stata correlata alla clearance della creatinina, dal momento che la clearance renale rappresenta il $75 \pm 33\%$ della clearance della creatinina, la quale nei 64 pazienti studiati è risultata in media pari a 84 ± 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 farmaco 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 Teva Pharma in pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina < 35 ml/min) è controindicato a causa di un aumento del rischio di insufficienza renale in questa popolazione.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta

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

Tossicità subcronica e cronica

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

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

Tossicità riproduttiva

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

Mutagenicità e potenziale cancerogeno

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo

Sodio citrato
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

18 mesi

Dopo l'apertura: La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 24 ore a 2-8°C e 25°C. Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non usato immediatamente, i tempi di conservazione in uso e le condizioni di conservazione prima dell'uso rientrano nella responsabilità dell'utilizzatore e di norma non dovrebbero superare le 24 ore a 2-8°C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore ai 30°C.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Sacca in multistrato di poliolefina/stirene-etilene-butilene (SEB), con porta per infusione in SFC polipropilene chiusa con un tappo di gomma e cappuccio a strappo.

Ogni sacca contiene 100 ml di soluzione.

Acido zoledronico Teva Pharma è fornito in confezioni multiple costituite da 5 (5 x 1) o 10 (10 x 1) sacche.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Solo monouso.

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

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

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Paesi Bassi

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

EU/1/12/772/003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 16 agosto 2012

Data del rinnovo più recente:

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>

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI RESPONSABILI 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

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Táncsics Mihály út 82.
H-2100 Gödöllő,
Ungheria

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem
Paesi Bassi

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

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

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

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

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

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

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

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

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

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

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire il materiale educativo rivolto a tutti i medici che presumibilmente potranno prescrivere/utilizzare Acido zoledronico Teva

Pharma per il trattamento dell'osteoporosi prima del lancio negli Stati Membri. Prima della distribuzione della guida per il prescrittore in ciascun Stato Membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordarne i contenuti ed il formato, assieme ad un piano di comunicazione, con le autorità nazionali competenti. Il programma educativo contiene quanto segue:

- Materiale educativo per il prescrittore
- Materiale educativo per il paziente

Il materiale educativo per il prescrittore deve evidenziare quanto segue:

- Necessità di calcolare la clearance di creatinina in base al peso corporeo utilizzando la formula di Cockcroft-Gault prima di ogni trattamento con Acido zoledronico Teva Pharma
- Controindicazione nei pazienti con clearance della creatinina < 35 ml/min
- Controindicazione durante la gravidanza e nelle donne che allattano al seno a causa della potenziale teratogenicità
- Necessità di assicurare un'idratazione adeguata del paziente soprattutto in età avanzata e in terapia diuretica
- Necessità di somministrare Acido zoledronico Teva Pharma con un'infusione lenta della durata non inferiore ai 15 minuti
- Regime di somministrazione annuale
- Tutti i pazienti devono ricevere il materiale educativo ed essere consigliati per quanto riguarda:
 - o Necessità di un adeguato supporto di calcio e vitamina D, attività fisica appropriata, divieto di fumare, regime alimentare salutare
 - o Segni e sintomi di gravi effetti indesiderati
 - o Quando richiedere attenzione da parte del personale sanitario

Il materiale educativo per il paziente deve contenere i seguenti messaggi:

- Controindicazione durante la gravidanza e nelle donne che allattano al seno
- Necessità di un adeguato supporto di calcio e vitamina D, attività fisica appropriata, divieto di fumare, regime alimentare salutare
- Segni e sintomi di gravi effetti indesiderati
- Quando richiedere attenzione da parte del personale sanitario

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

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

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO PRIMARIO (senza blu box)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Acido zoledronico Teva Pharma 5 mg soluzione per infusione in flaconi
acido zoledronico

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

Ogni flacone contiene 5 mg di acido zoledronico (come monoidrato).
Ogni ml di soluzione contiene 0,05 mg di acido zoledronico (come monoidrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: Mannitolo, sodio citrato e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione per infusione

1 flacone da 100 ml. Componente di una confezione multipla, non vendibile singolarmente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

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

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

Scad.

