

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

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

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon cu 5 ml concentrat conține acid zoledronic 4 mg (sub formă de monohidrat).

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

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 osoasă sau hipercalcemie indusă de tumori) la pacienți adulți cu tumori maligne în stadiu avansat, cu implicare osoasă.
- Tratatamentul pacienților adulți cu hipercalcemie indusă de tumori (HIT).

4.2 Doze și mod de administrare

Acid zoledronic Teva trebuie prescris și utilizat numai de către medici cu experiență în administrarea intravenoasă a bifosfonaților. Pacienților tratați cu Acid zoledronic Teva 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 persoane vârstnice

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

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

Decizia de a trata pacienții cu metastaze osoase pentru prevenirea manifestărilor osoase trebuie să țină cont de faptul că debutul efectului tratamentului este la 2-3 luni.

Tratatamentul HIT

Adulți și persoane vârstnice

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

Insuficiență renală

HIT:

Tratamentul cu Acid zoledronic Teva la pacienții cu HIT și insuficiență renală severă trebuie luat în considerare numai după evaluarea riscurilor și beneficiilor tratamentului. Pacienții cu creatininemia > 400 μmol/l sau > 4,5 mg/dl au fost excluși din studiile clinice. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu HIT a căror creatininemie < 400 μmol/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 Teva la pacienții cu mieloame multiple sau leziuni osoase metastatice din tumori solide, trebuie determinate creatininemia și clearance-ul creatininei (Clcr). Clcr este calculat pe baza creatininemiei, utilizând formula Cockcroft-Gault. Acid zoledronic Teva nu este recomandat pacienților care prezintă insuficiență renală severă înaintea inițierii tratamentului, care pentru această populație este definită prin Clcr < 30 ml/min. În studiile clinice cu acid zoledronic, pacienții cu creatininemia > 265 μmol/l sau > 3,0 mg/dl au fost excluși.

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

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

* Dozele au fost calculate presupunând ASC țintă de 0,66 (mg•oră/l) (Clcr = 75 ml/min). Se anticipează că dozele reduse pentru pacienții cu insuficiență renală vor realiza aceeași ASC ca cea observată la pacienții cu clearance-ul creatininei de 75 ml/min.

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

- Pentru pacienții cu o creatininemie inițială normală (< 1,4 mg/dl sau < 124 μmol/l), o creștere de 0,5 mg/dl sau 44 μmol/l;
- Pentru pacienții cu creatininemie inițială anormală (> 1,4 mg/dl sau > 124 μmol/l), o creștere de 1,0 mg/dl sau 88 μmol/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 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 pct. 5.1, dar nu se poate face nicio recomandare privind doza.

Mod de administrare

Administrare intravenoasă.

Acid zoledronic Teva 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 15 minute.

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).

Instrucțiuni pentru prepararea dozelor reduse de Acid zoledronic Teva

Se extrage un volum corespunzător din concentrat conform necesităților, 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 reconstituirea și 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 9 mg/ml (0,9%) sau soluție de glucoză 5% m/v. Doza trebuie administrată într-o singură perfuzie intravenoasă cu durată de cel puțin 15 minute.

Acid zoledronic Teva concentrat nu trebuie amestecat cu calciu sau alte soluții perfuzabile care conțin cationi bivalenți, cum este soluția Ringer lactat și trebuie administrată sub formă de injecție intravenoasă unică pe linie separată de perfuzare.

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

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 păstrare

Generalități

Pacienții trebuie evaluați înainte de administrarea Acid zoledronic Teva, 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, precum calcemia, fosfatemia și magneziemia, trebuie supravegheați atent după începerea tratamentului cu Acid zoledronic Teva. Dacă apare 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.

Pentru osteoporoză și pentru tratamentul bolii Paget osoase sunt disponibile și alte medicamente care conțin acid zoledronic ca substanță activă. Pacienții tratați cu Acid zoledronic Teva nu trebuie tratați concomitent cu astfel de medicamente sau cu orice alți bifosfonați deoarece efectele combinate ale acestor medicamente sunt necunoscute.

Insuficiență renală

Pacienții cu HIT și semne ale unei deteriorări a funcției renale trebuie evaluați adecvat, având în vedere dacă beneficiul potențial la continuarea tratamentului cu Acid zoledronic Teva 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 a fost asociat cu raportări ale disfuncției renale. Factorii care pot crește posibilitatea de deteriorare a funcției renale includ deshidratarea, preexistența insuficienței renale, cicluri multiple de tratament cu acid zoledronic și alți bifosfonați, precum și utilizarea de alte medicamente nefrotoxice. Deși riscul se reduce pentru doze de 4 mg de acid zoledronic administrate într-un interval de 15 minute, deteriorarea funcției renale se poate totuși produce. Au fost raportate deteriorarea funcției renale, progresia la insuficiență renală și necesitatea instituirii procedurii de dializă după administrarea dozei inițiale sau a unei singure doze de 4 mg acid zoledronic. Creșteri ale creatininemiei pot să apară la unii pacienți în cazul administrării cronice a dozelor recomandate de acid zoledronic pentru prevenirea manifestărilor osoase, dar cu o frecvență mai redusă.

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

Din cauza potențialului impact al acidului zoledronic asupra funcției renale, a lipsei datelor de siguranță clinică la pacienții cu insuficiență renală severă (definită în studiile clinice prin creatininemie $\geq 400 \mu\text{mol/l}$ sau $\geq 4,5 \text{ mg/dl}$ pentru pacienții cu HIT și $\geq 265 \mu\text{mol/l}$ sau $\geq 3,0 \text{ mg/dl}$ pentru pacienții cu cancer și respectiv cu metastaze osoase) inițială și a datelor farmacocinetice limitate la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei $< 30 \text{ ml/min}$) inițială, nu este recomandată utilizarea Acid zoledronic Teva la pacienții cu insuficiență renală severă.

