

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Acid zoledronic Accord 4 mg/100 ml soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare pungă a 100 ml soluție conține acid zoledronic 4 mg. Un ml de soluție conține acid zoledronic 0,04 mg.

Fiecare pungă a 100 ml soluție conține sodiu 342,9 mg (14,9 mmol) (vezi pct. 4.4).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție perfuzabilă

Soluție limpede și lipsită de particule, incoloră până la galben pal.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

- Prevenția 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 Accord trebuie prescris și administrat pacienților numai de către personalul medical cu experiență în administrarea intravenoasă a bifosfonaților.

Doze

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

Adulți și vârstnici

Doza recomandată pentru prevenția 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 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 Accord la pacienții cu HIT și insuficiență renală severă trebuie luat în considerare numai după evaluarea riscurilor și beneficiilor tratamentului. Pacienții cu creatinemia >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 creatinemie este <400 $\mu\text{mol/l}$ sau $<4,5$ mg/dl (vezi punctul 4.4).

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

Când este inițiat tratamentul cu Acid zoledronic Accord la pacienții cu mielom multiplu sau leziuni osoase metastatice provenind din tumori solide, trebuie determinate creatinemia și clearance-ul creatininei (Cl_{cr}). Cl_{cr} este calculat pe baza creatinemiei, utilizând formula Cockcroft-Gault. Acid zoledronic Accord 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 creatinemia >265 $\mu\text{mol/l}$ sau $>3,0$ mg/dl au fost excluși.

La pacienții cu funcție renală normală (definită prin $\text{Cl}_{\text{cr}} > 60$ ml/min), soluția perfuzabilă de acid zoledronic 4 mg/100 ml poate fi administrată direct, fără orice pregătire ulterioară. La pacienții cu metastaze osoase care prezintă înainte de începerea tratamentului 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 doza redusă de Acid zoledronic Accord (vezi și punctul 4.4):

| Clearance-ul creatininei (ml/min) la momentul inițial | Doza de Acid zoledronic Accord 4 mg/100 ml soluție perfuzabilă 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 având în vedere o ASC țintă de $0,66$ (mg•ora/l) ($\text{Cl}_{\text{cr}} = 75$ ml/min). Se anticipează că administrarea de doze reduse la pacienții cu insuficiență renală va realiza aceeași ASC ca cea observată la pacienții cu clearance-ul creatininei de 75 ml/min.

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

- Pentru pacienții cu o creatinemie 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 creatinemie 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 cadrul studiilor clinice, tratamentul cu acid zoledronic a fost reluat numai în cazul în care creatinemia a revenit la o valoare de aproximativ 10% diferență față de valoarea inițială (vezi pct. 4.4). Tratamentul cu Acid zoledronic Accord 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 punctul 5.1, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Mod de administrare

Administrare intravenoasă.

Soluția perfuzabilă de acid zoledronic 4 mg/100 ml trebuie administrată sub forma unei perfuzii unice, într-un interval de minimum 15 minute.

La pacienții cu funcție renală normală, definită prin $Cl_{cr} > 60$ ml/min, soluția perfuzabilă de acid zoledronic 4 mg/100 ml nu trebuie diluată.

La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată, se recomandă doze reduse de acid zoledronic (vezi pct. „Doze” de mai sus și pct. 4.4).

Pentru prepararea dozelor reduse pentru pacienții cu $Cl_{cr} \leq 60$ ml/min, luați în considerare Tabelul 1 de mai jos. Se extrage volumul de soluție Acid zoledronic Accord indicat și se înlocuiește cu un volum egal de soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9% m/v) sterilă sau cu soluție perfuzabilă de glucoză 5%.

Tabel 1: Obținerea dozelor reduse de Acid zoledronic Accord 4 mg/100 ml soluție perfuzabilă

| Clearance-ul creatininei (ml/min) la momentul inițial | Se extrag următoarele cantități de Acid zoledronic Accord soluție perfuzabilă (ml) | Se înlocuiesc cu următoarele volume de soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9% m/v) sau soluție perfuzabilă de glucoză 5% (ml) | Doza ajustată (mg de acid zoledronic în 100 ml) |
|---|--|--|---|
| 50-60 | 12,0 | 12,0 | 3,5 |
| 40-49 | 18,0 | 18,0 | 3,3 |
| 30-39 | 25,0 | 25,0 | 3,0 |

Acid zoledronic Accord 4 mg/100 ml soluție perfuzabilă nu trebuie amestecat cu alte soluții perfuzabile și trebuie administrat sub formă de perfuzie intravenoasă unică, printr-o linie separată de perfuzare.

