

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Acid zoledronic Rompharm 4 mg/5 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon cu 5 ml concentrat conține acid zoledronic 4 mg, echivalent cu acid zoledronic monohidrat 4,264 mg.

Un ml concentrat conține acid zoledronic 0,8 mg (echivalent cu acid zoledronic monohidrat 0,8528 mg).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Soluție limpede și incoloră, fără particule vizibile.

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**

- Prevenirea manifestărilor osoase (fracturi patologice, compresie spinală, radioterapie sau chirurgie la nivel osos, sau hipercalcemie indusă de tumori) la pacienți adulți cu tumori maligne în stadiu avansat, cu implicare osoasă.
- Tratatamentul pacienților adulți cu hipercalcemie indusă de tumori (HIT).

4.2 Doze și mod de administrare

Acid zoledronic Rompharm trebuie prescris și administrat pacienților numai de către medici cu experiență în administrarea intravenoasă a bifosfonaților. Pacienții tratați cu Acid zoledronic Rompharm trebuie să primească prospectul medicamentului și cardul de avertizare al pacientului.

Doze

*Prevenirea manifestărilor osoase la pacienții cu tumori maligne în stadiu avansat, cu implicare osoasă
Adulți și vârstnici*

Doza recomandată pentru prevenirea manifestărilor osoase la pacienți cu tumori maligne în stadiu avansat, cu implicare osoasă este de 4 mg acid zoledronic la interval de 3 până la 4 săptămâni.

De asemenea, pacienților trebuie să li se administreze oral, zilnic, un supliment care conține calciu 500 mg și vitamina D 400 UI.

Decizia de a trata pacienții cu metastaze osoase pentru prevenirea manifestărilor osoase trebuie să ia în considerare faptul că efectul tratamentului începe să apară după 2-3 luni.

Tratamentul HIT

Adulți și vârstnici

Doza recomandată în hipercalcemie (calcemia corectată în funcție de albuminemie $\geq 12,0$ mg/dl sau $3,0$ mmol/l) este o doză unică de acid zoledronic de 4 mg.

Insuficiență renală

HIT:

Tratamentul cu Acid zoledronic Rompharm la pacienții cu HIT și insuficiență renală severă trebuie luat în considerare numai după evaluarea riscurilor și beneficiilor tratamentului. Pacienții cu creatinină serică > 400 $\mu\text{mol/l}$ sau $> 4,5$ mg/dl au fost excluși din studiile clinice. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu HIT cu creatinină serică < 400 $\mu\text{mol/l}$ sau $< 4,5$ mg/dl (vezi pct. 4.4).

Prevenirea manifestărilor osoase la pacienții cu tumori maligne în stadiu avansat, cu implicare osoasă:

Când este inițiat tratamentul cu Acid zoledronic Rompharm la pacienții cu mielom multiplu sau leziuni osoase metastatice induse de tumori solide, trebuie determinate creatinina serică și clearance-ul creatininei (ClCr). ClCr este calculat pe baza creatininei serice, utilizând formula Cockcroft-Gault. Acid zoledronic Rompharm nu este recomandat pacienților care prezintă insuficiență renală severă înaintea inițierii tratamentului, definită pentru această grupă de pacienți prin ClCr < 30 ml/min. În studiile clinice efectuate cu acid zoledronic, pacienții cu creatinină serică > 265 $\mu\text{mol/l}$ sau $> 3,0$ mg/dl au fost excluși.

La pacienții cu metastaze osoase care prezintă insuficiență renală ușoară până la moderată înainte de începerea tratamentului, care pentru această grupă de pacienți este definită prin ClCr 30 - 60 ml/min, este recomandată următoarea doză de Acid zoledronic Rompharm (vezi de asemenea pct. 4.4):

Clearance-ul inițial al creatininei (ml/min)	Doza de Acid zoledronic Rompharm recomandată*
> 60	$4,0$ mg acid zoledronic
$50 - 60$	$3,5$ mg* acid zoledronic
$40 - 49$	$3,3$ mg* acid zoledronic
$30 - 39$	$3,0$ mg* acid zoledronic

*Dozele au fost calculate presupunând ASC țintă de $0,66$ (mg•oră/l) (ClCr = 75 ml/min). Se anticipează că administrarea de doze reduse la pacienții cu insuficiență renală va realiza aceeași ASC ca cea observată la pacienții cu clearance al creatininei de 75 ml/min.

După inițierea tratamentului, creatinina serică trebuie măsurată înainte de administrarea fiecărei doze de Acid zoledronic Rompharm, iar tratamentul trebuie întrerupt dacă funcția renală s-a deteriorat. În studiile clinice, deteriorarea renală a fost definită după cum urmează:

- Pentru pacienții cu creatinina serică inițială normală ($< 1,4$ mg/dl sau < 124 $\mu\text{mol/l}$), o creștere de $0,5$ mg/dl sau 44 $\mu\text{mol/l}$;
- Pentru pacienții cu creatinina serică inițială anormală ($> 1,4$ mg/dl sau > 124 $\mu\text{mol/l}$), o creștere de $1,0$ mg/dl sau 88 $\mu\text{mol/l}$.

În studiile clinice, tratamentul cu acid zoledronic a fost reluat numai în cazul în care creatinina serică a revenit la aproximativ 10% din valoarea inițială (vezi pct. 4.4). Tratamentul cu Acid zoledronic Rompharm trebuie reluat cu aceeași doză ca aceea administrată anterior întreruperii tratamentului anterior.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Acid zoledronic Rompharm la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani nu au fost stabilite.

Datele disponibile sunt descrise la pct. 5.1, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Mod de administrare

Administrare intravenoasă.

Acid zoledronic Rompharm 4 mg/5 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, diluat în 100 ml (vezi pct. 6.6), trebuie administrat sub forma unei perfuzii intravenoase unice, într-un interval de cel puțin 15 minute.

La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată, se recomandă reducerea dozelor de Acid zoledronic Rompharm (vezi pct. „Doze” de mai sus și pct. 6.3).

Instrucțiuni pentru prepararea dozelor reduse de Acid zoledronic Rompharm

Se extrage un volum corespunzător din concentratul necesar, după cum urmează:

- 4,4 ml pentru doza de 3,5 mg
- 4,1 ml pentru doza de 3,3 mg
- 3,8 ml pentru doza de 3,0 mg

Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6. Cantitatea de concentrat extrasă trebuie apoi diluată cu 100 ml soluție sterilă de clorură de sodiu 0,9% m/v sau soluție sterilă de glucoză 5% m/v. Doza trebuie administrată într-o singură perfuzie intravenoasă cu durata de cel puțin 15 minute.

Acid zoledronic Rompharm nu trebuie amestecat cu soluții perfuzabile care conțin calciu sau alți cationi bivalenți, cum este soluția Ringer lactat și trebuie administrată într-o singură perfuzie intravenoasă, printr-o linie separată de perfuzie.

Pacienții trebuie menținuți bine hidratați înaintea și în timpul administrării de Acid zoledronic Rompharm.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă, la alți bifosfonați sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Alăptare (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generalități

Pacienții trebuie evaluați înainte de administrarea Acid zoledronic Rompharm, în scopul asigurării că aceștia sunt hidratați în mod adecvat.

Hiperhidratarea trebuie evitată la pacienții cu risc de insuficiență cardiacă.