Dopo l'apertura: 24 ore a 2°C – 8°C.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

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

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Paesi Bassi

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

EU/1/12/772/001 confezione multipla con 5 flaconi
EU/1/12/772/002 confezione multipla con 10 flaconi

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA SECONDARIA DELLA CONFEZIONE MULTIPLA (con blu box)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Acido zoledronico Teva Pharma 5 mg soluzione per infusione in flaconi
acido zoledronico

2. CONTENUTO DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flacone contiene 5 mg di acido zoledronico (come monoidrato).
Ogni ml di soluzione contiene 0,05 mg di acido zoledronico (come monoidrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: Mannitolo, sodio citrato e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione per infusione

Confezione multipla: 5 flaconi da 100 ml

Confezione multipla: 10 flaconi da 100 ml

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

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

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

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

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

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

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Paesi Bassi

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

EU/1/12/772/001 confezione multipla con 5 flaconi
EU/1/12/772/002 confezione multipla con 10 flaconi

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO PER CONFEZIONE SINGOLA (con blue box)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Acido zoledronico Teva Pharma 5 mg soluzione per infusione in flaconi
acido zoledronico

2. CONTENUTO DI PRINCIPIO(I) ATTIVO (I)

Ogni flacone contiene 5 mg di acido zoledronico (come monoidrato).
Ogni ml di soluzione contiene 0,05 mg di acido zoledronico (come monoidrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: Mannitolo, sodio citrato e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione per infusione

1 flacone da 100 ml.

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

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

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

Scad.

Dopo l'apertura: 24 ore a 2°- 8°C.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

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

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Paesi Bassi

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

EU/1/12/772/005 1 flacone

13. NUMERO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

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

Acido zoledronico Teva Pharma 5 mg soluzione per infusione
acido zoledronico

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

Ogni flacone contiene 5 mg di acido zoledronico (come monoidrato).
Ogni ml di soluzione contiene 0,05 mg di acido zoledronico (come monoidrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: Mannitolo, sodio citrato e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione per infusione
100 ml

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

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

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

Dopo l'apertura: 24 ore a 2°C – 8°C.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

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

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Paesi Bassi

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

EU/1/12/772/001 confezione multipla con 5 flaconi
EU/1/12/772/002 confezione multipla con 10 flaconi
EU/1/12/772/005 1 flacone

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

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

Acido zoledronico Teva Pharma 5 mg soluzione per infusione
acido zoledronico

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

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

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: Mannitolo, sodio citrato e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione per infusione

100 ml

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

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

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

Scad.

Dopo l'apertura: 24 ore a 2°C – 8°C.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore ai 30°C.

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**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Paesi Bassi

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

EU/1/12/772/003 confezione multipla con 5 sacche
EU/1/12/772/004 confezione multipla con 10 sacche

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE****17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE****18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SOVRASACCA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Acido zoledronico Teva Pharma 5 mg soluzione per infusione
acido zoledronico

2. CONTENUTO DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

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

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: Mannitolo, sodio citrato e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione per infusione

1 sacca da 100 ml. Componente di una confezione multipla, non vendibile singolarmente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

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

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

Scad.

Dopo l'apertura: 24 ore a 2°C – 8°C.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore ai 30°C.

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Paesi Bassi

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

EU/1/12/772/003 confezione multipla con 5 sacche
EU/1/12/772/004 confezione multipla con 10 sacche

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**SCATOLA SECONDARIA (con blu box)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Acido zoledronico Teva Pharma 5 mg soluzione per infusione
acido zoledronico

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

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

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: Mannitolo, sodio citrato e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione per infusione

Confezione multipla: 5 sacche da 100 ml

Confezione multipla: 10 sacche da 100 ml

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

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

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

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

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore ai 30°C.

