

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Acid zoledronic Fresenius Kabi 4 mg/5 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon a 5 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă conține acid zoledronic 4 mg (sub formă de monohidrat).

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril).

Soluție limpede și incoloră.

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 pacienții 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 Fresenius Kabi trebuie prescris și administrat pacienților numai de către medici cu experiență în administrarea intravenoasă a bifosfonaților.

Pacienților tratați cu Acid zoledronic Fresenius Kabi trebuie să li se furnizeze prospectul și cardul 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 pacienții 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 caz de hipercalcemie (calcemia corectată în funcție de albuminemie $\geq 12,0$ mg/dl sau $3,0$ mmol/l) este o doză unică de acid zoledronic 4 mg.

Insuficiență renală

HIT:

Tratamentul cu Acid zoledronic Fresenius Kabi la pacienții cu HIT și insuficiență renală severă trebuie luat 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 Fresenius Kabi la pacienții cu mielom multiplu sau leziuni osoase metastatice provenind din tumori solide, trebuie determinate creatininemia și clearance-ul creatininei (Cl_{cr}). Cl_{cr} este calculat pe baza creatininemiei, utilizând formula Cockcroft-Gault. Acid zoledronic Fresenius Kabi nu este recomandat pacienților cu 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 înainte de începerea tratamentului prezintă insuficiență renală ușoară până la moderată, care pentru această grupă de pacienți, este definită prin Cl_{cr} cuprins între 30 și 60 ml/min, este recomandată următoarea doză de Acid zoledronic Fresenius Kabi (vezi, de asemenea, pct. 4.4):

Clearance-ul inițial al creatininei (ml/min)	Doza de Acid zoledronic Fresenius Kabi 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·ora/l) ($\text{Cl}_{\text{cr}}=75$ ml/min). Se anticipează faptul ca la pacienții cu insuficiență renală, administrarea dozelor reduse va realiza 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, iar tratamentul trebuie întrerupt dacă funcția renală s-a deteriorat. În studiile clinice, deteriorarea funcției renale a fost definită în felul următor:

- Pentru pacienții cu o creatininemie 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 o creatininemie 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 creatininemia a revenit la aproximativ 10% din valoarea inițială (vezi pct. 4.4). Tratamentul cu Acid zoledronic Fresenius Kabi trebuie reluat cu aceeași doză ca aceea 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 punctele 5.1 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind doza.

Mod de administrare

Administrare intravenoasă.

Acid zoledronic Fresenius Kabi 4 mg/5 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, diluat ulterior în 100 ml (vezi pct. 6.6), trebuie administrat sub forma unei perfuzii unice, într-un interval de minimum 20 minute.

La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată, se recomandă reducerea dozelor de Acid zoledronic Fresenius Kabi (vezi pct. „Doze” de mai sus și pct. 4.4).

Instrucțiuni pentru prepararea dozelor reduse de Acid zoledronic Fresenius Kabi

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 sterilă de glucoză 5% m/v. Doza trebuie administrată într-o singură perfuzie intravenoasă, cu durata de cel puțin 20 minute.

Acid zoledronic Fresenius Kabi concentrat pentru soluție perfuzabilă 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 separată de perfuzare.

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

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 Fresenius Kabi, 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 supravegheați atent după inițierea tratamentului cu Acid zoledronic Fresenius Kabi. Dacă apar hipocalcemia, hipofosfatemia sau hipomagneziemia, 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.

Sunt disponibile și alte medicamente care conțin acid zoledronic ca substanță activă, pentru indicația de osteoporoză și tratamentul bolii osoase Paget. Pacienților cărora li se administrează Acid zoledronic Fresenius Kabi nu trebuie să li se administreze concomitent alte medicamente care conțin

acid zoledronic sau orice alt bifosfonat, deoarece efectele combinate ale acestor substanțe nu sunt cunoscute.

Insuficiență renală

Pacienții cu HIT și care prezintă semne ale unei deteriorări a funcției renale trebuie evaluați adecvat, având în vedere dacă beneficiul potențial al continuării tratamentului cu Acid zoledronic Fresenius Kabi depășește riscul potențial.

