

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1 DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

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

### 2 COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon cu 5 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă conține acid zoledronic 4 mg, corespunzător la acid zoledronic monohidrat 4,264 mg.

Un ml concentrat conține acid zoledronic 0,8 mg (sub formă de acid zoledronic monohidrat).

Excipient cu efect cunoscut:

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per flacon (5 ml).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3 FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă

Soluție limpede și incoloră

pH-ul medicamentului nediluat: 6,0-6,6

### 4 DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

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

Tratamentul pacienților adulți cu hipercalcemie indusă de tumori (HIT).

#### 4.2 Doze și mod de administrare

Acid zoledronic Genthon trebuie prescris și utilizat numai de către medici cu experiență în administrarea intravenoasă a bifosfonaților. Pacienților tratați cu Acid zoledronic Genthon trebuie să li se furnizeze prospectul 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 țină cont de faptul că debutul efectului tratamentului apare 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 de o singură doză de 4 mg acid zoledronic.

#### *Insuficiență renală*

##### *HIT:*

Terapia cu Acid zoledronic Genthon la pacienții cu HIT și insuficiență renală severă trebuie luată în considerare numai după evaluarea riscurilor și beneficiilor tratamentului. Pacienții cu creatininemia  $> 400$   $\mu\text{mol/l}$  sau  $> 4,5$  mg/dl au fost excluși din studiile clinice. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu HIT a căror creatininemie este  $< 400$   $\mu\text{mol/l}$  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 Genthon la pacienții cu mielom multiplu sau leziuni osoase metastatice provenind din tumori solide, trebuie determinate creatininemia și clearance-ul creatininei ( $\text{Cl}_{\text{cr}}$ ).  $\text{Cl}_{\text{cr}}$  este calculat pe baza creatininemiei, utilizând formula Cockcroft-Gault. Acid zoledronic Genthon nu este recomandat pacienților care prezintă insuficiență renală severă înaintea inițierii tratamentului, care pentru această grupă de pacienți este definită prin  $\text{Cl}_{\text{cr}} < 30$  ml/min. În studiile clinice efectuate cu acid zoledronic, pacienții cu creatininemia  $> 265$   $\mu\text{mol/l}$  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  $\text{Cl}_{\text{cr}} 30-60$  ml/min, este recomandată următoarea doză de Acid zoledronic Genthon (vezi, de asemenea, pct. 4.4):

Clearance-ul inițial al creatininei (ml/min)	Doza de Acid zoledronic Genthon 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) ( $Cl_{cr} = 75$  ml/min). Se anticipează că administrarea de doze reduse la pacienții cu insuficiență renală va determina aceeași ASC ca cea observată la pacienții cu clearance-ul creatininei de 75 ml/min.

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

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

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

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea acidului zoledronic la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani nu au fost stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la punctul 5.1, dar nu se poate face nicio recomandare privind doza.

#### Mod de administrare

Administrare intravenoasă.

Acid zoledronic Genthon 4 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă, diluat în 100 ml de solvent (vezi pct. 6.6), trebuie administrat sub forma unei perfuzii unice, într-un interval de minimum 15 minute. La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată, se recomandă doze reduse de Acid zoledronic Genthon (vezi pct. „Doze” de mai sus și pct. 4.4).

#### Instrucțiuni pentru prepararea dozelor reduse de Acid zoledronic Genthon

Se extrage un volum corespunzător din concentrat, conform necesarului, după cum urmează:

- 4,4 ml pentru o doză de 3,5 mg
- 4,1 ml pentru o doză de 3,3 mg
- 3,8 ml pentru o doză 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 de glucoză 5% m/v. Doza trebuie administrată într-o singură perfuzie intravenoasă, cu durata de cel puțin 15 minute.

Acid zoledronic Genthon concentrat nu trebuie amestecat cu soluții perfuzabile care conțin calciu sau alți cationi bivalenți, cum este soluția Ringer lactat și trebuie administrat sub formă de perfuzie intravenoasă unică, printr-o linie de perfuzare separată.