Parametrii metabolici standard asociați hipercalcemiei, cum sunt concentrațiile serice de calciu, fosfat și magneziu, trebuie supravegheați atent după începerea tratamentului cu Acid zoledronic Rompharm. Dacă apare hipocalcemie, hipofosfatemie sau hipomagneziemie, poate fi necesară suplimentarea tratamentului pe termen scurt. În general, pacienții cu hipercalcemie netratată prezintă un anumit grad de insuficiență renală, de aceea trebuie avută în vedere supravegherea atentă a funcției renale.

Acid zoledronic Rompharm conține aceeași substanță activă ca alte medicamente care conțin acid zoledronic. Pacienților cărora li se administrează Acid zoledronic Rompharm nu trebuie să li se administreze concomitent și alte medicamente care conțin acid zoledronic sau orice alt bifosfonat, deoarece efectele combinate ale acestor medicamente nu sunt cunoscute.

Insuficiență renală

Pacienții cu HIT care prezintă semne ale unei deteriorări a funcției renale trebuie evaluați adecvat, având în vedere dacă beneficiul potențial la continuarea tratamentului cu Acid zoledronic Rompharm depășește riscul posibil.

Decizia tratării pacienților cu metastaze osoase pentru prevenirea manifestărilor osoase trebuie să aibă în vedere faptul că instalarea efectului tratamentului se face în 2-3 luni.

Acidul zoledronic a fost asociat cu raportări de disfuncție renală. Factorii care pot crește posibilitatea de deteriorare a funcției renale includ deshidratarea, preexistența insuficienței renale, administrări repetate de acid zoledronic și alți bifosfonați, precum și utilizarea de alte medicamente cu potențial nefrototoxic. Deși riscul se reduce în cazul administrării dozei de acid zoledronic 4 mg într-un interval de 15 minute, deteriorarea funcției renale se poate totuși produce. Au fost raportate deteriorare a funcției renale, progresie la insuficiență renală și necesitatea instituirii procedurii de dializă după administrarea dozei inițiale sau a unei doze unice de acid zoledronic. Creșterile creatininei serice pot să apară la unii pacienți în cazul administrării repetate a dozelor recomandate de acid zoledronic pentru prevenirea manifestărilor osoase, dar cu o frecvență mai redusă.

Înainte de administrarea fiecărei doze de Acid zoledronic Rompharm, pacienților trebuie să le fie determinată creatinina serică. La începutul tratamentului, la pacienții cu metastaze osoase care prezintă insuficiență renală ușoară până la moderată, se recomandă doze mai scăzute de acid zoledronic. La pacienții care prezintă semne ale unei deteriorări evidente a funcției renale în timpul tratamentului, administrarea de Acid zoledronic Rompharm trebuie întreruptă. Administrarea de Acid zoledronic Rompharm trebuie reluată numai atunci când creatinina serică revine la aproximativ 10% din valoarea inițială. Tratamentul cu Acid zoledronic Rompharm trebuie reluat cu aceeași doză ca cea administrată anterior întreruperii tratamentului.

Având în vedere impactul potențial al acidului zoledronic asupra funcției renale, a lipsei datelor de siguranță clinică la pacienții cu insuficiență renală severă la inițierea tratamentului (definită în studiile clinice prin creatinina serică $\geq 400 \mu\text{mol/l}$ sau $\geq 4,5 \text{ mg/dl}$ pentru pacienții cu HIT și $\geq 265 \mu\text{mol/l}$ sau $\geq 3,0 \text{ mg/dl}$ pentru pacienții cu neoplasm și, respectiv, cu metastaze osoase) și a datelor farmacocinetice limitate la pacienții cu insuficiență renală severă la inițierea tratamentului (clearance-ul creatininei $< 30 \text{ ml/min}$), nu este recomandată utilizarea Acid zoledronic Rompharm la pacienții cu insuficiență renală severă.

Insuficiență hepatică

Deoarece la pacienții cu insuficiență hepatică severă datele clinice disponibile sunt limitate, pentru această grupă de pacienți nu se pot face recomandări specifice.

Osteonecroză

Osteonecroză de maxilar

Osteonecroza de maxilar (OM) a fost raportată mai puțin frecvent în studii clinice la pacienții cărora li s-a administrat acid zoledronic. Experiența de după punerea pe piață și din literatura de specialitate sugerează o frecvență mai mare a raportărilor OM în funcție de tipul tumorii (cancer mamar în stadiu avansat, mielom multiplu). Un studiu a indicat faptul că incidența OM a fost mai mare la pacienții cu mielom comparativ cu alte tipuri de cancer (vezi pct. 5.1).

La pacienții cu leziuni deschise, nevindecate, ale țesuturilor moi de la nivelul cavității bucale, inițierea tratamentului sau introducerea unui nou tratament trebuie amânate, cu excepția situațiilor considerate urgențe medicale. Se recomandă efectuarea unei examinări stomatologice adecvate de prevenție și o evaluare a raportului beneficiu-risc înainte de începerea tratamentului cu bifosfonați la pacienții cu factori concomitenți de risc.

Trebuie avuți în vedere următorii factori de risc la evaluarea riscului de apariție a OM la fiecare pacient:

- Potența bifosfonatului (un risc mai mare în cazul substanțelor extrem de potente), calea de administrare (un risc mai mare în cazul administrării parenterale) și doza cumulativă de bifosfonat.
- Neoplasm, condiții de comorbiditate (de exemplu, anemie, coagulopatii, infecție), fumat.
- Terapii concomitente: chimioterapie, inhibitori ai angiogenezei (vezi pct. 4.5), radioterapie la nivelul capului și gâtului, corticosteroizi.
- Antecedente de afecțiuni la nivelul dinților, igienă orală necorespunzătoare, boală parodontală, proceduri stomatologice invazive (de exemplu, extracții dentare) și proteze dentare montate necorespunzător.

Toți pacienții trebuie încurajați să aibă o bună igienă orală, să efectueze examinări stomatologice de rutină și să raporteze imediat orice simptome la nivelul cavității bucale, cum sunt mobilitate dentară, durere sau inflamație sau ulcerări care nu se vindecă sau secreții în timpul tratamentului cu Acid zoledronic Rompharm. Pe durata tratamentului, procedurile dentare invazive trebuie efectuate numai după o analiză atentă și trebuie evitate în perioada proximală tratamentului cu acid zoledronic. În cazul pacienților la care apare osteonecroză de maxilar în timpul tratamentului cu un bifosfonat, chirurgia dentară poate agrava afecțiunea. În cazul pacienților care necesită proceduri stomatologice, nu există date disponibile care să sugereze dacă întreruperea tratamentului cu bifosfonați reduce riscul de osteonecroză de maxilar.

Schema de tratament pentru pacienții care dezvoltă OM trebuie stabilită prin strânsa colaborare a medicului curant, medicului dentist sau specialistului în chirurgie orală cu expertiză în OM. Trebuie avută în vedere întreruperea temporară a tratamentului cu acid zoledronic, până când boala se rezolvă și factorii de risc care contribuie sunt atenuați, acolo unde este posibil.

Osteonecroza la nivelul altor părți anatomice

În cursul tratamentului cu bifosfonați au fost raportate cazuri de osteonecroză de canal auditiv extern, în special în asociere cu terapia de lungă durată. Factorii de risc posibili pentru osteonecroza de canal auditiv extern includ utilizarea corticosteroizilor și chimioterapia și/sau factorii de risc locali, cum sunt infecțiile sau traumatismele. Trebuie luată în considerare posibilitatea de apariție a osteonecrozei de canal auditiv extern la pacienții cărora li se administrează bifosfonați, care prezintă simptome auriculare, inclusiv infecții cronice ale urechii.