Pacienții trebuie menținuți bine hidratați înainte și în timpul administrării de Acid zoledronic Accord.

4.3 Contraindicații

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generalități

Pacienții trebuie evaluați înainte de administrarea Acid zoledronic Accord, 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. 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.

Pacienții tratați cu Acid zoledronic Accord nu trebuie tratați concomitent cu alte medicamente care conțin acid zoledronic sau alți bifosfonați, deoarece efectele combinate ale acestor substanțe nu sunt cunoscute.

Acest medicament conține sodiu 342,9 mg în 100 ml, o cantitate echivalentă cu 17,15 % din doza zilnică maximă recomandată de OMS, de 2 g de sodiu pentru un adult. Dacă ar fi utilizată o soluție cu sare de bucătărie (soluție de clorură de sodiu 0,9 % masă/volum) pentru diluarea medicamentului Acid zoledronic Accord înainte de administrare, doza de sodiu primită ar fi mai mare.

Insuficiență renală

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

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

Acidul zoledronic a fost asociat cu raportări de disfuncție renală. Factorii care pot crește posibilitatea de deteriorare a funcției renale includ deshidratarea, insuficiența renală preexistentă, administrarea repetată de acid zoledronic și alți bifosfonați, precum și utilizarea altor medicamente cu potențial nefrototoxic. Deși riscul poate fi redus prin administrarea unei doze 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 doze unice de acid zoledronic 4 mg. În cazul administrării repetate a dozelor recomandate de acid zoledronic pentru prevenția manifestărilor osoase, la unii pacienți pot să apară creșteri ale creatininemiei, însă cu o frecvență mai redusă.

Înainte de administrarea fiecărei doze de Acid zoledronic Accord, 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 Accord trebuie reluată numai atunci când creatininemia revine la o valoare de aproximativ 10% diferență față de valoarea inițială. Tratamentul cu Acid zoledronic Accord trebuie reluat cu aceeași doză ca 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 momentul inițierii 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 momentul inițierii tratamentului (clearance-ul creatininei < 30 ml/min), nu este recomandată utilizarea Acid zoledronic Accord 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 la pacienții cărora li s-a administrat Acid zoledronic Accord. Experiența de după punerea pe piață și din literatura de specialitate sugerează o frecvență mai mare a raportărilor OM în funcție de tipul tumorii (cancer mamar în stadiu avansat, mielom multiplu). Un studiu a indicat faptul că incidența OM a fost mai mare la pacienții cu mielom comparativ cu alte tipuri de cancer (vezi pct. 5.1).

La pacienții cu leziuni deschise, nevindecate, ale țesuturilor moi de la nivelul cavității bucale, inițierea tratamentului sau introducerea unui nou tratament trebuie amânate, cu excepția situațiilor considerate

urgențe medicale.

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

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

- Potența bifosfonatului (un risc mai mare în cazul substanțelor extrem de potente), calea de administrare (un risc mai mare în cazul administrării parenterale) și doza 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 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 Accord. 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.

Osteonecroza la 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.

Dureri musculo-scheletice

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

Fracturi femurale atipice

În timpul tratamentului cu bifosfonați au fost raportate fracturi atipice subtrohanteriene și de diafiză femurală, în special la pacienții care urmează un tratament pe termen lung pentru osteoporoză. Aceste fracturi transversale sau oblice scurte pot apărea oriunde de-a lungul femurului, imediat de sub trohanterul mic până imediat deasupra platoului supracondilian. Aceste fracturi apar 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 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.

Pe parcursul 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.

Hipocalcemie

S-a raportat hipocalcemie la pacienții tratați cu acid zoledronic. Secundar cazurilor de hipocalcemie severă au fost raportate aritmie 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 punctul 4.8).

Se recomandă precauție la administrarea acidului zoledronic concomitent cu medicamente cunoscute pentru potențialul de inducere a hipocalcemiei, deoarece acestea pot avea un efect sinergic, determinând hipocalcemie severă (vezi pct. 4.5). Calcemia trebuie determinată, iar hipocalcemia corectată înainte de începerea tratamentului cu acid zoledronic. Pacienții trebuie să utilizeze în mod adecvat suplimente cu calciu și vitamina D.