Insuficiență hepatică

Deoarece la pacienții cu insuficiență hepatică severă datele clinice disponibile sunt limitate, pentru această populație 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 Teva. 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, nevindicate, 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 bifosfonat 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, utilizare de 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 Teva.

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 bifosfonat 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.

Osteonecroză 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 experiența post-marketing, au fost raportate dureri osoase, articulare și/sau musculare puternice și ocazional incapacitante la pacienții cărora li se administrează acid zoledronic. Cu toate acestea, astfel de raportări au fost rare. Timpul scurs până la declanșarea simptomelor a variat de la o zi până la câteva luni de la începerea tratamentului. Majoritatea pacienților au resimțit o ameliorare a simptomelor după încetarea tratamentului. La un grup de pacienți s-a produs reapariția 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 contralateral. A fost raportată, de asemenea, vindecarea insuficientă a acestor fracturi. La pacienții la care se suspicionează o fractură femurală atipică până la finalizarea evaluării trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu bifosfonați pe baza aprecierii raportului risc-beneficiu individual.

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

Hipocalcemie

S-a raportat hipocalcemie la pacienții tratați cu Acid zoledronic Teva. 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 pct. 4.8). Se recomandă precauție când Acid zoledronic Teva 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 Teva. Pacienților trebuie să li se administreze suplimente de calciu și vitamina D în mod adecvat.

Excipient(tî)

Sodiu

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

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

Se recomandă prudență în cazul administrării bifosfonaților concomitent 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 Teva se utilizează împreună cu alte medicamente potențial nefrotoxice. De asemenea, în timpul tratamentului, trebuie avută în vedere posibilitatea apariției hipomagneziemiei.

La pacienții cu mielom multiplu, riscul disfuncției renale poate fi crescut atunci când Acid zoledronic Teva este administrat concomitent cu talidomidă.

Se recomandă precauție la administrarea Acid zoledronic Teva concomitent 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 asupra funcției de reproducere 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 Teva nu trebuie utilizat în timpul sarcinii. Femeilor aflate la vârsta fertilă 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 Teva 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 osos, care au ca rezultat hipocalcemia 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, precum amețeli și somnolență, pot avea o influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, prin urmare, trebuie luate măsuri de precauție pentru conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor în cazul administrării de Acid zoledronic Teva.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

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

Riscurile majore identificate asociate administrării 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 în raportate în studiile clinice și rapoarte după punerea pe piață, în special după tratamentul cronic cu acid zoledronic:

Tabelul 1

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

<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 (secundare hipocalcemiei)
<i>Tulburări oculare</i>	Frecvente: Mai puțin frecvente: Rare: Foarte rare:	Conjunctivită Vedere încețoșată, sclerită și inflamație la nivelul orbitelor Uveită Episclerită
<i>Tulburări cardiace</i>	Mai puțin frecvente: Rare:	Hipertensiune arterială, hipotensiune arterială, fibrilații atriale, hipotensiune arterială care duce la sincopă sau colaps circulator Bradycardie, aritmie cardiacă (secundară hipocalcemiei)
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>	Mai puțin frecvente: Rare:	Dispnee, tuse, bronhoconstricție Boală pulmonară interstițială
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	Frecvente: Mai puțin frecvente:	Greață, vărsături, apetit alimentar redus 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:	Spasme musculare, osteonecroză de maxilar
Foarte rare:	Osteonecroză a canalului auditiv extern (reacții adverse specifice clasei bifosfonaților) și osteonecroză la nivelul altor părți anatomice, inclusiv femur și sold
<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 flushing)
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 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 neoplazii avansate care implică sistemul osos, frecvența reacțiilor adverse de insuficiență renală, suspectate a fi asociate 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 deteriorării funcției renale includ deshidratare, insuficiență renală preexistentă, cicluri multiple de tratament cu acid zoledronic și alți bifosfonați, precum și utilizarea concomitentă a medicamentelor nefrotoxice sau utilizarea unui interval de perfuzare mai scurt decât cel recomandat în prezent. Deteriorarea renală, progresia până la insuficiență renală și necesitatea instituirii procedurii de dializă au fost raportate la pacienți după doza inițială sau doza unică de 4 mg acid zoledronic (vezi pct. 4.4).

Osteonecroză de maxilar

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

Fibrilații atriale

În cadrul unui studiu randomizat, dublu orb, controlat, cu durata de 3 ani, care a evaluat eficacitatea și siguranța administrării 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 cărora li s-a administrat placebo. Incidența reacțiilor adverse grave constând în fibrilație

atrială a fost de 1,3% (51 din 3862) la pacientele cărora li s-a administrat acid zoledronic 5 mg, și de 0,6% (22 din 3852) la pacientele cărora li s-a administrat placebo. Dezechilibrul observat în cadrul acestui studiu nu a fost observat în alte studii efectuate cu acid zoledronic, inclusiv cele efectuate cu doza de acid zoledronic 4 mg administrată la interval de 3-4 săptămâni la pacienții cu neoplasme. Mecanismul care stă la baza incidenței crescute a fibrilației atriale din acest studiu clinic unic nu este cunoscut.

Reacție de fază acută

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

Fracturi femurale atipice

În timpul experienței de după punerea pe piață au fost raportate următoarele reacții adverse (frecvență rară):

Fracturi subtrohanteriene și fracturi de diafiză femurală atipice (reacții adverse specifice clasei bifosfonaților).