Suplimentar, au existat raportări sporadice privind osteonecroza la nivelul altor părți anatomice, inclusiv șold și femur, cu precădere la pacienți adulți, cu cancer, tratați cu acid zoledronic.

Dureri musculo-scheletice

În experiența de după punerea pe piață, au fost raportate dureri osoase, articulare și/sau musculare puternice și ocazional incapacitante la pacienții cărora li se administrează acid zoledronic. Cu toate acestea, astfel de raportări au fost rare. Timpul scurs până la declanșarea simptomelor a variat de la o zi până la câteva luni de la începerea tratamentului. Majoritatea pacienților au prezentat o ameliorare a simptomelor după încetarea tratamentului. La un grup de pacienți simptomele au reapărut la reluarea tratamentului cu acid zoledronic sau cu un alt bifosfonat.

Fracturi femurale atipice

În timpul tratamentului cu bifosfonați au fost raportate fracturi atipice subtrohanteriene și de diafiză femurală, în special la pacienții care urmează un tratament pe termen lung pentru osteoporoză. Aceste fracturi transversale sau oblice scurte pot apărea oriunde de-a lungul femurului, imediat de sub trohanterul mic până imediat deasupra platoului supracondilian. Aceste fracturi apar ca urmare a unui traumatism minor sau în absența unui traumatism, iar unii pacienți prezintă durere la nivelul coapsei sau la nivel inghinal, asociată adesea cu aspecte imagistice de fracturi de stres, prezente cu săptămâni până la luni de zile înainte de apariția unei fracturi femurale complete. Fracturile sunt adesea bilaterale; de aceea, la pacienții tratați cu bifosfonați, la care s-a confirmat apariția unei fracturi de diafiză femurală, trebuie examinat femurul contralateral. A fost raportată, de asemenea, vindecarea insuficientă a acestor fracturi. La pacienții suspectați de fractură femurală atipică, până la finalizarea evaluării, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu bifosfonați, pe baza aprecierii raportului risc-beneficiu individual.

În timpul tratamentului cu bifosfonați, pacienții trebuie sfătuiți să raporteze orice durere la nivelul coapsei, șoldului sau la nivel inghinal, iar fiecare pacient care prezintă astfel de simptome trebuie evaluat pentru o fractură femurală incompletă.

Hipocalcemie

S-a raportat hipocalcemie la pacienții tratați cu acid zoledronic. Secundar cazurilor de hipocalcemie severă, au fost raportate aritmie și reacții adverse neurologice (care includ convulsii, hipoestezie și tetanie). Au fost raportate cazuri de hipocalcemie severă care au necesitat spitalizare. În unele cazuri,

hipocalcemia poate avea potențial letal (vezi pct. 4.8). Se recomandă precauție când acid zoledronic este administrat concomitent cu medicamente cunoscute a cauza hipocalcemie, deoarece acestea pot avea un efect sinergic care duce la apariția hipocalcemiei severe (vezi pct. 4.5). Trebuie măsurate valorile calciului plasmatic și trebuie corectată hipocalcemia înainte de a iniția tratamentul cu Acid zoledronic Rompharm. Pacienților trebuie să li se administreze suplimente de calciu și vitamina D în mod adecvat.

Acid zoledronic Rompharm conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”. Dacă se utilizează soluție de clorură de sodiu 0,9% pentru a dilua Acid zoledronic Rompharm, doza de sodiu administrată pacientului va fi mai mare.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

În studiile clinice, acidul zoledronic a fost administrat concomitent cu medicamente citostatice, diuretice, antibiotice și analgezice utilizate curent, fără să apară interacțiuni manifestate clinic. *In vitro*, acidul zoledronic nu prezintă o legare semnificativă de proteinele plasmatică și nu inhibă enzimele citocromului P450 uman (vezi pct. 5.2), dar nu s-au efectuat studii specifice privind interacțiunile.

Se recomandă prudență în cazul administrării concomitente a bifosfonaților cu aminoglicozide, calcitonină sau diuretice de ansă, deoarece aceste substanțe active pot avea efect aditiv, determinând o scădere a calcemiei pentru perioade mai lungi decât cele necesare (vezi pct. 4.4).

Se recomandă prudență în cazul în care Acid zoledronic Rompharm se utilizează concomitent cu alte medicamente cu potențial nefrototoxic. De asemenea, în timpul tratamentului, trebuie avută în vedere posibilitatea apariției hipomagneziemiei.

La pacienții cu mielom multiplu, riscul disfuncției renale poate fi crescut atunci când Acid zoledronic Rompharm este administrată în asociere cu talidomidă.

Se recomandă precauție la administrarea Acid zoledronic Rompharm cu medicamente antiangiogene, deoarece s-a observat creșterea incidenței OM la pacienții tratați concomitent cu aceste medicamente.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea acidului zoledronic la femeile gravide. Studiile cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate la animalele cărora li s-a administrat acid zoledronic, au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om nu este cunoscut. Acid zoledronic Rompharm nu trebuie utilizat în timpul sarcinii. Femeilor cu potențial fertil trebuie să li se recomande să evite să rămână gravide.

Alăptarea

Nu se știe dacă acidul zoledronic se excretă în laptele matern la om. Acid zoledronic Rompharm este contraindicat la femeile care alăptează (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

Acidul zoledronic a fost evaluat la șobolani pentru posibile reacții adverse asupra fertilității părinților și generației F1. Acest lucru a dus la efecte farmacologice exagerate, considerate a fi legate de inhibarea metabolizării calciului la nivel osos, care au avut ca rezultat hipocalcemie peripartum, un efect al clasei bifosfonaților, distocie și întreruperea prematură a studiului. Astfel, aceste rezultate au împiedicat stabilirea unui efect clar al acidului zoledronic asupra fertilității la om.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Reacțiile adverse, cum sunt amețeala și somnolența, pot avea o influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, prin urmare, în cazul administrării Acid zoledronic Rompharm, trebuie luate măsuri de precauție pentru conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În decurs de trei zile de la administrarea acid zoledronic, a fost raportată frecvent o reacție de fază acută, cu simptome incluzând durere osoasă, febră, oboseală, artralgie, mialgie, redoare articulară și artrită cu tumefacție articulară ulterioară; aceste simptome dispar, de obicei, în câteva zile (vezi descrierea reacțiilor adverse selectate).