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

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă, la alți bifosonați 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 Genthon, 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 calcemia, fosfatemia și magneziemia, trebuie monitorizați atent după începerea tratamentului cu Acid zoledronic Genthon. Dacă apare hipocalcemie, hipofosfatemie sau hipomagneziemie, poate fi necesar tratamentul pe termen scurt cu suplimente. În general, pacienții cu hipercalcemie netratată prezintă un anumit grad de insuficiență renală, de aceea trebuie avută în vedere supravegherea atentă a funcției renale.

Pacienților cărora li se administrează Acid zoledronic Genthon 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 și semne ale unei deteriorări a funcției renale trebuie evaluați adecvat, având în vedere dacă beneficiul potențial la continuarea tratamentului cu Acid zoledronic Genthon depășește riscul potențial.

Decizia tratării pacienților cu metastaze osoase pentru prevenirea manifestărilor osoase trebuie să aibă în vedere faptul că instalarea efectului tratamentului apare la 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 nefrotice. 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 inițierii procedurii de dializă după administrarea dozei inițiale sau a unei singure doze de 4 mg acid zoledronic. Creșteri ale creatininemiei pot să apară la unii pacienți în cazul administrării repetate a dozelor recomandate de Acid zoledronic Genthon pentru prevenirea manifestărilor osoase, dar cu o frecvență mai redusă.

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

Din cauza potențialului impact 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 creatininemie  $\geq 400 \mu\text{mol/l}$  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, 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 Genthon 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 (OM)

Osteonecroza de maxilar (OM) a fost raportată mai puțin frecvent în studii clinice și după punerea pe piață la pacienții cărora li s-a administrat acid zoledronic.

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 avute în vedere următoarele când se evaluează riscul unui pacient de a dezvolta ONM:

- - Potența medicamentului care inhibă resorbția osoasă (risc mai mare în cazul substanțelor active extrem de potente), calea de administrare (risc mai mare în cazul administrării parenterale) și doza cumulată a terapiei pentru resorbția osoasă.
- - Neoplazii, condiții de comorbiditate (de exemplu, anemie, coagulopatii, infecție), fumat.
- - Tratamente concomitente: corticosteroizi, chimioterapie, inhibitori ai angiogenezei, radioterapie la nivelul capului și gâtului.
- - Igienă orală necorespunzătoare, boală periodontală, proteze fixate necorespunzător, antecedente de boală dentară, proceduri stomatologice invazive, de exemplu, extracții dentare.

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 ulceratii care nu se vindecă sau secreții în timpul tratamentului cu Acid zoledronic Genthon. Pe durata tratamentului, procedurile dentare invazive trebuie efectuate numai după o atentă reflecție 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 experiență în OM. Trebuie avută în vedere întreruperea temporară a tratamentului cu acid zoledronic, până când boala se rezolvă și factorii care contribuie la aceasta sunt atenuați, unde este posibil.

### Osteonecrozala nivelul altor părți anatomice

În cursul tratamentului cu bifosfonați au fost raportate cazuri de osteonecroză a canalului auditiv extern, în special în asociere cu terapia de lungă durată. Factorii de risc posibili pentru osteonecroza canalului 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 canalului 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 Genthon.

### Dureri musculoscheletice

În timpul perioadei de după punerea pe piață au fost raportate dureri osoase, articulare și/sau musculare severe și ocazional invalidante la pacienții cărora li s-au administrat acid zoledronic. Cu toate acestea, astfel de raportări au fost rare. Timpul până la debutul simptomelor variază de la o zi la mai multe luni după începerea tratamentului. La majoritatea pacienților s-a observat ameliorarea simptomelor după oprirea tratamentului. La un subgrup de pacienți simptomele au reapărut la reluarea tratamentului cu acid zoledronic sau la 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 în urma 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 controlateral. A fost raportată, de asemenea, vindecarea insuficientă a acestor fracturi. La pacienții la care se suspicionează o 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 orice pacient care prezintă astfel de simptome trebuie evaluat pentru o fractură femurală incompletă.