Reacții adverse asociate hipocalcemiei

Hipocalcemia reprezintă un risc important, identificat ca fiind asociat cu administrarea Acid zoledronic Teva 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 Acid zoledronic Teva, 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 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, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Experiența clinică privind supradozajul acut cu acid zoledronic este limitată. S-a raportat administrarea din greșeală a unor doze de până la 48 mg de acid zoledronic. Pacienții cărora li s-au administrat doze mai mari decât cele recomandate (vezi pct. 4.2) trebuie supravegheați cu atenție deoarece s-au observat afectarea funcției renale (inclusiv insuficiență renală) și modificări ale valorilor concentrațiilor plasmatice ale electroliților plasmatici (inclusiv calciu, fosfor și magneziu). În eventualitatea unei hipocalcemii, trebuie administrat gluconat de calciu în perfuzie intravenoasă, 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. El 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 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 metastazei 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, acțiunea citostatică directă și pro-apoptotică asupra celulelor tumorale, efectul citostatic sinergic cu alte medicamente antitumorale, acțiunea anti-adezivă/anti-invazivă.

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

Primul studiu randomizat, dublu-orb, placebo-controlat a comparat 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 acid zoledronic 4 mg comparativ cu grupul placebo. Pacienții cărora li s-a administrat acid zoledronic 4 mg au raportat creșteri mai mici ale durerii decât cei care cărora li s-a administrat placebo, iar diferențele au devenit semnificative în lunile 3, 9, 21 și 24. Puțini pacienți tratați cu acid zoledronic au suferit 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 alte tipuri de tumori solide decât neoplasmul mamar sau 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)

	<u>Orice MO (+HIT)</u>		<u>Fracturi*</u>		<u>Radioterapie osoasă</u>	
	acid zoledronic 4 mg	Placebo	acid zoledronic 4 mg	Placebo	acid zoledronic 4 mg	Placebo
N	214	208	214	208	214	208
Procentul pacienților cu MO (%)	38	49	17	25	26	33
Valoarea p	0,028		0,052		0,119	
Timpul median până la MO (zile)	488	321	NR	NR	NR	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	-	NA	NA	NA	NA
Valoarea p	0,002		NA		NA	

* Include fracture vertebrale și non-vertebrale

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

NA Neatins

NC Nu este cazul

Tabelul 3: Rezultate privind eficacitatea (pacienți cu tumori solide altele decât neoplasmul mamar sau de prostată)

	<u>Orice MO (+HIT)</u>		<u>Fracturi*</u>		<u>Radioterapie osoasă</u>	
	acid zoledronic 4 mg	Placebo	acid zoledronic 4 mg	Placebo	acid zoledronic 4 mg	Placebo
N	257	250	257	250	257	250
Procentul pacienților cu MO (%)	39	48	16	22	29	34
Valoarea p	0,039		0,064		0,173	
Timpul median până la MO (zile)	236	155	NR	NR	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	-	NA	NA	NA	NA
Valoarea p	0,003		NA		NA	

* 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

NC Nu este cazul

Într-un studiu de fază III, randomizat, dublu-orb, la pacienții cu mielom multiplu sau neoplasm mamar cu cel puțin o leziune osoasă au fost comparate doza de acid zoledronic 4 mg cu doza de pamidronat 90 mg la interval de 3 până la 4 săptămâni. Rezultatele au demonstrat că doza de acid zoledronic 4 mg a prezentat o eficacitate comparabilă cu doza de pamidronat 90 mg în prevenirea MO. Analiza

evenimentelor multiple a evidențiat reducerea semnificativă a riscului, cu 16%, la pacienții tratați cu acid zoledronic 4 mg comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat pamidronat. Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în tabelul 4.

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

	Orice MO (+HIT)		Fracturi*		Radioterapie osoasă	
	acid zoledronic 4 mg	Pam 90 mg	acid zoledronic 4 mg	Pam 90 mg	acid zoledronic 4 mg	Pam 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	NR	714	NR	NR
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	-	NA	NA	NA	NA
Valoarea p	0,030		NA		NA	

* 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

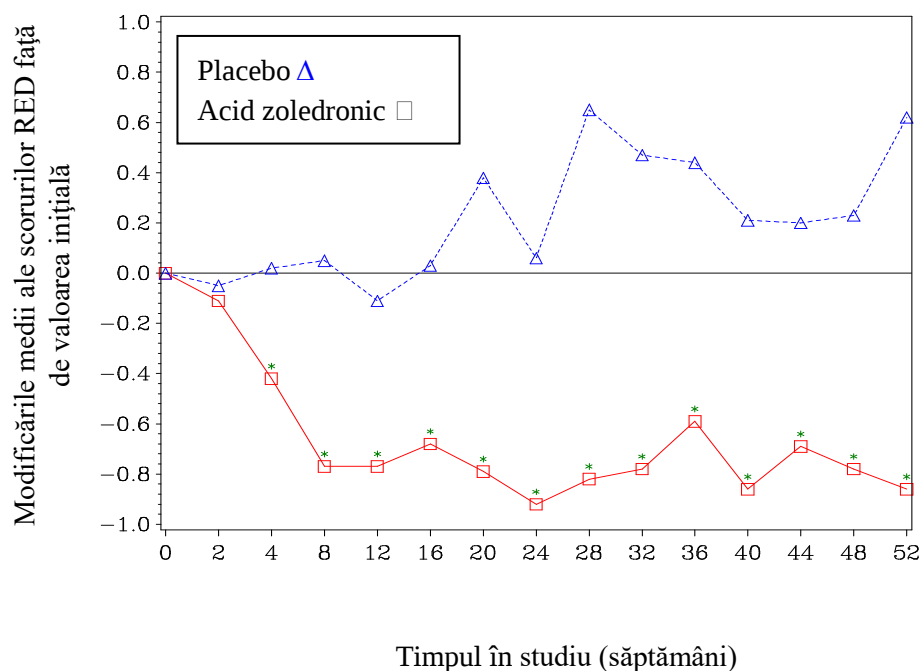
NC Nu este cazul

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 cancerului de sân, pentru a evalua efectul avut de acidul zoledronic 4 mg asupra procentului manifestărilor osoase (MO), calculat ca numărul total de evenimente MO (excluzând hipercalcemia și modificat pentru fracturi anterioare), împărțit la perioada totală de risc. Pacienților li s-a administrat acid zoledronic 4 mg sau placebo la interval de patru săptămâni, timp de un an. Pacienții au fost distribuiți uniform în grupurile tratate cu acid zoledronic și cu administrare de placebo.