Riscurile majore identificate a fi asociate administrării Acid zoledronic Rompharm în indicațiile aprobate sunt următoarele: insuficiență renală, osteonecroză de maxilar, reacție de fază acută, hipocalcemie, fibrilație atrială, anafilaxie, boală pulmonară interstițială. Frecvențele fiecăruia dintre aceste riscuri identificate sunt indicate în Tabelul 1.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Următoarele reacții adverse, enumerate în Tabelul 1, au fost în raportate în studiile clinice și în raportările de după punerea pe piață, în special după tratamentul cronic cu 4 mg acid zoledronic:

Reacțiile adverse sunt prezentate mai jos conform bazei de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe și în funcție de categoriile de frecvențe, după cum urmează: Foarte frecvente ($\geq 1/10$), Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), Mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$ și $< 1/100$), Rare ($\geq 1/10\,000$ și $< 1/1\,000$), Foarte rare ($< 1/10\,000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 1. Reacțiile adverse raportate în studiile clinice și în raportările de după punerea pe piață, în special după tratamentul cronic cu 4 mg acid zoledronic

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacția adversă
Tulburări hematologice și limfatice	Frecvente	Anemie
	Mai puțin frecvente	Trombocitopenie, leucopenie
	Rare	Pancitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	Reacție de hipersensibilitate
	Rare	Angioedem
Tulburări psihice	Mai puțin frecvente	Anxietate, tulburări de somn
	Rare	Stare de confuzie
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Cefalee
	Mai puțin frecvente	Amețeală, parestezie, disgeuzie, hipoestezie, hiperestezie, tremor, somnolență
	Foarte rare	Convulsii, hipoestezie și tetanie (secundare hipocalcemiei)
Tulburări oculare	Frecvente	Conjunctivită
	Mai puțin frecvente	Vedere încețoșată, sclerită și inflamație la nivelul orbitelor
	Rare	Uveită
	Foarte rare	Episclerită
Tulburări cardiace	Mai puțin frecvente	Hipertensiune arterială, hipotensiune arterială, fibrilație atrială, hipotensiune arterială care duce la sincopă sau colaps circulator
	Rare	Bradicardie, aritmii (secundară hipocalcemiei)
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Mai puțin frecvente	Dispnee, tuse, bronhospasm
	Rare	Boală pulmonară interstițială
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Greață, vărsături, apetit alimentar redus
	Mai puțin frecvente	Diaree, constipație, durere abdominală, dispepsie, stomatită, xerostomie

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacția adversă
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente	Prurit, erupție cutanată (include erupție cutanată eritematoasă și maculară), hiperhidroză
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Frecvente	Durere osoasă, mialgie, artralgie, durere generalizată
	Mai puțin frecvente	Spasme musculare, osteonecroză de maxilar
	Foarte rare	Osteonecroză de canal auditiv extern (reacții adverse specifice clasei bifosfonaților) și osteonecroză la nivelul altor părți anatomice, inclusiv femur și șold
Tulburări renale și ale căilor urinare	Frecvente	Insuficiență renală
	Mai puțin frecvente	Leziune renală acută, hematurie, proteinurie
	Rare	Sindrom Fanconi dobândit
	Cu frecvență necunoscută	Nefrită tubulointerstițială
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Febră, sindrom asemănător gripei (include oboseală, rigiditate, stare generală de rău și eritem facial tranzitoriu)
	Mai puțin frecvente	Astenie, edem periferic, reacții la locul de injectare (incluzând durere, iritație, edem, indurație), durere toracică, creștere în greutate, reacție anafilactică/șoc, urticarie
	Rare	Artrită și edemație a articulațiilor ca simptom al reacției de fază acută
Investigații diagnostice	Foarte frecvente	Hipofosfatemie
	Frecvente	Creșterea creatininei și ureei sanguine, hipocalcemie
	Mai puțin frecvente	Hipomagneziemie, hipopotasemie
	Rare	Hiperpotasemie, hipernatremie

Descrierea anumitor reacții adverse

Insuficiență renală

Acidul zoledronic a fost asociat cu raportări de disfuncție renală. Într-o analiză globală a datelor de siguranță provenite din studii de evaluare a acidului zoledronic pentru prevenirea evenimentelor aferente sistemului osos la pacienți cu neoplazii în stadiu avansat care implică sistemul osos, frecvența reacțiilor adverse de insuficiență renală, suspectate a fi asociate cu administrarea acidului zoledronic (reacții adverse) a fost după cum urmează: mielom multiplu (3,2%), neoplasm de prostată (3,1%), neoplasm mamar (4,3%), tumori pulmonare și alte tumori solide (3,2%). Factorii care pot crește potențialul deteriorării funcției renale includ deshidratare, insuficiență renală preexistentă, administrări repetate de acid zoledronic sau alți bifosfonați, precum și utilizarea concomitentă a medicamentelor cu potențial nefrototoxic sau utilizarea unui interval de perfuzare mai scurt decât cel recomandat în prezent. Deteriorarea renală, progresia până la insuficiență renală și necesitatea instituirii procedurii de dializă au fost raportate la pacienți după administrarea dozei inițiale sau a dozei unice de acid zoledronic 4 mg (vezi pct. 4.4).

Osteonecroză de maxilar

Cazuri de osteonecroză de maxilar au fost raportate, în special la pacienții cu neoplasm tratați cu medicamente care inhibă resorbția osoasă, cum este acidul zoledronic (vezi pct. 4.4). Multor dintre acești pacienți li s-au administrat chimioterapie și corticosteroizi. Aceștia au prezentat semne de infecție locală, inclusiv osteomielită. Majoritatea raportărilor se referă la pacienții cu neoplasm după extracții dentare sau alte tipuri de chirurgie dentară.

Fibrilație atrială

În cadrul unui studiu randomizat, dublu orb, controlat, cu durata de 3 ani, care a evaluat eficacitatea și siguranța administrării dozei de acid zoledronic 5 mg o dată pe an comparativ cu placebo în tratamentul osteoporozei post-menopauză (OPM), incidența generală a fibrilației atriale a fost de 2,5% (96 din 3862) la pacienții cărora li s-a administrat acid zoledronic 5 mg și de 1,9% (75 din 3852) la pacienții cărora li s-a administrat placebo. Incidența reacțiilor adverse grave constând în fibrilație atrială a fost de 1,3% (51 din 3862) la pacienții cărora li s-a administrat acid zoledronic 5 mg și de 0,6% (22 din 3852) la pacienții cărora li s-a administrat placebo. Dezechilibrul observat în cadrul acestui studiu nu a fost observat în alte studii efectuate cu acid zoledronic, inclusiv cele efectuate cu doza de acid zoledronic 4 mg administrată la interval de 3-4 săptămâni la pacienți cu neoplasme. Mecanismul care stă la baza incidenței crescute a fibrilației atriale din acest studiu clinic unic nu este cunoscut.

Reacție de fază acută

Această reacție adversă la medicament constă într-o multitudine de simptome care includ febră, mialgie, cefalee, dureri la nivelul extremităților, greață, vărsături, diaree, artralgie și artrită cu edemație ulterioară a articulațiilor. Debutul are loc la ≤ 3 zile după perfuzarea acidului zoledronic, iar reacția este descrisă și folosind termenii de simptome „asemănătoare gripei” sau „post-doză”.

Fracturi femurale atipice

În timpul experienței de după punerea pe piață, au fost raportate următoarele reacții adverse (frecvență rară): fracturi subtrohanteriene și fracturi de diafiză femurală atipice (reacții adverse specifice clasei bifosfonaților).

Reacții adverse asociate hipocalcemiei

Hipocalcemia reprezintă un risc identificat important asociat cu administrarea acidului zoledronic în indicațiile aprobate. Pe baza evaluării atât a studiului clinic, cât și a cazurilor raportate după punerea pe piață, există suficiente dovezi care să susțină asocierea dintre tratamentul cu acid zoledronic, evenimentul raportat, hipocalcemia, și apariția secundară a aritmiei cardiace. Mai mult, există dovezi ale unei asocieri între hipocalcemie și evenimentele neurologice secundare raportate la aceste cazuri, inclusiv convulsii, hipoestezie și tetanie (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro.