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, utilizat conform indicațiilor de la pct. 4.1 și 4.2, a fost asociat cu raportări de disfuncție renală. Factorii care pot crește posibilitatea de deteriorare a funcției renale includ deshidratarea, insuficiența renală preexistentă, administrarea repetată de Acid zoledronic Fresenius Kabi și alți bifosfonați, precum și utilizarea altor medicamente nefrotoxice. Apariția leziunilor renale asociate cu administrarea de acid zoledronic este potențial legată de concentrațiile plasmatiche maxime ridicate care duc la creșterea concentrațiilor intracelulare de acid zoledronic și a riscului de deteriorare celulară. Deși riscul poate fi redus prin administrarea unei doze de acid zoledronic 4 mg într-un interval de 20 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 doze unice de acid zoledronic 4 mg. De asemenea, la unii pacienți, în cazul administrării repetate a dozelor de acid zoledronic recomandate pentru prevenirea manifestărilor osoase, pot să apară creșteri ale creatininemiei, dar cu o frecvență mai redusă.

Înainte de administrarea fiecărei doze de Acid zoledronic Fresenius Kabi, pacienților trebuie să le fie determinată creatininemia. La inițierea tratamentului, la pacienții 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 a funcției renale în timpul tratamentului, administrarea de Acid zoledronic Fresenius Kabi trebuie întreruptă. Administrarea de Acid zoledronic Fresenius Kabi trebuie reluată numai atunci când creatininemia revine la aproximativ 10% din valoarea inițială.

Tratamentul cu Acid zoledronic Fresenius Kabi trebuie reluat cu aceeași doză ca și cea administrată anterior întreruperii tratamentului.

Din cauza efectului 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 creatininemie ≥ 400 $\mu\text{mol/l}$ sau $\geq 4,5$ mg/dl pentru pacienții cu HIT și, respectiv, ≥ 265 $\mu\text{mol/l}$ sau $\geq 3,0$ mg/dl pentru pacienții cu neoplasm și cu metastaze osoase) și a datelor farmacocinetice limitate provenind de la pacienții cu insuficiență renală severă la inițierea tratamentului (clearance-ul creatininei < 30 ml/min), nu este recomandată utilizarea Acid zoledronic Fresenius Kabi 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 și după punerea pe piață la pacienții cărora li s-a administrat Acid zoledronic Fresenius Kabi.

La pacienții cu leziuni deschise, nevindecate, ale țesuturilor moi de la nivelul cavității bucale, inițierea tratamentului sau începerea unei noi cure de tratament trebuie amânate, cu excepția situațiilor considerate urgențe medicale.

La pacienții cu factori concomitenți de risc, se recomandă efectuarea unei examinări stomatologice adecvate de prevenție și o evaluare a raportului beneficiu-risc, înainte de începerea tratamentului cu bifosfonați.

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 administrată cumulată 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, administrare de corticosteroizi;
- Antecedente de afecțiuni la nivelul dinților, igienă orală necorespunzătoare, boală periodontală, proceduri stomatologice invazive (de exemplu, extracții dentare) și proteze dentare montate necorespunzător.

Toți pacienții trebuie încurajați să aibă o igienă orală bună, să efectueze examinări stomatologice de rutină și să raporteze imediat orice simptome la nivelul cavității bucale, cum sunt mobilitate dentară, durere sau inflamație, ulcerări care nu se vindecă sau secreții, în timpul tratamentului cu Acid zoledronic Fresenius Kabi. Pe durata tratamentului, procedurile dentare invazive trebuie efectuate numai după o atentă reflecție și trebuie evitate în perioada proximă 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 afecțiunea se rezolvă și factorii care contribuie la aceasta sunt atenuați, atunci când este posibil.

Osteonecroza 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 Fresenius Kabi.

Dureri musculo-scheletice

În experiența de după punerea pe piață, au fost raportate dureri osoase, articulare și/sau musculare severe și, ocazional, incapacitante la pacienții cărora li s-a administrat acid zoledronic conform indicațiilor de la pct. 4.1 și 4.2. 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 s-a produs reparația simptomelor 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 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. De asemenea, a fost raportată vindecarea insuficientă a acestor fracturi. La pacienții la care se suspicionează o fractură femurală atipică trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu bifosfonați până la finalizarea evaluării, 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.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic “nu conține sodiu”.