Procentul MO (evenimente/persoană an) a fost 0,628 pentru acid zoledronic și de 1,096 pentru placebo. Procentul pacienților cu cel puțin o MO (excluzând calcemia) a fost de 29,8% în grupul tratat cu acid zoledronic, comparativ cu 49,6% în grupul cu administrare de 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 moment ulterior de evaluare din timpul studiului (Figura 1). Pe toată perioada de evaluare, în grupul tratat cu acid zoledronic, scorul durerii a fost sub valoarea inițială și reducerea durerii a fost însoțită de o tendință de scădere a scorului utilizării analgezicelor.

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



Studiul CZOL446EUS122/SWOG

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

În rândul celor 3491 pacienți evaluabili, au fost confirmate 87 cazuri de diagnostic OM. Incidența generală cumulată estimată a OM confirmată, la 3 ani, a fost de 2,8% (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 hipercalcemia 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 hipercalcemie 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 acid zoledronic 8 mg și în Ziua 7 pentru acid zoledronic 4 mg și 8 mg. Au fost observate următoarele procente 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 acid zoledronic 4 mg și 0,007 pentru acid zoledronic 8 mg). Nu au existat diferențe semnificative statistice între cele două doze de acid zoledronic.

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

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 mg și 8 mg și pamidronat 90 mg) a fost similar în ceea ce privește tipul și gravitatea.

Copii și adolescenți

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

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

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

Tipurile de reacții adverse observate la această categorie au fost similare celor observate anterior la pacienți adulți cu tumori maligne în stadiu avansat, care implică sistemul osos (vezi pct. 4.8). Reacțiile adverse enumerate 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 osteogeneză imperfectă 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: Frecvente:	Vărsături, greață 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: Frecvente:	Febră, oboseală Reacție de fază acută, durere
<i>Investigații diagnostice</i>	Foarte frecvente: Frecvente:	Hipocalcemie 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 acid zoledronic (vezi pct. 4.8)

La pacienții copii și adolescenți cu osteogenesis imperfectă 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 pentru Medicamente a amânat obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu medicamentul de referință care conține acid zoledronic la toate subgrupurile de copii și adolescenți în tratamentul hipercalcemiei induse de tumori și prevenirea manifestărilor osoase la pacienți cu tumori maligne în stadiu avansat, cu implicare osoasă (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Administrarea în perfuzie cu durată de 5 și 15 minute a dozelor de acid zoledronic de 2 mg, 4 mg, 8 mg 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, concentrațiile plasmatice ale acidului zoledronic cresc rapid, atingând concentrația plasmatică maximă la sfârșitul perioadei de perfuzare, urmată de o scădere rapidă până la $< 10\%$ din valoarea concentrației plasmatice maxime după 4 ore și $< 1\%$ din valoarea concentrației plasmatice maxime după 24 ore, cu o perioadă ulterioară prelungită, de concentrații plasmatice foarte mici, care nu depășesc $0,1\%$ din valoarea concentrațiilor plasmatice maxime, înainte de a doua perfuzie 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 $t_{1/2\alpha}$ de 0,24 ore și $t_{1/2\beta}$ de 1,87 ore, urmată de o fază de eliminare lungă, cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare $t_{1/2\gamma}$ de 146 ore. După administrarea de doze repetate de acid zoledronic, la intervale de 28 zile, nu a existat o acumulare a acidului zoledronic în plasmă. Acidul zoledronic nu este metabolizat și se excretă nemetabolizat pe cale renală. În timpul primelor 24 ore, $39 \pm 16\%$ din doza administrată se regăsește în urină, în timp ce cantitatea rămasă este în principal legată la nivelul țesutului osos. De la nivelul țesutului osos, această

cantitate este eliberată foarte lent înapoi în circulația sistemică și este eliminată pe cale renală. Clearance-ul corporal total este de $5,04 \pm 2,5$ l/oră, este independent de doză și nu este influențat de sex, vârstă, rasă și greutate corporală. Creșterea duratei perfuziei de la 5 la 15 minute determină o scădere cu 30% a concentrației plasmatice a acidului zoledronic la sfârșitul perfuziei, dar nu are efect asupra ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp.

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

Nu sunt disponibile date privind farmacocinetica acidului zoledronic la pacienții cu hipercalemie sau cu insuficiență hepatică. *In vitro*, acidul zoledronic nu inhibă enzimele citocromului P450 la om, nu prezintă procese de metabolizare și, în studiile la animale, < 3% din doza administrată a fost regăsită în materiile fecale, sugerând rolul nerelevant al funcției hepatice în farmacocinetica acidului zoledronic.