#### Hipocalcemia

Hipocalcemia a fost raportată la pacienții tratați cu acid zoledronic. Au fost raportate aritmii cardiace și reacții adverse neurologice (inclusiv convulsii, hipoestezie și tetanie) secundare cazurilor de hipocalcemie severă. Au fost raportate cazuri de hipocalcemie severă care au necesitat spitalizare. În unele situații, hipocalcemia poate prezenta risc vital (vezi pct. 4.8). Se recomandă precauție când Acid zoledronic Genthon 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 Genthon. Pacienților trebuie să li se administreze suplimente de calciu și vitamina D în mod adecvat.

#### Excipient cu efect cunoscut:

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per flacon (5 ml), adică practic „nu conține sodiu”.

### **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 plasmatic și nu inhibă enzimele citocromului P450 uman (vezi pct. 5.2), dar nu s-au efectuat studii specifice privind interacțiunea clinică.

Se recomandă prudență în cazul administrării concomitente a bifosfonaților cu aminoglicozide, calcitonină sau diuretice de ansă, deoarece ambele 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 acidul zoledronic 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 acidul zoledronic este administrat concomitent cu talidomidă.

Se recomandă precauție în cazul administrării Acid zoledronic Genthon împreună cu medicamente anti-angiogene, întrucât a fost observată o creștere a 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 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 Genthon 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 Genthon 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 amețeli și somnolență, pot avea o influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, prin urmare, în cazul administrării de Acid zoledronic Genthon trebuie luate măsuri de precauție la conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor.

## 4.8 Reacții adverse

### Rezumatul profilului de siguranță

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

Riscurile majore identificate asociate administrării Acid zoledronic Genthon 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, provin din studiile clinice și din raportările după punerea pe piață, în special după tratamentul cronic cu acid zoledronic:

#### Tabelul 1

Reacțiile adverse sunt ordonate în funcție de frecvență, folosind următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

#### *Tulburări hematologice și limfatice*

Frecvente:

Anemie

Mai puțin frecvente:

Trombocitopenie, leucopenie

Rare:

Pancitopenie

<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i> Mai puțin frecvente: Rare:	Reacție de hipersensibilitate Angioedem
<i>Tulburări psihice</i> Mai puțin frecvente: Rare:	Anxietate, tulburări ale somnului Confuzie
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i> Frecvente: Mai puțin frecvente: Foarte rare:	Cefalee Amețeli, parestezie, disgeuzie, hipostezie, hiperestezie, tremor, sommolență Convulsii, hipoestezie și tetanie (secundare hipocalcemiei)
<i>Tulburări oculare</i> Frecvente: Mai puțin frecvente: Rare Foarte rare:	Conjunctivită Vedere încețoșată, sclerită și inflamație la nivelul orbitelor Uveită Episclerită
<i>Tulburări cardiace</i> Mai puțin frecvente: Rare:	Hipertensiune arterială, hipotensiune arterială, fibrilații atriale, hipotensiune arterială care duce la sincopă sau colaps circulator Bradycardie, aritmie cardiacă (secundară hipocalcemiei)
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i> Mai puțin frecvente: Rare:	Dispnee, tuse, bronhoconstricție Boală pulmonară interstițială
<i>Tulburări gastro-intestinale</i> Frecvente: Mai puțin frecvente:	Greață, vărsături, apetit alimentar reduc Diaree, constipație, dureri abdominale, dispepsie, stomatită, xerostomie
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i> Mai puțin frecvente:	Prurit, erupții cutanate (inclusiv erupții cutanate eritematoase și maculare), hipersudorație
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i> Frecvente: Mai puțin frecvente: Foarte rare:	Dureri osoase, mialgie, artralgie, dureri generalizate Spasme musculare, osteonecroză de maxilar Osteonecroza canalului auditiv extern (reacții adverse specifice clasei bifosfonaților) și osteonecroză la nivelul altor părți anatomice, inclusiv femur și șold
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i> Frecvente:	Insuficiență renală



