

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Acid zoledronic medac 4 mg/100 ml soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon cu 100 ml soluție conține acid zoledronic 4 mg (sub formă de monohidrat).

Un ml de soluție conține acid zoledronic 0,04 mg (sub formă de monohidrat)

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție perfuzabilă

Soluție limpede, incoloră

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

- Prevenirea manifestărilor osoase (fracturi patologice, compresie spinală, iradiere sau chirurgie la nivel osos sau hipercalcemie indusă de tumori) la 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 medac trebuie prescris și utilizat numai de către profesioniști din domeniul sănătății cu experiență în administrarea intravenoasă a bifosfonaților. Pacienților cărora li se administrează tratament cu Acid zoledronic medac trebuie să li se pună la dispoziție prospectul și cardul pentru pacient.

Doze

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

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

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

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

Tratamentul HIT

Adulți și vârstnici

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

Insuficiență renală

HIT:

Tratamentul cu acid zoledronic 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 la pacienții cu mielom multiplu sau leziuni osoase metastatice induse de tumori solide, trebuie determinate creatininemia și clearance-ul creatininei (Clcr). Clcr este calculat pe baza creatininemiei, utilizând formula Cockcroft-Gault. Acidul zoledronic nu este recomandat pacienților care prezintă insuficiență renală severă înaintea inițierii tratamentului, care pentru această grupă de pacienți este definită prin Clcr < 30 ml/min. În studiile clinice efectuate cu acid zoledronic, pacienții cu creatininemia > 265 μmol/l sau > 3,0 mg/dl au fost excluși.

La pacienții cu funcție renală normală (definită ca Clcr > 60 ml/min), acidul zoledronic 4 mg/100 ml soluție perfuzabilă poate fi administrat direct, fără nicio altă pregătire prealabilă. La pacienții cu metastaze osoase care prezintă insuficiență renală ușoară până la moderată înainte de începerea tratamentului, care pentru această grupă de pacienți este definită prin Clcr 30-60 ml/min, sunt recomandate următoarele doze de acid zoledronic (vezi de asemenea pct. 4.4):

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

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

După inițierea tratamentului, creatininemia trebuie măsurată înainte de administrarea fiecărei doze de acid zoledronic, iar tratamentul trebuie întrerupt dacă funcția renală s-a deteriorat. În studiile clinice, deteriorarea 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 dozele.

Mod de administrare

Administrare intravenoasă.

Acid zoledronic medac 4 mg/100 ml soluție perfuzabilă trebuie administrat sub forma unei perfuzii unice, într-un interval de minimum 15 minute.

La pacienții cu funcție renală normală, definită ca Clcr > 60 ml/min, acidul zoledronic 4 mg/100 ml soluție perfuzabilă nu trebuie diluat suplimentar.

La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată, se recomandă doze reduse de Acid zoledronic medac 4 mg/100 ml (vezi pct. „Doze” de mai sus și pct. 4.4).

Pentru a prepara doze reduse pentru pacienți cu CLcr inițială ≤ 60 ml/min, consultați Tabelul 1 de mai jos. Extrageți din flacon volumul de Acid zoledronic medac 4 mg/100 ml soluție indicat și adăugați un volum egal de clorură de sodiu sterilă 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă sau glucoză 5% soluție injectabilă.

Tabelul 1: Prepararea dozelor reduse de Acid zoledronic medac 4 mg/100 ml soluție perfuzabilă

Clearance-ul inițial al creatininei(ml/min)	Extrageți următorul volum de Acid zoledronic medac soluție perfuzabilă (ml)	Înlocuiți cu următorul volum de clorură de sodiu sterilă 9 mg/ml (0,9%) injectabilă sau glucoză 5% injectabilă (ml)	Doza ajustată (mg 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 medac 4 mg/100 ml soluție perfuzabilă nu trebuie amestecat cu alte soluții perfuzabile și trebuie administrat sub formă de injecție intravenoasă unică, printr-o linie separată de perfuzare.

Pacienții trebuie menținuți bine hidratați înaintea și în timpul administrării acid 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 utilizare

Generalități

Pacienții trebuie evaluați înainte de administrarea acidului zoledronic, 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 începerea 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.

Pentru indicații de osteoporoză și tratamentul bolii Paget a osului există alte medicamente care conțin acid zoledronic ca substanță activă. Pacienților cărora li se administrează Acid zoledronic medac nu trebuie să li se administreze concomitent astfel de medicamente sau orice alt bifosfonat deoarece efectele combinate ale acestor medicamente nu sunt cunoscute.

Insuficiență renală

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

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

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

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

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

Începerea tratamentului sau a unui nou ciclu de tratament trebuie amânată la pacienții cu leziuni deschise nevindecate ale țesuturilor moi la nivelul cavității bucale, cu excepția situațiilor medicale de urgență. Trebuie avută în vedere o examinare dentară adecvată, la o instituție de stomatologie preventivă, precum și o evaluare individuală a raportului beneficiu-risc, înainte de inițierea tratamentului cu bifosfonați la pacienții cu factori de risc concomitenți.