Clearance-ul renal al acidului zoledronic a fost corelat cu clearance-ul creatininei, clearance-ul renal reprezentând $75 \pm 33\%$ din clearance-ul creatininei, cu o medie de 84 ± 29 ml/min (între 22 și 143 ml/min) la cei 64 pacienți cu cancer înrolați în studiu. Analiza populațională a demonstrat că pentru un pacient cu clearance-ul creatininei de 20 ml/min (insuficiență renală severă) sau de 50 ml/min (insuficiență moderată), clearance-ul corespunzător anticipat al acidului zoledronic ar fi de 37% sau respectiv de 72%, din cel al unui pacient cu clearance-ul creatininei de 84 ml/min. Pentru pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) sunt disponibile numai date farmacocinetice limitate.

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

Grupuri 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 vârste cuprinse între 3 și 17 este similară cu cea observată la adulți, la o valoare similară a dozei, calculată în mg/kg. Vârsta, masa corporală, sexul și clearance-ul creatininei par să nu aibă niciun efect asupra expunerii sistemice la acid zoledronic.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate acută

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

Toxicitate subcronică și cronică

Acidul zoledronic a fost bine tolerat atunci când a fost administrat subcutanat la șobolan și intravenos la câine, în doze de până la 0,02 mg/kg pe zi timp de 4 săptămâni. 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 de asemenea bine tolerate.

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

În studiile la animale, pe termen lung, cu doze repetate, administrate parenteral, limitele de siguranță privind efectele renale au fost reduse, dar concentrațiile plasmatice la care nu apar evenimente adverse

(NOAEL) cumulative, în studii cu doză unică (1,6 mg/kg) și în studii cu doze multiple cu durată 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 corp).

Potențial mutagen și carcinogenitate

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol

Citrat de sodiu

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Pentru a evita potențialele incompatibilități, soluția concentrată de Acid zoledronic Teva trebuie diluată cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție de glucoză 5%.

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

Studiile efectuate pe flacoanele din sticlă, precum și pe mai multe tipuri de pungi de perfuzie și linii de perfuzare fabricate din clorură de polivinil, polietilenă și polipropilenă (umplute din fabricație cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție de glucoză 5%) nu au arătat nicio incompatibilitate.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

După diluare: Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată pentru 24 ore la 2°C - 8°C și 25°C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 24 ore la 2°C – 8°C. Soluția păstrată la frigider trebuie adusă apoi la temperatura camerei, anterior administrării.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Pentru condițiile de păstrare a soluției reconstituite pentru perfuzare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din plastic - polimer cicloolefinic (COP) sau din sticlă transparentă (de tip I) cu dop din cauciuc clorobutilic/butilic flurotec și capsă din aluminiu cu capac detașabil din plastic.

Fiecare flacon conține 5 ml de concentrat.

Mărimi de ambalaj: 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, 5 ml concentrat dintr-un flacon sau volumul de concentrat extras conform necesităților trebuie apoi diluat cu 100 ml de soluție perfuzabilă fără calciu (soluție de clorură de sodiu 0,9% m/v sau soluție de glucoză 5% m/v).

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

Trebuie respectate tehnicile aseptice în timpul pregătirii perfuziei. Fiecare flacon este destinat unei singure utilizări.

Trebuie utilizată numai soluția limpede, care nu prezintă particule sau decolorare.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Olanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/771/001-006

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 16 august 2012
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 22 mai 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricanților responsabili pentru eliberarea seriei

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Olanda

PLIVA Croatia Ltd
Prilaz baruna Filipovića 25,
10 000 Zagreb
Croația

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa producătorului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- La cererea Agenției Europene pentru Medicamente,
- La modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului

DAPP trebuie să asigure implementarea cardului pentru pacient privind osteonecroza de maxilar.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Acid zoledronic Teva 4 mg/5 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
acid zoledronic

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon cu concentrat conține acid zoledronic 4 mg (sub formă de monohidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: manitol, citrat de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă

1 flacon x 5 ml

4 flacoane x 5 ml

10 flacoane x 5 ml

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru o singură administrare.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare intravenoasă după diluare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

A se utiliza imediat după diluare.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/771/001 1 flacon din plastic
EU/1/12/771/002 4 flacoane din plastic
EU/1/12/771/003 10 flacoane din plastic
EU/1/12/771/004 1 flacon din sticlă
EU/1/12/771/005 4 flacoane din sticlă
EU/1/12/771/006 10 flacoane din sticlă

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Acid zoledronic Teva 4 mg/5 ml concentrat steril
acid zoledronic
i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se dilua înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Acid zoledronic Teva 4 mg/5 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă acid zoledronic

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să vi se administreze acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Acid zoledronic Teva și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Acid zoledronic Teva
3. Cum vi se administrează Acid zoledronic Teva
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Acid zoledronic Teva
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Acid zoledronic teva și pentru ce se utilizează

Substanța activă din acest medicament este acidul zoledronic, care face parte dintr-un grup de substanțe denumite bifosfonați. Acidul zoledronic acționează prin fixarea sa la nivelul osului și prin scăderea vitezei modificării osului. Se utilizează:

- **Pentru prevenirea complicațiilor osoase**, de exemplu fracturi, la pacienți adulți cu metastaze osoase (extindere a cancerului de la locul primar la nivelul oaselor).
- **Pentru reducerea cantității de calciu** din sânge la pacienți adulți la care aceasta este prea mare, din cauza prezenței unei tumori. Tumorile pot accelera modificările normale ale osului, astfel încât eliberarea calciului din os este crescută. Această afecțiune este cunoscută sub denumirea de hipercalcemie indusă de tumori (HIT).

2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Acid zoledronic Teva

Urmați cu atenție toate indicațiile pe care le primiți de la medicul dumneavoastră.

Medicul dumneavoastră vă va efectua analize de sânge înainte ca dumneavoastră să începeți tratamentul cu Acid zoledronic Teva și va verifica răspunsul dumneavoastră la tratament, la intervale regulate.