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 în mod curent, fără să apară interacțiuni manifestate clinic. *In vitro*, acidul zoledronic nu prezintă o legare semnificativă de proteinele plasmatiche și nu inhibă enzimele citocromului P450 uman (vezi punctul 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 active pot avea efect aditiv, determinând o scădere a calcemiei pentru perioade mai lungi decât cele necesare (vezi pct. 4.4).

Se recomandă prudență în cazul în care Acid zoledronic Accord 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 acidul zoledronic este utilizat concomitent cu talidomidă.

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea acidului zoledronic la femeile gravide. Studiile cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate la animalele cărora li s-a administrat acid zoledronic au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi punctul 5.3). Riscul potențial pentru om nu este cunoscut. Acid zoledronic Accord nu trebuie utilizat în timpul sarcinii. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să evite apariția unei sarcini.

Alăptarea

Nu se știe dacă acidul zoledronic se excretă în laptele uman. Acid zoledronic Accord este contraindicat la femeile care alăptează (vezi punctul 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 amețelile și somnolența, pot influența capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, prin urmare, în cazul administrării de acid zoledronic trebuie luate măsuri de precauție în cazul conducerii vehiculelor sau folosirii utilajelor.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În decurs de trei zile de la administrarea acid zoledronic, utilizat conform indicațiilor de la punctele 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 asociată cu tumefiere a articulațiilor; aceste simptome dispar de obicei 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 2.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Următoarele reacții adverse, enumerate în Tabelul 2, au fost raportate în studiile clinice și după punerea pe piață, în special după tratamentul cronic cu acid zoledronic 4 mg:

Tabelul 2

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: Mai puțin frecvente: Rare: | Anemie Trombocitopenie, leucopenie 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, hipoestezie, hiperestezie, tremor, somnolență |

| | |
|--|--|
| | Convulsii, hipoestezie și tetanie (secundar hipocalcemiei) |
| <i>Tulburări oculare</i> | |
| Frecvente: | Conjunctivită |
| Mai puțin frecvente: | Vedere încețoșată, sclerită și inflamație la nivelul orbitelor |
| Rare: | Uveită |
| Foarte rare: | Episclerită |
| <i>Tulburări cardiace</i> | |
| Mai puțin frecvente: | Hipertensiune arterială, hipotensiune arterială, fibrilație atrială, hipotensiune arterială care duce la sincopă sau colaps circulator |
| Rare: | Bradycardie, aritmie cardiacă (secundar 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, scăderea apetitului alimentar |
| 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), hiperhidroză |
| <i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i> | |
| Frecvente: | Dureri osoase, mialgie, artralgie, dureri generalizate |
| Mai puțin frecvente: | Spasme musculare, osteonecroză a maxilarului |
| Foarte rare: | Osteonecroză a 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 locului de administrare</i> | |
| Frecvente: | Febră, sindrom de tip gripal (incluzând oboseală, frisoane, stare generală de rău și eritem) |
| Mai puțin frecvente: | Astenie, edem periferic, reacții la locul de injectare (incluzând durere, iritație, edem, indurație), dureri toracice, |

| | |
|---------------------------------|--|
| Rare: | creștere în greutate, reacție anafilactică/șoc, urticarie Artrită și tumefiere a articulațiilor, ca simptome ale unei reacții de fază acută |
| Investigații diagnostice | |
| 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 evaluare a acidului zoledronic pentru prevenirea evenimentelor osoase la pacienții cu tumori maligne în stadiu avansat, cu implicare osoasă, incidența reacțiilor adverse renale susceptibile a fi legate de administrarea acidului zoledronic (reacții adverse), a fost următoarea: 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 sunt: deshidratarea, insuficiența renală pre-existentă, administrări repetate de acid zoledronic sau alți bifosfonați, precum și utilizarea concomitentă a unor medicamente cu potențial nefrototoxic sau administrarea într-un timp de perfuzare mai scurt decât cel recomandat. Deteriorarea funcției renale, progresia până la insuficiență renală și necesitatea instituirii procedurii de dializă au fost raportate la pacienți după administrarea dozei inițiale sau după administrarea unei doze unice de acid zoledronic 4 mg (vezi punctul 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 Accord (vezi pct. 4.4). Multor dintre acești pacienți li s-au administrat chimioterapie și corticosteroizi. Aceștia au prezentat semne de infecție locală, inclusiv osteomielită. Majoritatea raportărilor se referă la pacienții cu neoplasm după extracții dentare sau alte tipuri de chirurgie dentară.