Mai puțin frecvente:	Insuficiență renală acută, hematurie, proteinurie
Rare:	Sindrom Fanconi dobândit
<i>Tulburări generale și la nivelul ocului de administrare</i>	
Frecvente:	Febră, sindrom de tip gripal (incluzând oboseală, frisoane, stare generală de rău și eritem facial tranzitoriu)
Mai puțin frecvente:	Astenie, edem periferic, reacții la locul de injectare (incluzând durere, iritație, edem, indurație), dureri toracice, creștere în greutate, reacție anafilactică/șoc, urticarie
<i>Investigații diagnostice</i>	
Foarte frecvente:	Hipofosfatemie
Frecvente:	Creatininemie și uremie crescute, hipocalcemie
Mai puțin frecvente:	Hipomagneziemie, hipokaliemie
Rare:	Hiperkaliemie, hipernatremie

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

##### Insuficiență renală

Acidul zoledronic a fost asociat cu raportări de disfuncție renală. Într-o analiză globală a datelor de siguranță provenite din studii de autorizare a acidului zoledronic pentru indicația de prevenire a evenimentelor osoase la pacienții cu neoplazii în stadiu avansat, care implică sistemul osos, frecvența reacțiilor adverse de insuficiență renală, suspectate a fi asociate cu administrarea de acid 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 nefrotoxice sau utilizarea unui interval de perfuzare mai scurt decât cel recomandat în prezent. Deteriorarea renală, progresia până la insuficiență renală și necesitatea inițierii procedurii de dializă au fost raportate la pacienți după administrarea dozei inițiale sau a unei doze unice de 4 mg acid zoledronic (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 Acid zoledronic Genthon (vezi pct. 4.4). La mulți dintre acești pacienți s-au administrat concomitent chimioterapie și corticosteroizi și un număr semnificativ 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 dozei de acid zoledronic 5 mg administrată o dată pe an, comparativ cu placebo, în tratamentul osteoporozei postmenopauză (OPM), incidența generală a fibrilațiilor atriale a fost de 2,5% (96 din 3862) la pacientele cărora li s-a administrat acid zoledronic 5 mg și de 1,9% (75 din 3852) la pacientele cărora li s-a administrat placebo. Incidența reacțiilor adverse grave constând în fibrilație atrială a fost de 1,3% (51 din 3862) la pacientele cărora li s-a administrat acid zoledronic 5 mg și de 0,6% (22 din 3852) la pacientele cărora li s-a administrat placebo. Dezechilibrul observat în cadrul acestui studiu nu a fost observat în alte studii cu acid zoledronic, inclusiv cele cu efectuate cu doza de acid zoledronic 4 mg administrată la interval de 3-4 săptămâni la pacienții cu neoplasm.

Mecanismul din spatele incidenței crescute a fibrilațiilor 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  $\leq 3$  zile după administrarea de acid zoledronic, iar reacția este descrisă și folosind termenii simptome „pseudo-gripale” 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 este un factor de risc important identificat în cazul utilizării acidului zoledronic în indicațiile aprobate. Pe baza analizei studiilor clinice și cazurilor ulterioare punerii pe piață, există suficiente dovezi pentru a susține existența unei asocieri dintre tratamentul cu acid zoledronic, reacțiile adverse raportate de hipocalcemie și dezvoltarea secundară a aritmiei cardiace. În plus, există dovezi privind existența unei legături între hipocalcemie și reacțiile adverse neurologice secundare raportate în 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 prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

## **4.9 Supradozaj**

Experiența clinică privind intoxicația acută cu acid zoledronic este limitată. S-a raportat administrarea din greșeală 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 afectare a funcției renale (inclusiv insuficiență renală) și modificări ale concentrațiilor plasmatiche ale electroliților (inclusiv calciu, fosfor și magneziu). În eventualitatea unei hipocalcemii, trebuie administrat gluconat de calciu în perfuzie intravenoasă, atunci când este indicat din punct de vedere clinic.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

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

#### Mecanism de acțiune

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

#### Efecte farmacodinamice

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 a prezenta 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 anti-adezivă/anti-invazivă.