Nu trebuie să vi se administreze Acid zoledronic Teva

- dacă alăptați.
- dacă sunteți alergic la acidul zoledronic, la alți bifosfonați (grupul de substanțe căruia îi aparține acidul zoledronic) sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte de a vi se administra Acid zoledronic Teva, adresați-vă medicului dumneavoastră:

- dacă aveți sau ați avut **probleme renale**.
- dacă resimțiți sau ați resimțit **o durere, o umflare sau amorțeală** la nivelul maxilarului sau o senzație de greutate la nivelul maxilarului sau v-a căzut un dinte. Este posibil ca medicul

dumneavoastră să vă recomande să efectuați o examinare stomatologică înainte de a începe tratamentul cu Acid zoledronic Teva.

- dacă urmați un **tratament stomatologic** sau vi se va efectua o operație stomatologică, spuneți dentistului dumneavoastră că urmați tratament cu Acid zoledronic Teva și informați-l pe medicul dumneavoastră cu privire la tratamentul stomatologic.

În timpul tratamentului cu Acid zoledronic Teva, trebuie să aveți o bună igienă orală (inclusiv periaj regulat) și examinări dentare de rutină.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau medicului dumneavoastră dentist dacă aveți orice probleme la nivelul gurii sau dinților, cum sunt dinți mobili, durere sau umflare, ulceratii care nu se vindecă sau secreții, deoarece acestea pot fi semne ale unei boli numite osteonecroză de maxilar.

Pacienții cărora li se administrează chimioterapie și/sau radioterapie, care iau steroizi, cărora li se efectuează intervenții chirurgicale stomatologice, care nu beneficiază de asistență stomatologică de rutină, care fumează sau care au fost tratați anterior cu un bifosfonat (utilizat pentru tratarea sau prevenirea tulburărilor de la nivelul oaselor) pot prezenta un risc mai mare de a dezvolta osteonecroză de maxilar.

La pacienții tratați cu Acid zoledronic Teva au fost raportate concentrații scăzute de calciu în sânge (hipocalcemie), care determină uneori crampe musculare, uscarea pielii, senzație de arsură. Secundar hipocalcemiei severe, au fost raportate bătăi neregulate ale inimii (aritmii cardiace), convulsii, spasme și contracturi musculare (tetanie). În unele cazuri, hipocalcemia poate avea potențial letal. Dacă prezentați oricare dintre aceste manifestări, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră. Dacă aveți hipocalcemie preexistentă, aceasta trebuie corectată înainte de administrarea primei doze de Acid zoledronic Teva. Vi se vor administra suplimente adecvate de calciu și vitamina D.

Pacienți cu vârsta de cel puțin 65 ani

Acid zoledronic Teva poate fi administrat persoanelor cu vârsta de cel puțin 65 ani. Nu există nici o dovadă care să sugereze necesitatea oricăror precauții suplimentare.

Copii și adolescenți

Acid zoledronic Teva nu este recomandat pentru utilizare la adolescenți și copii cu vârsta sub 18 ani.

Acid zoledronic Teva împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Este foarte important să spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, de asemenea:

- Aminoglicozide (un tip de medicamente utilizate pentru tratarea infecțiilor severe), calcitonină (un tip de medicament utilizat pentru a trata osteoporoza post-menopauzală și hipercalcemia), diuretice de ansă (un tip de medicament utilizat pentru a trata tensiunea arterială mare sau edemul) sau alte medicamente care scad concentrația de calciu, deoarece asocierea acestora cu bifosfonați poate determina o concentrație prea scăzută a calciului în sânge.
- Talidomidă (un medicament utilizat pentru tratarea unui anumit tip de cancer al sângelui, cu manifestări la nivel osos) sau orice alte medicamente care pot fi nocive pentru rinichii dumneavoastră.
- Alte medicamente care au în compoziție și acid zoledronic și care sunt utilizate pentru tratamentul osteoporozei și al altor afecțiuni necanceroase ale sistemului osos sau orice alți bifosfonați, deoarece efectele combinate ale acestor medicamente administrate concomitent cu Acid zoledronic Teva nu sunt cunoscute.
- Medicamente anti-angiogene (utilizate pentru tratamentul cancerului), deoarece administrarea concomitentă a acestora cu acidul zoledronic a fost asociată cu un risc crescut de osteonecroză de maxilar (OM).

Sarcina și alăptarea

Nu trebuie să vi se administreze Acid zoledronic Teva dacă sunteți gravidă. Spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți sau credeți că ați putea fi gravidă.

Nu trebuie să vi se administreze Acid zoledronic Teva dacă alăptați.

Adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a lua orice medicament în timpul sarcinii sau alăptării.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Au fost raportate cazuri foarte rare de somnolență în cazul utilizării acidului zoledronic. De aceea, trebuie să fiți atent când conduceți vehicule, folosiți utilaje sau efectuați alte activități care vă necesită întreaga atenție.

Acid zoledronic Teva conține sodiu

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

3. Cum vi se administrează Acid zoledronic Teva

- Acid zoledronic Teva trebuie administrat numai de profesioniști în domeniul sănătății, instruiți pentru administrarea intravenoasă a bifosfonaților, și anume în venă.
- Medicul dumneavoastră vă va recomanda să beți suficientă apă înainte de fiecare tratament pentru a evita deshidratarea.
- Urmați cu atenție toate celelalte indicații pe care le primiți de la medicul dumneavoastră, farmacist sau asistentă.

Ce cantitate de Acid zoledronic Teva se administrează

- Doza unică uzuală administrată este de 4 mg.
- Dacă aveți probleme ale rinichilor, medicul dumneavoastră vă va administra o doză mai mică, în funcție de gravitatea problemei rinichilor dumneavoastră.