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**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Paesi Bassi

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

EU/1/12/772/003 confezione multipla con 5 sacche
EU/1/12/772/004 confezione multipla con 10 sacche

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Acido zoledronico Teva Pharma 5 mg soluzione per infusione in flaconi acido zoledronico

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

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

Contenuto di questo foglio:

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

1. Che cos'è Acido zoledronico Teva Pharma e a che cosa serve

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

Osteoporosi

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

Morbo di Paget osseo

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

2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Acido zoledronico Teva Pharma

Segua attentamente tutte le istruzioni fornite dal medico, farmacista o infermiere prima che le venga somministrato Acido zoledronico Teva Pharma.

Acido zoledronico Teva Pharma non le deve essere somministrato

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

Avvertenze e precauzioni

Prima che le venga somministrato Acido zoledronico Teva Pharma informi il medico, il farmacista o l'infermiere:

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

Un effetto indesiderato denominato osteonecrosi della mandibola/mascella (danno osseo della mandibola/mascella) è stato riportato nell'esperienza post-marketing in pazienti trattati con Acido zoledronico Teva Pharma (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 Teva Pharma, 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 Teva Pharma.

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

Bambini e adolescenti

Acido zoledronico Teva Pharma non è raccomandato al di sotto dei 18 anni di età. L'uso di Acido zoledronico Teva Pharma in bambini e adolescenti non è stato studiato.

Altri medicinali e Acido zoledronico Teva Pharma

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

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

Gravidanza e allattamento

Non le deve essere somministrato Acido zoledronico Teva Pharma 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 usare questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Se avverte capogiri mentre sta assumendo Acido zoledronico Teva Pharma, non guidi veicoli o usi macchinari finché non si sente meglio.

Acido zoledronico Teva Pharma contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per 100 ml, cioè è praticamente 'senza sodio'.

3. Come Acido zoledronico Teva Pharma viene somministrato

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

Osteoporosi

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

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

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

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

Morbo di Paget

Per il trattamento del morbo di Paget, Acido zoledronico Teva Pharma 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 iniziale in vena. L'infusione durerà almeno 15 minuti. Acido zoledronico Teva Pharma può agire per più di un anno e il medico le farà sapere se necessita di un nuovo trattamento.

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

Acido zoledronico Teva Pharma con cibi e bevande

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

Se dimentica di prendere Acido zoledronico Teva Pharma

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

Se interrompe il trattamento con Acido zoledronico Teva Pharma

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

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

4. Possibili effetti indesiderati

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

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

Alcuni effetti indesiderati possono essere gravi

Comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 10)

In pazienti in trattamento con Acido zoledronico Teva Pharma per l'osteoporosi postmenopausale si è osservata irregolarità del ritmo cardiaco (fibrillazione atriale). Non è attualmente chiaro se Acido zoledronico Teva Pharma sia la causa di questa irregolarità del ritmo cardiaco ma lei deve riferire al medico se dopo che le è stato somministrato Acido zoledronico Teva Pharma 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, gonfiore o piaghe della bocca o della mandibola che non guariscono, secrezione, intorpidimento o sensazione di pesantezza della mandibola o perdita di un

dente; questi potrebbero essere segni di danno osseo nella mascella (osteonecrosi). Avvisi immediatamente il suo medico e il dentista se si verificano tali sintomi mentre è in trattamento con Acido zoledronico Teva Pharma o dopo aver interrotto il trattamento.

Potrebbero verificarsi disturbi renali (ad es. diminuzione della quantità di urina). Il medico dovrà eseguire un prelievo di sangue per controllare la sua funzionalità renale prima di ciascuna infusione di Acido zoledronico Teva Pharma. 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 Teva Pharma, come indicato da chi le presta assistenza sanitaria.

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

Acido zoledronico Teva Pharma può causare anche altri effetti collaterali

Molto comuni: possono interessare più di 1 paziente su 10
Febbre.

Comuni: possono interessare fino a 1 paziente su 10

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

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

Non comuni: possono interessare fino a 1 paziente su 100

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

Rari (possono riguardare fino a 1 paziente su 1000)

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.

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

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

Segnalazione di effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. 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 Teva Pharma

Il medico, il farmacista o l'infermiere sono informati su come conservare in maniera appropriata Acido zoledronico Teva Pharma.