#### Eficacitate și siguranță clinică

##### 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 administrarea dozei de acid zoledronic 4 mg cu administrarea de placebo în prevenirea manifestărilor osoase (MO) la pacienții cu neoplasm de prostată. Administrarea dozei de acid zoledronic 4 mg a redus semnificativ procentul de pacienți care au prezentat cel puțin o manifestare 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 4 mg, comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo. Pacienții cărora li s-a administrat acid zoledronic 4 mg 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 4 mg au prezentat fracturi patologice. Efectele tratamentului au fost mai puțin pronunțate la pacienții cu leziuni blastice. Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în tabelul 2.

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

	Orice MO (+HIT)		Fracturi*		Radioterapie osoasă	
	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
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

În al doilea studiu care a inclus pacienți cu tumori solide, altele decât neoplasmul mamar sau neoplasmul de prostată, administrarea dozei de acid zoledronic 4 mg a redus semnificativ procentul de pacienți cu o MO, a întârziat timpul median până la apariția primei MO cu > 2 luni și a redus procentul 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 3: Rezultate privind eficacitatea (pacienți cu tumori solide, altele decât neoplasmul mamar sau neoplasmul de prostată)**

	Orice MO (+HIT)		Fracturi*		Radioterapie osoasă	
	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, a fost comparată administrarea dozei de acid zoledronic 4 mg cu utilizarea dozei de pamidronat 90 mg la interval de 3 până la 4 săptămâni la pacienții cu mielom multiplu sau neoplasm mamar cu cel puțin o leziune osoasă. 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)**

	Orice MO (+HIT)		Fracturi*		Radioterapie osoasă	
	Acid zoledronic 4	Pamidronat 90 mg	Acid zoledronic 4	Pamidronat 90 mg	Acid zoledronic 4	Pamidronat 90 mg
N	561	555	561	555	561	555
Procentul pacienților cu MO (%)	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 de evenimente multiple** (%)	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