Cât de des se administrează Acid zoledronic Teva

- Dacă sunteți tratat pentru prevenirea complicațiilor osoase cauzate de metastaze osoase, vi se va administra o perfuzie cu Acid zoledronic Teva la interval de trei până la patru săptămâni.
- Dacă sunteți tratat pentru a reduce cantitatea de calciu din sângele dumneavoastră, vi se va administra în mod normal o singură perfuzie cu Acid zoledronic Teva.

Cum se administrează Acid zoledronic Teva

- Acid zoledronic Teva se administrează prin injecție intravenoasă lentă (perfuzie în venă), pe o durată de cel puțin 15 minute și trebuie administrat intravenos, singur, printr-o linie de perfuzare separată.

La pacienții cu valori ale calciului în sânge nu prea mari se vor prescrie și doze suplimentare de calciu și vitamina D, care vor fi luate zilnic.

Dacă vi se administrează mai mult Acid zoledronic Teva decât trebuie

Dacă vi s-au administrat doze mai mari decât cele recomandate, trebuie să fiți supravegheat cu atenție de către medicul dumneavoastră. Acest lucru este necesar deoarece pot apare anomalii ale concentrațiilor plasmatice ale electroliților (de exemplu modificări ale valorilor concentrațiilor calciului, fosforului și magneziului) și/sau modificări ale funcției rinichilor, inclusiv insuficiență renală severă. Dacă valoarea concentrației calciului scade prea mult, vi se poate administra calciu elementar în perfuzie intravenoasă.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, Acid zoledronic Teva poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Cele mai frecvente reacții adverse sunt în general ușoare și vor dispărea probabil după o scurtă perioadă de timp.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră despre oricare dintre următoarele reacții adverse grave:

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- Insuficiență renală severă (va fi stabilită, în mod normal, de medicul dumneavoastră prin anumite analize de sânge specifice).
- Valori scăzute ale calciului în sânge.

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- Durere la nivelul gurii, dinților și/sau maxilarului, umflături sau afte în interiorul gurii sau la nivelul mandibulei sau maxilarului, care nu se vindecă, secreții, amorțeală sau senzație de greutate la nivelul maxilarului sau pierdere a unui dinte. Acestea pot fi semne ale deteriorării oaselor de la nivelul maxilarului (osteonecroză). Spuneți imediat medicului dumneavoastră și dentistului dacă prezentați astfel de simptome în timpul tratamentului cu Acid zoledronic Teva sau după întreruperea tratamentului.
- Bătăile neregulate ale inimii (fibrilații atriale) au fost observate la pacienții cărora li s-a administrat acid zoledronic pentru osteoporoză postmenopauzală. În prezent, nu este clar dacă acidul zoledronic determină aceste bătăi neregulate ale inimii, dar trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră dacă prezentați aceste simptome după ce vi s-a administrat acid zoledronic.
- Reacție alergică severă: dificultăți la respirație, umflare, mai ales la nivelul feței și gâtului.

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane):

- Ca o consecință a valorilor scăzute de calciu: bătăi neregulate ale inimii (aritmie cardiacă; secundară hipocalcemiei).
- O tulburare a funcției rinichilor, numită sindromul Fanconi (care va fi, în mod normal, diagnosticată de medicul dumneavoastră cu ajutorul anumitor teste de urină).

Foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 persoane):

- Ca urmare a concentrațiilor scăzute de calciu: convulsii, amorțeală și tetanie (secundare hipocalcemiei).
- Discuțați cu medicul dumneavoastră dacă aveți durere la nivelul urechii, secreție din ureche și/sau infecție a urechii. Acestea ar putea fi semne ale deteriorării oaselor de la nivelul urechii.
- Osteonecroza a fost, de asemenea, observată foarte rar la nivelul altor oase, în afară de maxilar, mai ales la nivelul șoldului sau coapsei. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați simptome, cum sunt debutul sau agravarea durerii sau rigidității, în timpul tratamentului cu Acid zoledronic Teva sau după oprirea tratamentului.

Anunțați medicul dumneavoastră, cât mai curând posibil, în cazul apariției oricăruia dintre următoarele reacții adverse:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- Concentrații reduse de fosfat în sânge.

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- Durere de cap și sindrom pseudogripal, constând în febră, oboseală, slăbiciune, somnolență, frisoane și dureri de oase, articulații și/sau musculare. În majoritatea cazurilor, nu este necesar tratament specific, iar simptomele dispar în scurt timp (câteva ore sau zile).
- Reacții gastro-intestinale de tip greață și vărsături, precum și lipsă a poftei de mâncare.
- Număr redus de celule roșii în sânge (anemie).
- Conjunctivită.

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- Reacții de hipersensibilitate.
- Tensiune arterială mică.
- Durere toracică.

- Reacții pe piele (înroșire și edem) la locul de administrare a perfuziei, erupții pe piele, mâncărimi.
- Tensiune arterială mare (hipertensiune arterială), senzație de lipsă de aer, amețeli, anxietate, tulburări ale somnului, tulburări ale gustului, tremurături, furnicături sau amorțire la nivelul mâinilor și picioarelor, diaree, constipație, durere abdominală, senzație de gură uscată.
- Număr redus de celule albe și plachete în sânge.
- Concentrații reduse de magneziu și potasiu în sânge. Medicul dumneavoastră va monitoriza aceste concentrații și va lua orice măsuri necesare.
- Creștere în greutate.
- Transpirație crescută.
- Somnolență.
- Vedere încețoșată, lăcrimare excesivă a ochilor, sensibilitate la lumină.
- Senzație bruscă de frig, însoțită de leșin, lipsă de vlagă sau cădere.
- Dificultate la respirație, însoțită de respirație șuierătoare sau tuse.
- Urticarie.