4.9 Supradozaj

Experiența clinică privind intoxicația acută cu acid zoledronic este limitată. S-a raportat administrarea accidentală a unor doze de acid zoledronic de până la 48 mg. Pacienții cărora li s-au administrat doze mai mari decât cele recomandate (vezi pct. 4.2) trebuie supravegheați cu atenție, deoarece s-au observat disfuncție renală (inclusiv insuficiență renală) și modificări ale valorilor concentrațiilor plasmatiche ale electroliților (care includ calciu, fosfor și magneziu). Dacă apare hipocalcemie, trebuie administrat gluconat de calciu în perfuzie intravenoasă, așa cum este indicat clinic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente pentru tratamentul afecțiunilor osoase, bifosfonați, codul ATC: M05BA08

Acidul zoledronic aparține clasei bifosfonaților și are acțiune predominantă la nivel osos. Acidul zoledronic este un inhibitor al resorbției osteoclastice osoase.

Acțiunea selectivă a bifosfonaților la nivelul osului se bazează pe înalta lor afinitate pentru osul mineralizat, dar mecanismul molecular precis care duce la inhibarea activității osteoclastice nu este încă elucidat. În studiile pe termen lung efectuate la animale, acidul zoledronic inhibă resorbția osoasă, fără efecte defavorabile asupra formării, mineralizării sau proprietăților mecanice ale osului.

În plus față de acțiunea puternică de inhibare a resorbției osoase, acidul zoledronic posedă, de asemenea, mai multe proprietăți antitumorale, care pot contribui la eficacitatea sa globală în tratamentul metastazelor osoase. Următoarele proprietăți au fost demonstrate în studiile preclinice:

- *In vivo*: inhibare a resorbției osteoclastice osoase, care modifică microstructura măduvei osoase, făcând-o mai puțin permisivă la creșterea celulei tumorale, acțiune antiangiogenă și acțiune analgezică.
- *In vitro*: inhibare a proliferării osteoblastice, acțiune citostatică directă și pro-apoptotică asupra celulelor tumorale, efect citostatic sinergic cu alte medicamente antitumorale, acțiune antiadezivă/anti-invazivă.

Rezultatele studiilor clinice în prevenirea manifestărilor osoase la pacienți cu tumori maligne în stadiu avansat, cu implicare osoasă

Primul studiu randomizat, dublu-orb, placebo-controlat a comparat doza de acid zoledronic 4 mg cu placebo în prevenirea manifestărilor osoase (MO) la pacienții cu neoplasm de prostată. Doza de acid zoledronic 4 mg a redus semnificativ procentul pacienților care au prezentat cel puțin o modificare osoasă (MO), a întârziat timpul median până la apariția primei MO cu > 5 luni și a redus incidența anuală a evenimentelor per pacient – procentul morbidității scheletice. Analiza evenimentelor multiple a indicat o reducere a riscului de dezvoltare a MO cu 36% în grupul de tratament cu acid zoledronic comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo. Pacienții cărora li s-a administrat acid zoledronic au raportat creșteri mai mici ale durerii decât cei care cărora li s-a administrat placebo, iar diferențele au devenit semnificative în lunile 3, 9, 21 și 24. Puțini pacienți tratați cu acid zoledronic au prezentat fracturi patologice. Efectele tratamentului au fost mai puțin pronunțate la pacienții cu leziuni blastice. Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în Tabelul 2.

În al doilea studiu care a inclus pacienți cu tumori solide altele decât neoplasm mamar sau neoplasm de prostată, doza de acid zoledronic 4 mg a redus semnificativ procentul pacienților cu o MO, a întârziat timpul median până la apariția primei MO cu > 2 luni și a redus rata de morbiditate scheletică. Analiza evenimentelor multiple a indicat o reducere a riscului de dezvoltare a MO cu 30,7% în grupul de tratament cu acid zoledronic 4 mg comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo. Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în Tabelul 3.

Tabelul 2 Rezultate privind eficacitatea (pacienți cu neoplasm de prostată cărora li se administrează terapie hormonală)

	<u>Orice MO (+HIT)</u>		<u>Fracturi*</u>		<u>Radioterapie osoasă</u>	
	acid zoledronic 4 mg	Placebo	acid zoledronic 4 mg	Placebo	acid zoledronic 4 mg	Placebo
N	214	208	214	208	214	208
Procentul pacienților cu MO (%)	38	49	17	25	26	33
Valoarea p	0,028		0,052		0,119	
Timpul median până la MO (zile)	488	321	NA	NA	NA	640
Valoarea p	0,009		0,020		0,055	
Procentul morbidității scheletice	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89

	<u>Orice MO (+HIT)</u>		<u>Fracturi*</u>		<u>Radioterapie osoasă</u>	
	acid zoledronic 4 mg	Placebo	acid zoledronic 4 mg	Placebo	acid zoledronic 4 mg	Placebo
Valoarea p	0,005		0,023		0,060	
Reducerea riscului de evenimente multiple** (%)	36	-	NApl	NApl	NApl	NApl
Valoarea p	0,002		NApl		NApl	

* Include fracturi vertebrale și non-vertebrale

** Reprezintă toate manifestările osoase, numărul total, precum și timpul până la fiecare manifestare osoasă din timpul studiului

NA Neatins

NApl Neaplicabil

Tabelul 3 Rezultate privind eficacitatea (tumori solide altele decât neoplasm mamar sau neoplasm de prostată)

	<u>Orice MO (+HIT)</u>		<u>Fracturi*</u>		<u>Radioterapie osoasă</u>	
	acid zoledronic 4 mg	Placebo	acid zoledronic 4 mg	Placebo	acid zoledronic 4 mg	Placebo
N	257	250	257	250	257	250
Procentul pacienților cu MO (%)	39	48	16	22	29	34
Valoarea p	0,039		0,064		0,173	
Timpul median până la MO (zile)	236	155	NA	NA	424	307
Valoarea p	0,009		0,020		0,079	
Procentul morbidității scheletice	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
Valoarea p	0,012		0,066		0,099	
Reducerea riscului de evenimente multiple** (%)	30,7	-	NApl	NApl	NApl	NApl
Valoarea p	0,003		NApl		NApl	

* Include fracturi vertebrale și non-vertebrale

** Reprezintă toate manifestările osoase, numărul total, precum și timpul până la fiecare manifestare osoasă din timpul studiului

NA Neatins

NApl Neaplicabil

Într-un studiu de fază III, randomizat, dublu-orb, la pacienții cu mielom multiplu sau neoplasm mamar cu cel puțin o leziune osoasă au fost comparate doza de acid zoledronic 4 mg cu doza de pamidronat 90 mg administrate la interval de 3 până la 4 săptămâni. Rezultatele au demonstrat că doza de acid zoledronic 4 mg a prezentat o eficacitate comparabilă cu doza de pamidronat 90 mg în prevenirea MO. Analiza evenimentelor multiple a evidențiat reducerea semnificativă a riscului, cu 16%, la pacienții tratați cu acid zoledronic 4 mg, comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat pamidronat. Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în Tabelul 4.