NA Neatins

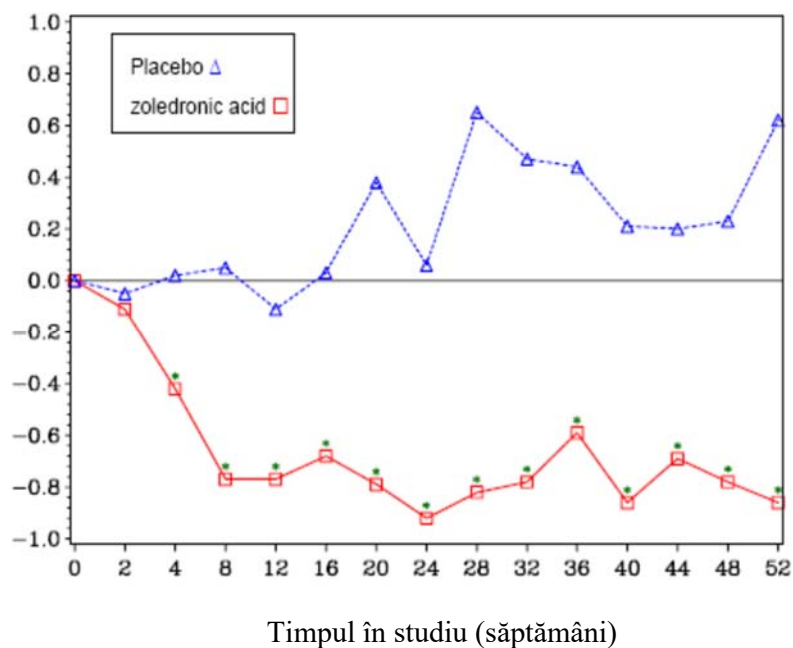
NApl Neaplicabil

De asemenea, acidul zoledronic a fost investigat într-un studiu dublu orb, randomizat, placebo controlat, la 228 pacienți cu metastaze osoase documentate, dezvoltate ca urmare a neoplasmului mamar, pentru a evalua efectul avut de administrarea dozei de acid zoledronic 4 mg 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 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 tratat 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 s-a 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 în timpul studiului (Figura 1). Scorul durerii în grupul de tratament cu acid zoledronic a fost pe toată perioada studiului sub valoarea inițială și reducerea durerii a fost însoțită de o tendință de scădere a scorului utilizării de analgezice.

**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)**



#### Rezultatele studiului clinic în tratamentul HIT

Studiile clinice pentru indicația de hipercalemie indusă de tumori (HIT) au demonstrat că efectul acidului zoledronic este caracterizat prin scăderea calcemiei și calciuriei. În studiile cu privire la doză, de fază I, efectuate la pacienți cu hipercalemie indusă de tumori (HIT) ușoară până la moderată, dozele eficiente testate au fost cuprinse aproximativ 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:

**Tabelul 5: Procentul pacienților cu HIT care au răspuns complet în studiile combinate, detaliat pentru zilele de evaluare**

	Ziua 4	Ziua 7	Ziua 10
Acid zoledronic 4 mg (N=86)	45,3% (p=0,104)	82,6% (p=0,005)*	88,4% (p=0,002)*
Acid zoledronic 8 mg (N=90)	55,6% (p=0,021)*	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 de 0,007 pentru doza de acid zoledronic 8 mg). Nu au existat diferențe semnificative statistic între cele două doze de acid zoledronic.

În studii clinice, 69 pacienți care au prezentat recădere sau nu au răspuns la tratamentul inițial (acid zoledronic 4 mg, acid zoledronic 8 mg sau pamidronat 90 mg) au fost retratați cu acid zoledronic 8 mg. Procentul de răspuns la acești pacienți a fost de aproximativ 52%. Deoarece acești pacienți au fost tratați ulterior numai cu 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 hipercalcemie 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 severă 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 vârste cuprinse 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 de vitamina D și calciu elementar timp de cel puțin 2 săptămâni. În cadrul programului clinic, pacienților cu vârsta de la 1 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 copiii care au terminat un an de tratament fie cu acid zoledronic, fie cu pamidronat în studiul 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-inferioritatea eficacității acidului zoledronic. În special, nu există dovezi clare ale eficacității privind incidența fracturilor sau privind durerea. La pacienții cu osteogenesis imperfecta severă, indiferent de tipul bolii și cauzalitate, au fost raportate evenimente adverse constând în fracturi ale oaselor lungi ale membrelor inferioare la aproximativ 24% (femur) și 14% (tobie) dintre pacienții tratați cu acid zoledronic, față de 12% și 5% dintre pacienții tratați cu pamidronat, ; 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 îngreunată de faptul că fracturile sunt evenimente frecvente la pacienții cu osteogenesis imperfecta severă, ca parte a evoluției bolii.

Tipurile de reacții adverse observate la această categorie au fost similare celor observate anterior la pacienți adulți cu tumori maligne în stadiul avansat, care implică sistemul osos (vezi pct 4.8). Reacțiile adverse enumerate în funcție de frecvență sunt prezentate în tabelul 6. Se folosește următoarea clasificare convențională: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).



**Tabelul 6: Reacțiile adverse observate la copii și adolescenți cu osteogenesis imperfecta severă<sup>1</sup>**

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

<sup>1</sup> Reacțiile adverse care au apărut cu frecvențe < 5% au fost evaluate din punct de vedere medical și s-a arătat că aceste cazuri sunt conforme cu profilul de siguranță bine stabilit al acidului zoledronic (vezi pct. 4.8)

La pacienții copii și adolescenți cu osteogenesis imperfecta severă, acidul zoledronic pare să fie asociat cu riscuri mai pronunțate de reacție de fază acută, hipocalcemie și tahicardie inexplicabilă, în comparație cu pamidronat, dar această diferență s-a redus după perfuziile ulterioare.