Fibrilație atrială

În cadrul unui studiu randomizat, dublu orb, controlat, cu o durată 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 paciențele cărora li s-a administrat acid zoledronic 5 mg și de 1,9% (75 din 3852) la paciențele cărora li s-a administrat placebo. Incidența apariției reacțiilor adverse grave constând în fibrilație atrială a fost de 1,3% (51 din 3862) la paciențele cărora li s-a administrat acid zoledronic 5 mg și de 0,6% (22 din 3852) la paciențele cărora li 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 asociată cu tumefierea articulațiilor. Debutul are loc la ≤ 3 zile după administrarea în perfuzie a acidului zoledronic, iar reacția este descrisă și folosind termenii de simptome „pseudo-gripale” sau „post-doza”.

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 studiului clinic, cât și a cazurilor raportate după punerea pe piață, există suficiente dovezi pentru a susține asocierea dintre tratamentul cu acidul zoledronic, evenimentul raportat, hipocalcemie, și apariția secundară a aritmiei cardiace. Mai mult, există dovezi ale unei asocieri între hipocalcemie și evenimentele neurologice secundare raportate la aceste cazuri, inclusiv convulsii, hipoestezie și tetanie (vezi punctul 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Experiența clinică privind intoxicația acută cu acid zoledronic este limitată. S-a raportat administrarea accidentală a unor doze de acid zoledronic de până la 48 mg. Pacienții cărora li s-au administrat doze mai mari decât cele recomandate (vezi punctul 4.2) trebuie supravegheați cu atenție, deoarece s-au observat disfuncție renală (inclusiv insuficiență renală) și modificări ale valorilor concentrațiilor plasmatică 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. În cadrul studiilor preclinice, au fost demonstrate următoarele proprietăți - *In vivo*: inhibarea resorbției osteoclastice osoase, care modifică microstructura măduvei osoase, făcând-o mai puțin permisivă la creșterea celulei tumorale, acțiune antiangiogenică 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 anti-adezivă/anti-invazivă.

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

Primul studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, a comparat doza de acid zoledronic 4 mg cu placebo în prevenția manifestărilor osoase (MO) la pacienții cu neoplasm de prostată. Doza de acid 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 tratați cu acid zoledronic 4 mg au raportat intensificări 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. 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 3**.

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

Tabelul 3: 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 4: Rezultate privind eficacitatea (pacienți cu tumori solide, altele decât neoplasm mamar sau neoplasm 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, realizat la pacienții cu mielom multiplu sau neoplasm mamar cu cel puțin o leziune osoasă, au fost comparate doza de acid zoledronic 4 mg cu doza de pamidronat 90 mg, administrate la interval de 3 până la 4 săptămâni. Rezultatele au demonstrat că doza de acid zoledronic 4 mg a prezentat o eficacitate comparabilă cu doza de pamidronat 90 mg în prevenirea MO. Analiza evenimentelor multiple a evidențiat reducerea semnificativă a riscului cu 16% la pacienții tratați cu acid zoledronic 4 mg, comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat pamidronat. Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în **tabelul 5**.