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane):

- Bătăi lente ale inimii.
- Confuzie.
- Rareori poate să apară fractura neobișnuită la nivelul femurului, în special la pacientele care urmează un tratament pe termen lung pentru osteoporoză. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă prezentați durere, slăbiciune sau disconfort la nivelul coapsei, șoldului sau la nivel inghinal, deoarece acest lucru poate fi un semn precoce al unei posibile fracturi de femur.
- Boală pulmonară interstițială (inflamație a țesutului din jurul sacilor care conțin aer de la nivelul plămânilor).
- Simptome similare gripei, inclusiv artrită și umflare a articulațiilor.
- Înroșire și/sau umflare a ochilor, însoțite de durere.

Foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 persoane):

- Leșin din cauza tensiunii arteriale mici.
- Dureri osoase, articulare și/sau musculare severe și, ocazional, invalidante.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Acid zoledronic Teva

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe eticheta flaconului, după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

După diluare, este de preferat ca medicamentul să fie utilizat imediat. În cazul în care nu se utilizează imediat, durata și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului. Timpul total dintre diluare, păstrare la frigider la 2°C – 8°C și sfârșitul administrării nu trebuie să depășească 24 de ore.

Nu utilizați acest medicament dacă observați particule sau decolorări în soluție.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Acid zoledronic Teva

- Substanța activă este acidul zoledronic. Fiecare flacon conține acid zoledronic 4 mg (sub formă de monohidrat).
- Celelalte componente sunt: manitol, citrat de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Acid zoledronic Teva și conținutul ambalajului

Acid zoledronic Teva este disponibil sub formă de **concentrat pentru soluție perfuzabilă**. Fiecare flacon din plastic sau din sticlă transparentă conține 5 ml concentrat limpede, incolor.

Acid zoledronic Teva este disponibil în cutii cu 1, 4 sau 10 flacoane.
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Olanda

Fabricantul

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem
Olanda

PLIVA Croatia Ltd
Prilaz baruna Filipovića 25,
10 000 Zagreb
Croația

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață.

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Активис ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +353 19127700

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 19127700

Ísland

Teva Finland Oy
Finnland
Sími: +358 201805900

Italia

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

Κύπρος

Specifar A.B.E.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos,
Lda.
Tel: +351 214767550

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977628500

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

--

Următoarele informații sunt destinate numai medicilor și profesioniștilor din domeniul sănătății:

Cum se prepară și se administrează Acid zoledronic Teva

- Pentru a prepara o soluție perfuzabilă conținând 4 mg acid zoledronic, diluați apoi soluția reconstituită de Acid zoledronic Teva (5 ml) cu 100 ml soluție perfuzabilă fără calciu sau alți cationi bivalenți. Dacă este necesară o doză mai mică de acid zoledronic, extrageți mai întâi volumul necesar din soluția reconstituită conform indicațiilor de mai jos și apoi diluați-l cu 100 ml soluție perfuzabilă. Pentru a evita potențialele incompatibilități, soluția perfuzabilă utilizată pentru diluare trebuie să fie soluție de clorură de sodiu 0,9% m/v sau soluție de glucoză 5% m/v.

Nu amestecați soluția reconstituită de Acid zoledronic Teva cu soluții care conțin calciu sau alte soluții care conțin cationi bivalenți, precum soluția Ringer lactat.

Instrucțiuni pentru prepararea dozelor reduse de Acid zoledronic Teva:

Extrageți volumul corespunzător din soluția reconstituită (4 mg/5 ml), 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
- Numai pentru utilizare unică. Orice soluție neutilizată trebuie eliminată. Trebuie utilizată numai soluția limpede, care nu prezintă particule și decolorare. Trebuie respectate tehnicile aseptice în timpul pregătirii perfuziei.
 - Din punct de vedere microbiologic, soluția perfuzabilă diluată trebuie utilizată imediat. Vă rugăm să consultați mai jos timpul maxim de păstrare anterior administrării.
 - Soluția conținând acid zoledronic se administrează într-o singură perfuzie intravenoasă, cu durată de 15 minute, printr-o linie separată de perfuzare. Starea de hidratare a pacienților trebuie evaluată înainte de și după administrarea de Acid zoledronic Teva, pentru a se asigura faptul că sunt hidratați adecvat.
 - Studiile efectuate cu diferite tipuri de linii de perfuzare fabricate din clorură de polivinil, polietilenă și polipropilenă nu au dovedit incompatibilitate cu acidul zoledronic.
 - Deoarece nu există date disponibile privind compatibilitatea dintre acid zoledronic și alte substanțe administrate intravenos, acidul zoledronic nu trebuie amestecat cu alte medicamente/substanțe și trebuie administrat întotdeauna printr-o linie de perfuzare separată.

Cum se păstrează Acid zoledronic Acid

Flacon nedeschis

- A nu se lăsa Acid zoledronic Teva la îndemâna și vederea copiilor.
- Nu utilizați Acid zoledronic Teva după data de expirare înscrisă de flacon și pe cutie, după EXP.

Soluția diluată

- Soluția perfuzabilă de Acid zoledronic Teva diluată este de preferat a fi utilizată imediat. Dacă soluția nu este utilizată imediat, condițiile de păstrare anterior utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului, iar soluția trebuie păstrată la frigider la temperaturi cuprinse între 2°C – 8°C.
- Timpul total dintre diluare, păstrare la frigider și sfârșitul administrării nu trebuie să depășească 24 de ore.