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta del flacone dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.
- Il flacone non aperto non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.
- Dopo l'apertura del flacone, la stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 24 ore a 2-8°C e 25°C.
Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. 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 2-8°C. Attendere che la soluzione prelevata dal frigo raggiunga la temperatura ambiente prima dell'uso.
- Non usi questo medicinale se nota un'alterazione del colore o particelle nella soluzione.
- Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Acido zoledronico Teva Pharma

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

Descrizione dell'aspetto di Acido zoledronico Teva Pharma e contenuto della confezione

Acido zoledronico Teva Pharma è una soluzione limpida e incolore. Si presenta in flaconi di plastica trasparente. Ogni flacone contiene 100 ml di soluzione. E' fornito in confezioni da 1, 5 e 10. Le confezioni da 5 e 10 sono disponibili solo in scatole multi-dose comprendenti 5 o 10 confezioni, da 1 flacone ciascuno.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Paesi Bassi

Produttore

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Táncsics Mihály út 82
H-2100 Gödöllő
Ungheria

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Paesi Bassi

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Eesti

UAB "Sicor Biotech" Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Ελλάδα

Teva Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España

Teva Pharma S.L.U.
Tél: +34 91 387 32 80

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: + 385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Ísland

ratiopharm Oy, Finnland
Sími: +358 20 180 5900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

Teva Ελλάς Α.Ε., Ελλάδα
Τηλ: +30 210 72 79 099

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG,
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt
Tel.: +36 1 288 64 00

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland, L-Irlanda
Tel: +353 51 321740

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

ratiopharm Arzenimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97007-0

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 214 235 910

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 21 230 65 24

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5726 7911

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

Latvija
UAB "Sicor Biotech" filiāle Latvijā
Tel: +371 673 23 666

United Kingdom
Teva UK Limited
Tel: +44 1323 501 111

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

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

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Come preparare e somministrare Acido zoledronico Teva Pharma

- Acido zoledronico Teva Pharma 5 mg soluzione per infusione è pronta per l'uso.

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

Come conservare Acido zoledronico Teva Pharma

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

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Acido zoledronico Teva Pharma 5 mg soluzione per infusione in sacche acido zoledronico

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

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

Contenuto di questo foglio:

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

1. Che cos'è Acido zoledronico Teva Pharma e a che cosa serve

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

Osteoporosi

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

Morbo di Paget osseo

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

2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Acido zoledronico Teva Pharma

Segua attentamente tutte le istruzioni fornitele dal medico, farmacista o infermiere prima che le venga somministrato Acido zoledronico Teva Pharma.

Acido zoledronico Teva Pharma non le deve essere somministrato

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

Avvertenze e precauzioni

Prima che le venga somministrato Acido zoledronico Teva Pharma informi il medico, il farmacista o l'infermiere:

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

Un effetto indesiderato denominato osteonecrosi della mandibola/mascella (danno osseo della mandibola/mascella) è stato riportato nell'esperienza post-marketing in pazienti trattati con Acido zoledronico Teva Pharma (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 Teva Pharma, 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 Teva Pharma.

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

Bambini e adolescenti

Acido zoledronico Teva Pharma non è raccomandato al di sotto dei 18 anni di età. L'uso di Acido zoledronico Teva Pharma in bambini e adolescenti non è stato studiato.

Altri medicinali e Acido zoledronico Teva Pharma

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

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

Gravidanza e allattamento

Non le deve essere somministrato Acido zoledronico Teva Pharma 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 usare questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Se avverte capogiri mentre sta assumendo Acido zoledronico Teva Pharma, non guidi veicoli o usi macchinari finché non si sente meglio.

Acido zoledronico Teva Pharma contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per 100 ml, cioè è praticamente 'senza sodio'.

3. Come Acido zoledronico Teva Pharma viene somministrato

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

Osteoporosi

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

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

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

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

Morbo di Paget

Per il trattamento del morbo di Paget, Acido zoledronico Teva Pharma 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 iniziale in vena. L'infusione durerà almeno 15 minuti. Acido zoledronico Teva Pharma può agire per più di un anno e il medico le farà sapere se necessita di un nuovo trattamento.