Tabelul 5: 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

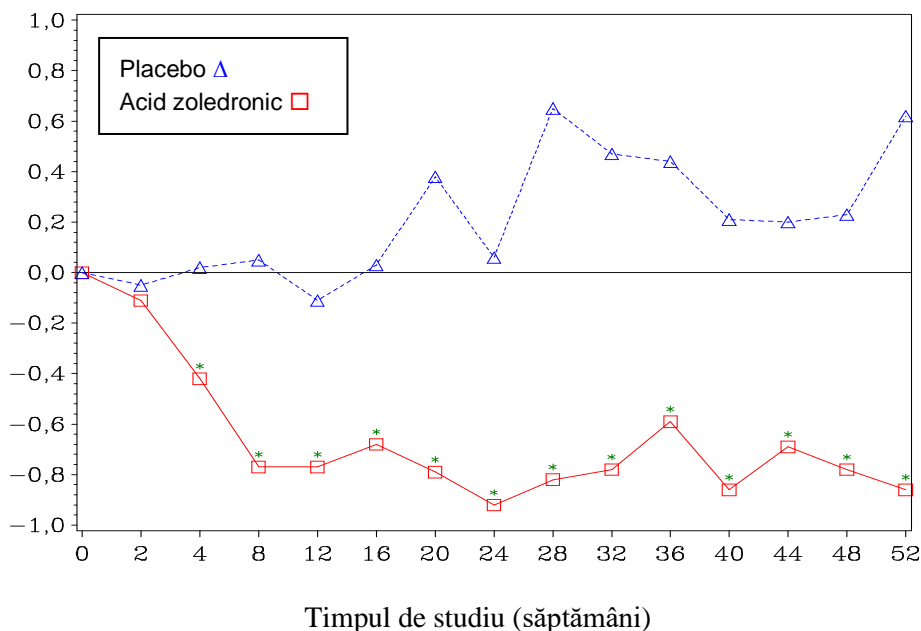
NApl Neaplicabil

De asemenea, doza de acid zoledronic 4 mg a fost investigată într-un studiu dublu orb, randomizat, controlat cu placebo, la 228 pacienți diagnosticați cu neoplasm mamar cu metastaze osoase, 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-a administrat doza de acid zoledronic 4 mg sau placebo la interval de patru săptămâni, timp de un an. Pacienții au fost distribuiți uniform în grupurile de tratament cu acid zoledronic, respectiv cu administrare de placebo.

Procentul MO (evenimente/persoană an) a fost de 0,628 în grupul de tratament cu acid zoledronic și de 1,096 în grupul 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, doza de acid zoledronic 4 mg a redus riscul MO cu 41% (rată de risc=0,59, $p=0,019$), comparativ cu placebo.

În grupul tratat cu acid zoledronic s-a observat o îmbunătățire semnificativă statistic a scorurilor durerii (utilizând Registrul de Evidență a Durerii, RED), comparativ cu placebo, la 4 săptămâni și la fiecare moment ulterior de evaluare din timpul studiului (Figura 1). 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 (* $p<0,05$)



Studiul CZOL446EUS122/SWOG

Obiectivul principal al acestui studiu de observație a fost estimarea incidenței cumulate a osteonecrozei de maxilar (OM) la 3 ani, la pacienții cu neoplazie, cu metastaze osoase, cărora le-a fost administrat acid zoledronic. În scopul optimei reprezentări a serviciilor de sănătate asigurate atât de

mediul academic cât și de cel comunitar, în funcție de indicațiile clinice, s-a administrat un alt tratament oncologic, terapia de inhibare a activității osteoclastelor și intervenție stomatologică. A fost recomandată o examinare dentară inițială, fără ca aceasta să fie obligatorie.

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

Rezultatele studiului clinic în tratamentul HIT

Studiile clinice în 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 avut valori cuprinse aproximativ în intervalul 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 6: Procentul pacienților, pe zile, care au răspuns complet în cadrul studiilor combinate privind HIT

| | Ziua 4 | Ziua7 | 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% |
| *valoare p comparativ cu pamidronat | | | |

Timpul median până la normalizarea calcemiei a fost de 4 zile. Timpul median până la recădere (creșterea din nou a calcemiei corectată în funcție de albuminemie $\geq 2,9$ mmol/l) a fost de 30 până la 40 zile pentru pacienții tratați cu acid zoledronic, comparativ cu 17 zile pentru cei tratați cu pamidronat 90 mg (valori p : 0,001 pentru doza de acid zoledronic 4 mg și 0,007 pentru doza de acid zoledronic 8 mg). Nu au existat diferențe semnificative statistic între cele două doze de acid zoledronic.

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

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

Copii și adolescenți

Rezultatele studiilor clinice în tratamentul osteogenesis imperfecta 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 intravenoasă de pamidronat 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.

Criteriul final principal de evaluare al 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 privind incidența fracturilor sau 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 membrilor inferioare la aproximativ 24% (femur) și 14% (tibia) 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 punctul 4.8). Reacțiile adverse enumerate în funcție de frecvență sunt prezentate în tabelul 7. 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 7: 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 |
| <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 |

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 (vezi punctul 4.8)

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

Agenția Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la 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 prevenția manifestărilor osoase la pacienții cu tumori maligne în stadiu avansat, cu implicare osoasă (vezi punctul 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, 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 maximă după 4 ore și <1% din valoarea maximă după 24 ore, cu o perioadă ulterioară de lungă durată, de concentrații plasmatiche foarte mici, care nu depășesc 0,1% din valoarea concentrației plasmatiche maxime înainte de administrarea celei de a doua perfuzii cu acid zoledronic din ziua 28.