Hipocalcemie

S-a raportat hipocalcemie la pacienții tratați cu acid zoledronic. Secundar cazurilor de hipocalcemie severă au fost raportate aritmii cardiace și reacții adverse neurologice (inclusiv 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 Fresenius Kabi 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 Fresenius Kabi. Pacienților trebuie să li se administreze, în mod adecvat, suplimente de calciu și vitamina D.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

În studiile clinice, acidul zoledronic, utilizat conform indicațiilor de la pct. 4.1 și 4.2, 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 aceste substanțe 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 Fresenius Kabi 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 de disfuncție renală poate fi crescut atunci când Acid zoledronic Fresenius Kabi este administrat concomitent cu talidomida.

Se recomandă precauție la administrarea acidului zoledronic cu medicamente anti-angiogene, 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 cu privire la 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 Fresenius Kabi 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 Fresenius Kabi 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 Fresenius Kabi, trebuie luate măsuri de precauție la conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În decurs de trei zile după administrarea acidului zoledronic, conform indicațiilor de la pct. 4.1 și 4.2, a fost raportată frecvent 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 regulă, în câteva zile (vezi descrierea reacțiilor adverse selectate).

Riscurile majore identificate, asociate administrării acidului zoledronic 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 raportate în studiile clinice și după punerea pe piață, în special după tratamentul cronic cu doza de acid zoledronic 4 mg:

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).

<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>	
Frecvente:	Anemie
Mai puțin frecvente:	Trombocitopenie, leucopenie
Rare:	Pancitopenie
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	
Mai puțin frecvente:	Reacție de hipersensibilitate
Rare:	Angioedem
<i>Tulburări psihice</i>	
Mai puțin frecvente:	Anxietate, tulburări ale somnului
Rare:	Confuzie
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	
Frecvente:	Cefalee
Mai puțin frecvente:	Amețeli, parestezie, disgeuzie, hipoestezie, hiperestezie, tremor, somnolență
Foarte rare:	Convulsii, hipoestezie și tetanie (secundare hipocalcemiei)
<i>Tulburări oculare</i>	
Frecvente:	Conjunctivită

Mai puțin frecvente:	Vedere încețoșată, sclerită și inflamare la nivelul orbitei
Rare:	Uveită
Foarte rare:	Episclerită
<i>Tulburări cardiace</i>	
Mai puțin frecvente:	Hipertensiune arterială, hipotensiune arterială, fibrilații atriale, hipotensiune arterială care duce la sincopă sau colaps circulator
Rare:	Bradycardie, aritmie cardiacă (secundară hipocalcemiei)
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>	
Mai puțin frecvente:	Dispnee, tuse, bronhoconstricție
Rare:	Boală pulmonară interstițială
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	
Frecvente:	Greață, vărsături, apetit alimentar redus
Mai puțin frecvente:	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:	Dureri osoase, mialgie, artralgie, dureri generalizate
Mai puțin frecvente:	Crampe musculare, osteonecroză de maxilar
Foarte rare:	Osteonecroză a canalului auditiv extern (reacție adversă specifică 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 locului 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
Rare:	Artrită și edemație a articulațiilor ca simptom al reacției de fază acută
<i>Investigații diagnostice</i>	
Foarte frecvente:	Hipofosfatemie
Frecvente:	Creatininemie și uremie crescute, hipocalcemie
Mai puțin frecvente:	Hipomagneziemie, hipokaliemie
Rare:	Hiperkaliemie, hipernatremie

Descrierea anumitor reacții adverse

Insuficiență renală

Acidul zoledronic, utilizat conform indicațiilor de la pct. 4.1 și 4.2, a fost asociat cu raportări de disfuncție renală. Într-o analiză globală a datelor de siguranță provenite din studii de înregistrare a acidului zoledronic pentru prevenirea evenimentelor aferente sistemului osos la pacienți cu neoplasme în stadiu avansat care implică sistemul osos, incidența reacției adverse insuficiență renală, suspectată a fi asociată cu acidul 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 de deteriorare a funcției renale includ deshidratare, insuficiență

renală preexistentă, cicluri multiple de administrare a acidului zoledronic sau a altor 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 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 Acid zoledronic Fresenius Kabi (vezi pct. 4.4). Multor dintre acești pacienți li s-au administrat chimioterapie și corticosteroizi și au prezentat semne de infecție locală, inclusiv osteomielită. Majoritatea raportărilor se referă la pacienți 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 postmenopauză (OPM), incidența generală a fibrilației 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 la care s-a administrat placebo. Incidența apariției 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 la care s-a administrat placebo. Dezechilibrul observat în cadrul acestui studiu nu a fost observat în alte studii cu acid zoledronic, inclusiv în cele efectuate cu doza de acid zoledronic 4 mg administrată la interval de 3-4 săptămâni la pacienții cu neoplasm. 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 administrarea în perfuzie a acidului zoledronic (utilizat conform indicațiilor de la pct. 4.1 și 4.2), iar reacția este descrisă și folosind termenii de simptome „pseudo-gripale” sau „post-doză”.