Tabelul 4 Rezultatele privind eficacitatea (pacienți cu neoplasm mamar și mielom multiplu)

	<u>Orice MO (+HIT)</u>	<u>Fracturi*</u>	<u>Radioterapie osoasă</u>
--	------------------------	------------------	----------------------------

	acid zoledronic 4 mg	Pamidronat 90 mg	acid zoledronic 4 mg	Pamidronat 90 mg	acid zoledronic 4 mg	Pamidronat 90 mg
N	561	555	561	555	561	555
Procentul pacienților MO (%)	cu 48	52	37	39	19	24
Valoarea p	0,198		0,653		0,037	
Timpul median până la MO (zile)	376	356	NA	714	NA	NA
Valoarea p	0,151		0,672		0,026	
Procentul morbidității scheletice	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
Valoarea p	0,084		0,614		0,015	
Reducerea riscului evenimente multiple** (%)	de 16	-	NApl	NApl	NApl	NApl
Valoarea p	0,030		NApl		NApl	

* Include fracturi vertebrale și non-vertebrale

** Reprezintă toate manifestările osoase, numărul total, precum și timpul până la fiecare manifestare osoasă din timpul studiului

NR Neatins

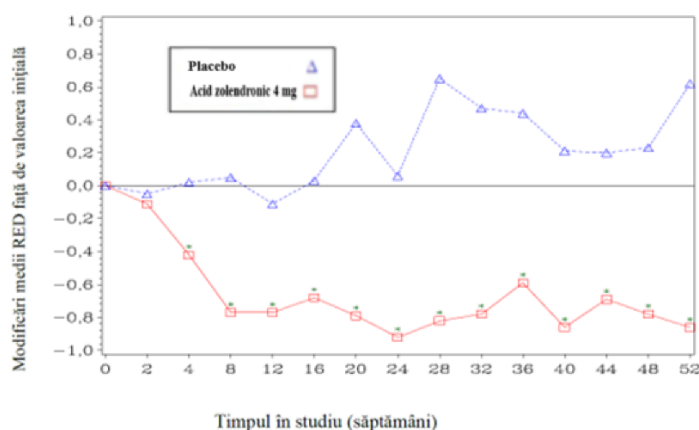
NApl Neaplicabil

De asemenea, doza de acid zoledronic 4 mg a fost investigată într-un studiu dublu orb, randomizat, placebo controlat, la 228 pacienți diagnosticați cu metastaze osoase, induse de neoplasmul mamar, pentru a evalua efectul avut de acidul zoledronic asupra procentului manifestărilor osoase (MO), calculat ca numărul total de evenimente MO (excluzând hipercalcemia și modificat pentru fracturi anterioare), împărțit la perioada totală de risc. Pacienților li s-a administrat doza de acid zoledronic 4 mg sau placebo la interval de patru săptămâni, timp de un an. Pacienții au fost distribuiți uniform în grupurile de tratament cu acid zoledronic și administrare de placebo.

Procentul MO (evenimente/persoană an) a fost de 0,628 în grupul de tratament cu acid zoledronic și de 1,096 în grupul la care s-a administrat placebo. Procentul pacienților cu cel puțin o MO (excluzând calcemia) a fost de 29,8% în grupul tratat cu acid zoledronic, comparativ cu 49,6% în grupul la care sa administrat placebo ($p=0,003$). Timpul median până la apariția primei MO nu a fost atins la sfârșitul studiului pentru grupul tratat cu acid zoledronic și a fost semnificativ prelungit comparativ cu placebo ($p=0,007$). Într-o analiză a evenimentelor multiple, doza de acid zoledronic 4 mg a redus riscul MO cu 41% (rată de risc=0,59, $p=0,019$), comparativ cu placebo.

În grupul tratat cu acid zoledronic s-a observat o îmbunătățire semnificativă statistic a scorurilor durerii (utilizând Registrul de Evidență a Durerii, RED) comparativ cu placebo, la 4 săptămâni și la fiecare moment ulterior de evaluare din timpul studiului (Figura 1). Pe toată perioada de evaluare, în grupul tratat cu acid zoledronic, scorul durerii a fost sub valoarea inițială și reducerea durerii a fost însoțită de o tendință de scădere a scorului utilizării analgezicelor.

Figura 1 **Modificările medii ale scorurilor RED față de valoarea inițială. Diferențele semnificative statistic dintre tratamentele comparate (acid zoledronic 4 mg comparativ cu placebo) sunt marcate (* $p<0,05$)**



Studiul CZOL446EUS122/SWOG

Obiectivul principal al acestui studiu de observație a fost estimarea incidenței cumulate a osteonecrozei de maxilar (OM) la 3 ani, la pacienții cu neoplazie, cu metastaze osoase, cărora le-a fost administrat acid zoledronic. În scopul optimei reprezentări a serviciilor de sănătate asigurate atât de mediul academic cât și de cel comunitar, în funcție de indicațiile clinice, s-a administrat un alt tratament oncologic, terapia de inhibare a activității osteoclastelor și intervenție stomatologică. A fost recomandată o examinare dentară inițială, fără ca aceasta să fie obligatorie.

În rândul celor 3491 pacienți evaluabili, au fost confirmate 87 cazuri de diagnostic OM. Incidența generală cumulată estimată a OM confirmată, la 3 ani, a fost de 2,8% (Î 95%: 2,3-3,5%). Incidențele au fost 0,8% în anul 1 și 2,0% în anul 2. Incidențele OM confirmată la 3 ani au fost cele mai ridicate la pacienții cu mielom (4,3%) și cele mai reduse la pacienții cu cancer mamar (2,4%). Cazurile de OM confirmată au fost statistic semnificativ mai multe la pacienții cu mielom multiplu ($p=0,03$) decât la celelalte cazuri de cancer combinate.

Rezultatele studiului clinic în tratamentul HIT

Studiile clinice în hipercalemie indusă de tumori (HIT) au demonstrat că efectul acidului zoledronic este caracterizat prin scăderea calcemiei și calciuriei. În studii de doză de fază I, la pacienți cu hipercalemie indusă de tumori (HIT) ușoară până la moderată, dozele eficiente testate au avut valori în intervalul cuprins între 1,2-2,5 mg.

Pentru a evalua efectele acidului zoledronic comparativ cu doza de pamidronat 90 mg, rezultatele a două studii pivot multicentrice efectuate la pacienți cu HIT au fost combinate într-o analiză planificată anterior. A existat o normalizare mai rapidă a calcemiei corectate în funcție de albuminemie în Ziua 4 pentru doza de acid zoledronic 8 mg și în Ziua 7 pentru dozele de acid zoledronic de 4 mg și 8 mg. Au fost observate următoarele procente de răspuns:

Table 5 Proportion of complete responders by day in the combined TIH studies

	Ziua 4	Ziua 7	Ziua 10
Acid zoledronic 4 mg (N = 86)	45,3% (p = 0,104)	8,6% (p = 0,005)*	88,4% (p = 0,002)*
Acid zoledronic 8 mg (N = 90)	55,6% (p = 0,21)*	83,3% (p = 0,010)*	86,7% (p = 0,015)*
Pamidronat 90 mg (N = 99)	33,3%	63,6%	69,7%
*Valorile p în comparație cu pamidronat.			

Timpul median până la normalizarea calcemiei a fost de 4 zile. Timpul median până la recădere (creșterea din nou a calcemiei corectată în funcție de albuminemie $\geq 2,9$ mmol/l) a fost de 30 până la 40 zile pentru pacienții tratați cu acid zoledronic, comparativ cu 17 zile pentru cei tratați cu pamidronat

90 mg (valori p: 0,001 pentru doza de acid zoledronic 4 mg și 0,007 pentru doza de acid zoledronic 8 mg). Nu au existat diferențe semnificative statistic între cele două doze de acid zoledronic.