Acidul zoledronic administrat intravenos se elimină printr-un proces trifazic: o eliminare rapidă bifazică din circulația sistemică, cu timpi de înjumătățire plasmatică $t_{1/2\alpha}$ de 0,24 ore și $t_{1/2\beta}$ de 1,87 ore, urmată de o fază de eliminare lungă, cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare $t_{1/2\gamma}$ de 146 ore. După administrarea de doze repetate de acid zoledronic, la intervale de 28 zile, nu a existat o acumulare a acidului zoledronic în plasmă. Acidul zoledronic nu este metabolizat și se excretă nemetabolizat pe cale renală. În timpul primelor 24 ore, $39 \pm 16\%$ din doza administrată se regăsește în urină, în timp ce cantitatea rămasă este legată în principal la nivelul țesutului osos. De la nivelul țesutului osos, această cantitate este eliberată foarte lent înapoi în circulația sistemică și este eliminată pe cale renală. Clearance-ul corporal total este de $5,04 \pm 2,5$ l/oră, este independent de doză și nu este influențat de sex, vârstă, rasă și greutate corporală. Creșterea duratei de perfuzare de la 5 la 15 minute determină o scădere cu 30% a concentrației plasmatiche a acidului zoledronic la sfârșitul perfuziei, dar nu are efect asupra ariei de sub curba concentrației plasmatiche 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 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 zoleronic a demonstrat o afinitate mică pentru componentele celulare ale sângelui uman, având un raport al concentrației sânge: plasmă de 0,59, într-un interval de 30 ng/ml până la 5000 ng/ml. Legarea la proteinele plasmatică este redusă, fracția liberă variind de la 60% la 2 ng/ml până la 77% la 2000 ng/ml 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 adulții cărora li s-au administrat doze echivalente, exprimate 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-letală 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 la câine a dozei de 0,005 mg/kg la intervale de 2-3 zile, timp de până la 52 săptămâni, au fost bine tolerate.

Cel mai frecvent rezultat observat în studiile cu doze repetate a fost reprezentat de creșterea țesutului spongios primar în metafizele oaselor lungi la animalele aflate în perioada de creștere, la aproape toate dozele, rezultat ce reflectă activitatea farmacologică antiresorbivă 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 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)
Citrát de sodiu
Clorurá de sodiu
Apá pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilitáti

Acest medicament nu trebuie sá viná în contact cu soluþii care conþin calciu și nu trebuie amestecat sau administrat intravenos împreuná cu alt medicament în aceeași linie de perfuzare.

6.3 Perioada de valabilitate

Înainte de deschiderea pungii: 30 de luni

Dupá prima deschidere: Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpii și condiþiile de pãstrare anterior utilizárii sunt responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauþii speciale pentru pãstrare

Acest medicament nu necesitá condiþii speciale de pãstrare.
Pentru condiþiile de pãstrare ale medicamentului dupá prima deschidere a pungii, vezi punctul 6.3.

6.5 Natura și conþinutul ambalajului

Acid zoledronic Accord 4 mg/100 ml soluþie perfuzabilá este furnizat în cutii cu 1, 4 sau 10 pungi din plastic.

100 ml soluþie în pungá din plastic poliolefinic, transparentá, incolorá, prevázutá cu douá orificii din polipropilená închise cu dop din cauciuc elastomeric și etanșat cu un capac din polipropilená. Recipientul este acoperit cu o pungá de plastic (HDPE/LLDPE/PP).

Este posibil ca nu toate mărímile de ambalaj sá fie comercializate.

6.6 Precauþii speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucþuni de manipulare

Informaþii suplimentare privind manipularea Acid zoledronic Accord, inclusiv instrucþuni privind prepararea dozelor reduse utilizând punga care conþine soluþia Acid zoledronic Accord, sunt furnizate la pct. 4.2.

Trebuie respectate tehnicile aseptice în timpul pregátirii perfuziei. Numai pentru utilizare unicá.

Trebuie utilizatá numai soluþia limpede, care nu prezintá particule sau modificári de culoare.

Profesioniștilor din domeniul sánatáþii li se recomandá sá nu elimine Acid zoledronic Accord neutilizat pe calea apei menajere. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementárilor locale.

7. DEÞINÁTORUL AUTORIZAÞIEI DE PUNERE PE PIAÞÁ

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Tašmowa 7, 02-677 Warszawa
Polonia

8. NUMÁRUL(ELE) AUTORIZAÞIEI DE PUNERE PE PIAÞÁ

15183/2023/01-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare – Septembrie 2018

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Noiembrie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2023