Fracturi femurale atipice

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

Reacții adverse asociate hipocalcemiei

Hipocalcemia reprezintă un risc important, identificat ca fiind asociat cu administrarea acidului zoledronic în indicațiile aprobate. Pe baza revizuirii atât a cazurilor din studiile clinice, cât și a cazurilor raportate după punerea pe piață, există suficiente dovezi pentru a susține 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 evenimente 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 prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478-RO

Tel: +4 0757 117 259

Fax: +4 021 316 34 97

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 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

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

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 acidul zoledronic 4 mg cu placebo în prevenirea manifestărilor osoase (MO) la pacienții cu neoplasm de prostată. Acidul zoledronic 4 mg a redus semnificativ procentul de pacienți 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 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 cărora li s-a administrat placebo, iar diferențele au devenit semnificative în lunile 3, 9, 21 și 24. Mai 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.

În al doilea studiu care a inclus pacienți cu tumori solide altele decât neoplasmul mamar sau neoplasmul de prostată, acidul 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 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

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, au fost comparate administrările de acid zoledronic 4 mg sau 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 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 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

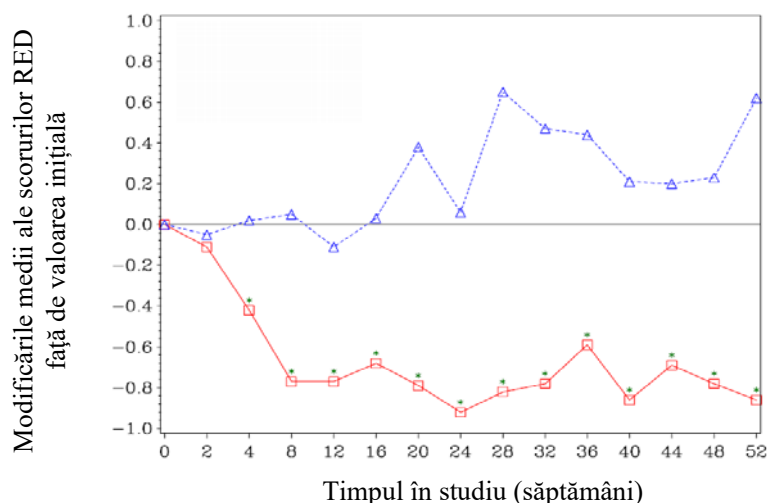
NApl Neaplicabil

De asemenea, acidul zoledronic 4 mg 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 doza 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-au 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 pentru acid zoledronic și de 1,096 pentru placebo. Procentul pacienților cu cel puțin o MO (excluzând hipercalcemia) 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, acidul 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 etapă ulterioară de evaluare din timpul studiului (Figura 1). Scorul durerii pentru acidul zoledronic a fost pe toată perioada 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)



Placebo Δ

Acid zoledronic 4 mg □

Rezultatele studiului clinic în tratamentul HIT

Studiile clinice în hipercalemia 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 fost cuprinse aproximativ între 1,2-2,5 mg.

Pentru a evalua efectele acidului zoledronic 4 mg comparativ cu 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 4 mg și 8 mg. Au fost observate următoarele rate de răspuns:

Tabelul 5: Proporția, pe zile, a pacienților cu HIT care au răspuns complet în studiile combinate

	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 4 mg și 0,007 pentru 8 mg acid zoledronic). Nu au existat diferențe semnificative statistic între cele două doze de acid zoledronic.

În studiile clinice, la 69 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 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 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 vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani) cu osteogenesis imperfecta severă (tipurile I, III și IV) au fost comparate cu administrarea de pamidronat intravenos în cadrul unui studiu internațional, multicentric, randomizat, deschis, care a inclus 74 și, respectiv, 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 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 cuprinsă între 3 și 17 ani li s-a administrat acid zoledronic 0,05 mg/kg (până la o doză unică maximă de 0,83 mg) la interval de 3 luni. A fost efectuată o prelungire a studiului pentru a evalua siguranța generală și renală pe termen lung a acidului zoledronic administrat o dată sau de două ori pe an, pe perioada de 12 luni de prelungire a tratamentului, la copiii și adolescenții care au terminat un an de tratament fie cu acid zoledronic, fie cu pamidronat în studiul principal.