În studiile clinice, la 69 de pacienți care au prezentat recădere sau nu au răspuns la tratamentul inițial (acid zoledronic 4 mg, 8 mg sau pamidronat 90 mg) s-a reluat tratamentul cu doza de acid zoledronic 8 mg. Procentul de răspuns la acești pacienți a fost de aproximativ 52%. Deoarece la acești pacienți tratamentul a fost reluat doar la doza de acid zoledronic 8 mg, nu sunt disponibile date care să permită comparația cu doza de acid zoledronic 4 mg.

În studiile clinice efectuate la pacienți cu hipercalemie indusă de tumori (HIT), profilul general de siguranță pentru toate cele trei grupuri de tratament (acid zoledronic 4 și 8 mg și pamidronat 90 mg) a fost similar în ceea ce privește tipul și gravitatea.

Copii și adolescenți

Rezultatele studiilor clinice în tratamentul osteogenesis imperfecta severe la pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani

Efectele acidului zoledronic administrat intravenos în tratamentul pacienților copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani) cu osteogenesis imperfecta severă (tipurile I, III și IV) au fost comparate cu administrarea intravenoasă de pamidronat în cadrul unui studiu internațional, multicentric, randomizat, deschis, care a inclus 74 și 76 de pacienți în fiecare grup terapeutic. Perioada de tratament din cadrul studiului a fost de 12 luni, precedată de o perioadă de monitorizare de 4-9 săptămâni, timp în care au fost administrate suplimente care conțin vitamina D și calciu elementar timp de cel puțin 2 săptămâni. În cadrul programului clinic, pacienților cu vârsta de 1 an până la < 3 ani li s-a administrat doza de acid zoledronic 0,025 mg/kg (până la o doză unică maximă de 0,35 mg) la interval de 3 luni, iar pacienților cu vârsta de la 3 la 17 ani li s-a administrat doza de acid zoledronic 0,05 mg/kg (până la o doză unică maximă de 0,83 mg) la interval de 3 luni. A fost efectuat un studiu extins, pentru a cerceta siguranța generală și renală pe termen lung a acidului zoledronic administrat o dată sau de două ori pe an, pe o perioadă extinsă de tratament de 12 luni, la copii și adolescenți care au terminat un an de tratament fie cu acid zoledronic, fie cu pamidronat, în cadrul studiului principal.

Criteriul final principal al studiului a fost modificarea procentuală față de valoarea inițială a densității minerale osoase (DMO) în zona lombară, după 12 luni de tratament. Efectele estimate ale tratamentului asupra DMO au fost similare, dar conceptul studiului nu a fost suficient de robust pentru a stabili non-inferioaritatea eficacității acidului zoledronic. În special, nu există dovezi clare ale eficacității privind incidența fracturilor sau privind durerea. Au fost raportate evenimente adverse constând în fracturi ale oaselor lungi ale membrelor inferioare la aproximativ 24% (femur) și 14% (tibia) dintre pacienții tratați cu acid zoledronic față de 12% și 5% dintre pacienții tratați cu pamidronat, diagnosticați cu osteogenesis imperfecta severă, indiferent de tipul bolii și cauzalitate dar, totuși, incidența generală a fracturilor a fost comparabilă la pacienții tratați cu acid zoledronic și cei tratați cu pamidronat: 43% (32/74) față de 41% (31/76). Interpretarea riscului de fracturi este dificilă din cauza faptului că fracturile sunt evenimente frecvente la pacienții cu osteogenesis imperfecta severă, ca parte a evoluției bolii.

Tipurile de reacții adverse observate la această grupă de pacienți au fost similare celor observate anterior la pacienți adulți cu tumori maligne în stadiu avansat care implică sistemul osos (vezi pct. 4.8). Reacțiile adverse enumerate conform bazei de date MedDRA pe aparate, sisteme li organe și în funcție de categoriile de frecvență sunt prezentate în tabelul 6, după cum urmează: Foarte frecvente ($\geq 1/10$), Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), Mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), Rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$), Foarte rare ($< 1/10\ 000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Table 6 **Reacțiile adverse observate la copii și adolescenți cu osteogenesis imperfecta severă¹**

Clasificarea pe sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Cefalee

Tulburări cardiace	Frecvente	Tahicardie
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Frecvente	Rinofaringită
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Vărsături, greață
	Frecvente	Durere abdominală
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Frecvente	Durere la nivelul extremităților, artralgie, durere musculo-scheletală
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Febră, oboseală
	Frecvente	Reacție de fază acută, durere
Investigații diagnostice	Foarte frecvente	Hipocalcemie
	Frecvente	Hipofosfatemie

¹ Reacțiile adverse care au apărut cu frecvențe < 5% au fost evaluate medical și s-a arătat că aceste cazuri sunt conforme cu profilul de siguranță determinat pentru acidul zoledronic (vezi pct. 4.8)

La pacienții copii și adolescenți cu osteogenesis imperfecta severă, administrarea de acid zoledronic pare a fi asociată cu riscuri mai pronunțate de reacție de fază acută, hipocalcemie și tahicardie inexplicabilă, în comparație cu administrarea de pamidronat, dar această diferență s-a redus după perfuziile ulterioare

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu acid zoledronic la toate subgrupele de copii și adolescenți în hipercalemie induse de tumori și prevenirea manifestărilor osoase la pacienți cu tumori maligne în stadiu avansat, cu implicare osoasă (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Administrarea în perfuzie cu durata de 5 și 15 minute a dozelor de acid zoledronic de 2, 4, 8 și 16 mg, ca doză unică sau doze repetate, la 64 pacienți, a furnizat următoarele date farmacocinetice, care s-au dovedit a fi independente de doză.

După inițierea perfuziei cu acid zoledronic, concentrațiile plasmatice ale acidului zoledronic cresc rapid, atingând concentrația plasmatică maximă la sfârșitul perioadei de perfuzare, urmată de o scădere rapidă până la < 10% din valoarea concentrației plasmatice maxime după 4 ore și < 1% din valoarea concentrației plasmatice maxime după 24 ore, cu o perioadă ulterioară prelungită, de concentrații plasmatice foarte mici, care nu depășesc 0,1% din valoarea concentrațiilor plasmatice maxime înainte de administrarea celei de a doua perfuzii cu acid zoledronic din Ziua 28.

Acidul zoledronic administrat intravenos se elimină printr-un proces trifazic: o eliminare rapidă bifazică din circulația sistemică, cu timpi de înjumătățire plasmatică $t_{1/2\alpha}$ de 0,24 ore și $t_{1/2\beta}$ de 1,87 ore, urmată de o fază de eliminare lungă, cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare $t_{1/2\gamma}$ de 146 ore. După administrarea de doze repetate de acid zoledronic, la intervale de 28 zile, nu a existat o acumulare a acidului zoledronic în plasmă. Acidul zoledronic nu este metabolizat și se excretă nemetabolizat pe cale renală. În timpul primelor 24 ore, $39 \pm 16\%$ din doza administrată se regăsește în urină, în timp ce cantitatea rămasă este legată în principal la nivelul țesutului osos. De la nivelul țesutului osos, această cantitate este eliberată foarte lent înapoi în circulația sistemică și este eliminată pe cale renală. Clearance-ul corporal total este de $5,04 \pm 2,5$ l/oră, este independent de doză și nu este influențat de sex, vârstă, rasă și greutate. Creșterea duratei de perfuzare de la 5 la 15 minute determină o scădere cu 30% a concentrației plasmatice a acidului zoledronic la sfârșitul perfuziei, dar nu are efect asupra ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp.