Agencia Europeană a Medicamentului a suspendat obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu acid zoledronic la toate subgrupurile de copii și adolescenți în tratamentul hipercalcemiei 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 cu metastaze osoase, au furnizat următoarele date farmacocinetice, care s-au dovedit a fi independente de doză.

După inițierea perfuziei de 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 în principal legată 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 corporală. Creșterea duratei perfuziei 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 suferă 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  $84 \pm 29$  ml/min (între 22 și 143 ml/min) la cei 64 pacienți cu neoplasm incluși în studiu. Analiza populațională a demonstrat că pentru un pacient cu clearance-ul creatininei de 20 ml/min (insuficiență renală severă) sau 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 plasmatice 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 ani este similară cu cea observată la adulți, la valori similare ale dozei, calculate în mg/kg. Vârsta, greutatea, 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-lethală administrată intravenos a fost de 10 mg/kg corp 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 și zi, timp de 4 săptămâni. Administrarea subcutanată la șobolan a 0,001 mg/kg și zi și administrarea intravenoasă la câine a dozei de 0,005 mg/kg la interval de 2-3 zile, timp de până la 52 săptămâni a fost, de asemenea, bine tolerată.

Cel mai frecvent rezultat observat în studiile cu doze repetate a fost reprezentat de creșterea țesutului spongios primar la nivelul metafizelor oaselor lungi la animalele aflate în perioada de creștere, la aproape toate dozele, rezultat ce reflectă activitatea farmacologică antiresorbtivă a substanței.

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 și 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. La șobolan s-a observat distocie la cea mai mică doză testată (0,01 mg/kg).

#### Potențial mutagen și carcinogen

Acidul zoledronic nu a dovedit potențial 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 dihidrat  
Hidroxid de sodiu pentru ajustarea pH-ului  
Acid clorhidric pentru ajustarea pH-ului  
Apă pentru preparate injectabile

### **6.2 Incompatibilități**

Pentru a evita potențialele incompatibilități, Acid zoledronic Genthon concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie diluată cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml sau soluție de glucoză 50 mg/ml.

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

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani.

După diluare: din punct de vedere microbiologic, soluția diluată trebuie utilizată imediat. Dacă nu este utilizată imediat, timpii și condițiile de păstrare anterior utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului, iar soluția poate fi păstrată la frigider nu mai mult de 24 de ore, la 2°C - 8°C. Soluția păstrată la frigider trebuie adusă apoi la temperatura camerei, anterior administrării.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.  
Pentru condițiile de păstrare a soluției reconstituite pentru perfuzare, vezi pct. 6.3.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Flacon: flacon din sticlă incoloră de tip 1, cu dop din cauciuc bromobutlic acoperit cu un strat de fluoropolimer și capac din aluminiu cu componentă detașabilă.  
Acid zoledronic Genthon 4 mg/5 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă este disponibil în ambalaje care conțin 1, 4, 5 sau 10 flacoane.

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 de concentrat dintr-un flacon sau volumul de concentrat necesar extras trebuie diluat cu 100 ml de soluție perfuzabilă fără calciu (soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml sau soluție de glucoză 50 mg/ml). Dacă este păstrată la frigider, soluția trebuie administrată la temperatura camerei.

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

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

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

Profesioniștilor din domeniul sănătății li se recomandă să nu elimine Acid zoledronic Genthon neutilizat pe calea apei menajere.

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

### **7 DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Genthon BV  
Microweg 22, 6545 CM Nijmegen, Olanda

### **8 NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

10234/2017/01-04

### **9 DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Reînnoirea autorizației – Septembrie 2017

### **10 DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Ianuarie 2022