Principalul criteriu final de evaluare a studiului a fost modificarea procentuală față de valoarea inițială a densității minerale osoase (DMO) la nivelul zonei lombare 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 cu privire la incidența fracturilor sau durere. La pacienții cu osteogenesis imperfecta severă, indiferent de tipul bolii și cauzalitate, au fost raportate evenimente adverse constând în fracturi ale oaselor lungi ale membrilor inferioare la aproximativ 24% (femur) și 14% (tobie) dintre pacienții tratați cu acid zoledronic, comparativ cu 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 dificilă, deoarece 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 pacienții adulți cu tumori maligne în stadiu avansat, cu implicare osoasă (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 severă¹

<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
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 din punct de vedere medical și s-a arătat că aceste cazuri sunt conforme cu profilul de siguranță bine stabilit al acidului zoledronic, utilizat conform indicațiilor de la pct. 4.1 și 4.2 (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.

Agenția Europeană a Medicamentului a suspendat obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu medicamentul de referință care conține acid zoledronic la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul hipercalcemiei induse de tumori și în prevenirea manifestărilor osoase la pacienții 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, concentrația plasmatică a acidului zoledronic crește 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 de lungă durată, de concentrații plasmatice foarte mici, care nu depășesc 0,1% din valoarea concentrației 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 $t_{1/2\alpha}$ 0,24 ore și $t_{1/2\beta}$ 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 nemodificat 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. O durată a perfuziei de 20 de minute asigură concentrații plasmatice maxime acceptabile, fără un risc crescut de toxicitate renală.

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

este biotransformat și, în studiile efectuate la animale, < 3% din doza administrată a fost regăsită în 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 incluși 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 observat la un 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, calculată 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 neletală administrată intravenos la șoarece a fost de 10 mg/kg, iar la șobolan a fost de 0,6 mg/kg.

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. De asemenea, administrarea subcutanată la șobolan a dozei de 0,001 mg/kg și zi și administrarea intravenoasă a dozei de 0,005 mg/kg la intervale de 2-3 zile la câine, 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 țesutului spongios primar în metafizele oaselor lungi la animalele aflate în perioada de creștere, la aproape toate dozele, rezultat ce reflectă activitatea farmacologică antiresorbtivă a substanței studiate.

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 nivelul locului 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 (E 421)

Citrat de sodiu

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Pentru a evita potențialele incompatibilități, Acid zoledronic Fresenius Kabi 4 mg/5 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie diluat cu soluție de clorură de sodiu 0,9% m/v sau soluție de glucoză 5% m/v.

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: stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată pentru 24 de ore la 2°C - 8°C. Din punct de vedere microbiologic, soluția perfuzabilă diluată trebuie utilizată imediat.

Dacă soluția nu este utilizată imediat, perioada și condițiile de păstrare anterior utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească 24 de ore, la temperaturi cuprinse între 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 medicamentului diluat, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din plastic, fabricat din polipropilenă incoloră, închis cu dop din cauciuc bromobutitic și capsă din aluminiu cu componentă detașabilă din plastic.

Cutii conținând 1, 4 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, cantitatea de 5,0 ml concentrat dintr-un flacon sau volumul de concentrat extras conform necesarului trebuie diluate ulterior cu 100 ml soluție perfuzabilă care nu conține calciu (soluție de clorură de sodiu 0,9% m/v sau soluție de glucoză 5% m/v).

Studiile efectuate utilizând flacoane din sticlă, precum și alte tipuri de recipiente fabricate din policlorură de vinil, polietilenă și polipropilenă (preumplute cu soluție de clorură de sodiu 0,9% m/v sau soluție de glucoză 5% m/v) nu au arătat nicio incompatibilitate cu Acid zoledronic Fresenius Kabi.

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

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

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

Profesioniștilor din domeniul sănătății li se recomandă să nu elimine cantitatea neutilizată din Acid zoledronic Fresenius Kabi pe calea apei menajere.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

FRESENIUS KABI ROMANIA SRL
Strada Henri Coandă, Nr. 2, Oraș Ghimbav,
Județ Brașov, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

11263/2018/01-02-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Septembrie 2012
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Decembrie 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2019