Variabilitatea individuală a parametrilor farmacocinetici ai acidului zoledronic a fost mare, așa cum s-a observat și pentru alți bifosfonați.

Nu sunt disponibile date privind farmacocinetica acidului zoledronic la pacienții cu hipercalcemie sau cu insuficiență hepatică. *In vitro*, acidul zoledronic nu inhibă enzimele citocromului P450 uman, nu prezintă procese de biotransformare și, în studiile la animale, < 3% din doza administrată a fost regăsită în materiile fecale, sugerând rolul nerelevant al funcției hepatice în farmacocinetica acidului zoledronic. Clearance-ul renal al acidului zoledronic a fost corelat cu clearance-ul creatininei, clearance-ul renal reprezentând $75 \pm 33\%$ din clearance-ul creatininei, cu o medie de 84 ± 29 ml/min (între 22 și 143 ml/min) la cei 64 pacienți cu neoplasm înrolați în studiu. Analiza populațională a demonstrat că pentru un pacient cu clearance-ul creatininei de 20 ml/min (insuficiență renală severă) sau de 50 ml/min (insuficiență renală moderată), clearance-ul corespunzător anticipat al acidului zoledronic ar fi de 37% sau respectiv de 72%, din cel al unui pacient cu clearance-ul creatininei de 84 ml/min. Pentru pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) sunt disponibile numai date farmacocinetice limitate.

În cadrul unui studiu *in vitro*, acidul zoledronic a prezentat o afinitate scăzută pentru celulele din sângele uman, cu un raport mediu al concentrației sânge-plasmă de 0,59 într-un interval al concentrației de 30 ng/ml până la 5000 ng/ml. Legarea de proteinele plasmatică este scăzută, cu fracția nelegată variind între 60% la administrarea a 2 ng/ml până la 77% la administrarea a 2000 ng/ml de acid zoledronic.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Datele farmacocinetice limitate la copii și adolescenți cu osteogenesis imperfecta severă sugerează faptul că farmacocinetica acidului zoledronic la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 și 17 este similară cu cea observată la adulții cărora li s-au administrat doze echivalente, exprimate în mg/kg. Vârsta, masa corporală, sexul și clearance-ul creatininei par să nu aibă niciun efect asupra expunerii sistemice la acid zoledronic.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate acută

Cea mai mare doză unică non-letală administrată intravenos a fost de 10 mg/kg la șoarece și de 0,6 mg/kg la șobolan.

Toxicitate subcronică și cronică

Acidul zoledronic a fost bine tolerat atunci când a fost administrat subcutanat la șobolan și intravenos la câine, în doze de până la 0,02 mg/kg pe zi, timp de 4 săptămâni. De asemenea, administrarea subcutanată la șobolan a dozei de 0,001 mg/kg și zi și administrarea intravenoasă la câine a dozei de 0,005 mg/kg, la intervale de 2-3 zile, timp de până la 52 săptămâni, au fost bine tolerate.

Cel mai frecvent rezultat observat în studiile cu doze repetate a fost reprezentat de creșterea spongioasei primare în metafizele oaselor lungi la animalele aflate în perioada de creștere, la aproape toate dozele administrate, rezultat ce reflectă activitatea farmacologică antiresorbtivă a substanței active.

În studiile efectuate la animale, pe termen lung, cu doze repetate, administrate parenteral, limitele de siguranță privind efectele renale au fost reduse, dar concentrațiile la care nu apar evenimente adverse (NOAEL) cumulative, în studiile cu doză unică (1,6 mg/kg) și în studiile cu doze repetate, cu durata de până la o lună (0,06 - 0,6 mg/kg/zi), nu au indicat efecte renale la doze echivalente cu sau care depășesc cea mai mare doză terapeutică preconizată la om. Administrarea repetată pe termen lung de doze care se apropie de cea mai mare doză terapeutică de acid zoledronic preconizată la om a produs efecte toxice în alte organe, incluzând tractul gastro-intestinal, ficatul, splina și plămânii, precum și la locul injectării intravenoase.

Toxicitate asupra funcției de reproducere

Acidul zoledronic s-a dovedit teratogen la șobolan la doze $\geq 0,2$ mg/kg administrate subcutanat. Deși la iepure nu a apărut niciun efect teratogen sau fetotoxic, s-a observat toxicitate maternă. Distocia a fost observată la cea mai mică doză (0,01 mg/kg greutate corporală) testată la șobolan.

Potențial mutagen și carcinogen

Acidul zoledronic nu a fost mutagen în testele de mutagenitate efectuate, iar studiile de carcinogenitate nu au evidențiat potențial carcinogen.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol (E421)

Citrat de sodiu

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Pentru a evita posibile incompatibilități, Acid zoledronic Rompharm concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie diluată cu soluție de clorură de sodiu 0,9% m/v sau soluție de glucoză 5% m/v.

Acest medicament nu trebuie amestecat cu soluții perfuzabile care conțin calciu sau alte soluții perfuzabile care conțin cationi bivalenți, cum este soluția Ringer lactat, ci trebuie administrat intravenos, singur, printr-o linie de perfuzare separată.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

Stabilitatea chimică și fizică a soluției în timpul utilizării a fost demonstrată pentru 24 ore, la temperaturi cuprinse între 2°C - 8°C în soluții sterile de ser fiziologic 0,9% sau soluții sterile de glucoză 5%.

Din punct de vedere microbiologic, soluția diluată pentru perfuzare trebuie utilizată imediat. Dacă nu este utilizată imediat, timpii de păstrare și condițiile până la utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 24 ore la 2°C - 8°C. Soluția păstrată la frigider trebuie adusă apoi la temperatura camerei înainte de administrare.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

5 ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă ambalat în flacon din sticlă incoloră, de tip I, închis cu un dop din cauciuc bromobutilic și sigilat cu capsă din aluminiu și un disc din plastic de culoare albă.

Mărimi de ambalaj:

- cutie de carton cu 1 flacon și un prospect ;
- cutie de carton cu 5 flacoane și un prospect (suport din PVC sau PVC/PET/PE cu 5 flacoane);
- cutie de carton cu 10 flacoane și un prospect (2 suporturi din PVC sau PVC/PET/PE a câte 5 flacoane fiecare).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Înainte de administrare, 5,0 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă dintr-un flacon sau volumul de concentrat pentru soluție perfuzabilă extras după cum este necesar trebuie apoi diluat cu 100 ml de soluție perfuzabilă care nu conține calciu (soluție de clorură de sodiu 0,9% m/v sau soluție de glucoză 5% m/v).

Informații suplimentare privind manipularea Acid zoledronic Rompharm, inclusiv instrucțiuni privind prepararea dozelor reduse, sunt furnizate la pct. 4.2.

Trebuie respectate tehnicile aseptice în timpul pregătirii perfuziei.
Numai pentru o singură utilizare.

Trebuie utilizată numai soluția limpede, care nu prezintă particule sau modificări de culoare.

Profesioniștilor din domeniul sănătății li se recomandă să nu elimine soluția de Acid zoledronic Rompharm neutilizată pe calea apei menajere.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Rompharm Company S.R.L.
Str. Eroilor, nr.1A, Otopeni 075100, Jud. Ilfov
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16315/2025/01-05

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Octombrie 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2025