Il medico può consigliarla di assumere supplementi di calcio e vitamina D (ad es. in compresse) per almeno i primi dieci giorni successivi alla somministrazione di Acido zoledronico Teva Pharma. E'

importante che segua attentamente questo consiglio in modo che il livello di calcio nel sangue non risulti troppo basso nel periodo successivo all'infusione. Il medico la informerà sui possibili sintomi associati all'ipocalcemia.

Acido zoledronico Teva Pharma con cibi e bevande

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

Se dimentica di prendere Acido zoledronico Teva Pharma

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

Se interrompe il trattamento con Acido zoledronico Teva Pharma

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

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

4. Possibili effetti indesiderati

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

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

Alcuni effetti indesiderati possono essere gravi

Comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 10)

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

Potrebbero verificarsi disturbi renali (ad es. diminuzione della quantità di urina). Il medico dovrà eseguire un prelievo di sangue per controllare la sua funzionalità renale prima di ciascuna infusione di Acido zoledronico Teva Pharma. 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 Teva Pharma, come indicato da chi le presta assistenza sanitaria.

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

Acido zoledronico Teva Pharma può causare anche altri effetti collaterali

Molto comuni: possono interessare più di 1 paziente su 10
Febbre.

Comuni: possono interessare fino a 1 paziente su 10

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

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

Non comuni: possono interessare fino a 1 paziente su 100

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

Rari (possono riguardare fino a 1 paziente su 1000)

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.

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

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

Segnalazione di effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. 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 Teva Pharma

Il medico, il farmacista o l'infermiere sono informati su come conservare in maniera appropriata Acido zoledronico Teva Pharma.

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sulla sacca dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.
- Conservare a temperatura inferiore ai 30°C.
- Dopo l'apertura della sacca, la stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 24 ore a 2-8°C e 25°C.

Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. 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 2-8°C. Attendere che la soluzione prelevata dal frigo raggiunga la temperatura ambiente prima dell'uso.

- Non usi questo medicinale se nota un'alterazione del colore o particelle nella soluzione.
- Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Acido zoledronico Teva Pharma

- Il principio attivo è l'acido zoledronico. Una sacca contiene 5 mg di acido zoledronico (come monoidrato). Ogni ml di soluzione contiene 0,05 ml di acido zoledronico (come monoidrato).
- Gli eccipienti sono mannitolo, sodio citrato e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Acido zoledronico Teva Pharma e contenuto della confezione

Acido zoledronico Teva Pharma è una soluzione limpida e incolore. Si presenta in sacche in poliolefina/stirene-etilene-butilene (SEB) con sovrasacca. Ogni sacca contiene 100 ml di soluzione. E' fornito in confezioni multiple contenenti 5 o 10 sacche.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Paesi Bassi

Produttore

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Táncsics Mihály út 82
H-2100 Gödöllő
Ungheria

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Paesi Bassi

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Lietuva

UAB"Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

България

Teva Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Eesti

UAB "Sicor Biotech" Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España

Teva Pharma S.L.U.
Tél: +34 91 387 32 80

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o
Tel: + 385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Ísland

ratiopharm Oy, Finnland
Sími: +358 20 180 5900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E., Ελλάδα
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

UAB "Sicor Biotech" filiāle Latvijā

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG,
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt
Tel.: +36 1 288 64 00

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland, L-Irlanda
Tel: +353 51 321740

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

ratiopharm Arzenimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97007-0

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 214 235 910

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +40 21 230 65 24

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5726 7911

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

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

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Come preparare e somministrare Acido zoledronico Teva Pharma

- Acido zoledronico Teva Pharma 5 mg soluzione per infusione è pronta per l'uso.

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

Come conservare Acido zoledronico Teva Pharma

- Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sulla sacca dopo SCAD.
- Conservare a temperatura inferiore ai 30°C.
- Dopo l'apertura della sacca, la stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 24 ore a 2-8°C e 25°C. Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non usato immediatamente, i tempi di conservazione in uso e le condizioni di conservazione prima dell'uso rientrano nella responsabilità dell'utilizzatore e di norma non dovrebbero superare le 24 ore a 2-8°C.