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, afecțiuni concomitente (de exemplu, anemie, coagulopatii, infecție), fumat.
- Tratamente concomitente, chimioterapie, inhibitori de angiogeneză (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 mențină o bună igienă orală, să efectueze controale stomatologice periodice și să raporteze imediat orice simptome orale cum sunt mobilitatea dentară, durerea sau tumefacțiile ori nevindecarea aftelor sau prezența unor secreții în timpul tratamentului cu Acid

zoledronic medac. În timpul tratamentului, procedurile stomatologice invazive trebuie efectuate numai după o evaluare atentă și trebuie evitate înaintea administrării de 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. Decizia clinică a medicului curant trebuie să direcționeze planul de tratament al fiecărui pacient pe baza evaluării individuale beneficiu/risc.

Planul de tratament pentru pacienții care dezvoltă OM trebuie stabilit în condiții de colaborare strânsă între medicul curant și medicul stomatolog sau chirurgul BMF cu experiență în tratamentul OM.

Întreruperea temporară a tratamentului cu acid zoledronic trebuie avută în vedere până la vindecarea acestei afecțiuni, în condițiile reducerii la minimum a factorilor de risc favorizanți, atunci când acest lucru 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 osteonecroză 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 osteonecroză la nivelul altor părți anatomice, inclusiv șold și femur, cu precădere la pacienți adulți, cu cancer, tratați cu Acid zoledronic medac.

Dureri musculo-scheletice

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

Fracturi femurale atipice

În timpul tratamentului cu bifosfonați au fost raportate fracturi atipice subtrohanteriene și de diafiză femurală, în special la pacienții care urmează un tratament pe termen lung pentru osteoporoză. Aceste fracturi transversale sau oblice scurte pot apărea oriunde de-a lungul femurului, imediat de sub trohanterul mic până imediat deasupra platoului supracondilian. Aceste fracturi apar ca urmare a unui traumatism minor sau în absența unui traumatism, iar unii pacienți prezintă durere la nivelul coapsei sau la nivel inghinal, asociată adesea cu aspecte imagistice de fracturi de stres, prezente cu săptămâni până la luni de zile înainte de apariția unei fracturi femurale complete. Fracturile sunt adesea bilaterale; de aceea, la pacienții tratați cu bifosfonați, la care s-a confirmat apariția unei fracturi de diafiză femurală, trebuie examinat femurul contralateral. A fost raportată, de asemenea, vindecarea insuficientă a acestor fracturi. La pacienții 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. Secundar cazurilor de hipocalcemie severă au fost raportate aritmii 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 acidul zoledronic este administrat concomitent cu medicamente cunoscute a cauza hipocalcemie, deoarece acestea pot avea un efect sinergic care duce la apariția hipocalcemiei severe (vezi pct. 4.5). Trebuie măsurate valorile calciului plasmatic și trebuie corectată hipocalcemia înainte de a iniția tratamentul cu acid zoledronic. Pacienților trebuie să li se administreze suplimente de calciu și vitamina D în mod adecvat.

Sodiu

Acid zoledronic medac conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, 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 uman (vezi pct. 5.2), dar nu s-au efectuat studii specifice privind interacțiunile.

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

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

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

Se recomandă precauție la administrarea acidului 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 pct. 5.3). Riscul potențial pentru om nu este cunoscut. Acid zoledronic nu trebuie utilizat în timpul sarcinii. Femeilor cu potențial fertil trebuie să li se recomande să evite să rămână gravide.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă acidul zoledronic se excretă în laptele uman. Acidul zoledronic este contraindicat la femeile care alăptează (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

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

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

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

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

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

Riscurile majore identificate a fi 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 în raportate în studiile clinice și în raportările de după punerea pe piață, în special după tratamentul cronic cu 4 mg de acid zoledronic:

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).

Tulburări hematologice și limfatice	
Frecvente:	Anemie
Mai puțin frecvente:	Trombocitopenie, leucopenie
Rare:	Pancitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar	
Mai puțin frecvente:	Reacție de hipersensibilitate
Rare:	Angioedem
Tulburări psihice	
Mai puțin frecvente:	Anxietate, tulburări ale somnului
Rare:	Confuzie
Tulburări ale sistemului nervos	
Frecvente:	Cefalee
Mai puțin frecvente:	Amețeli, parestezie, disgeuzie, hipoestezie, hiperestezie, tremor, somnolență
Foarte rare:	Convulsii, hipoestezie și tetanie (secundare hipocalcemiei)
Tulburări oculare	
Frecvente:	Conjunctivită
Mai puțin frecvente:	Vedere încețoșată, sclerită și inflamație la nivelul orbitelor
Rare:	Uveită
Foarte rare:	Episclerită
Tulburări cardiace	
Mai puțin frecvente:	Hipertensiune arterială, hipotensiune arterială, fibrilație atrială, hipotensiune arterială care duce la sincopă sau colaps circulator
Rare:	Bradycardie, aritmie cardiacă (secundară hipocalcemiei)
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Mai puțin frecvente:	Dispnee, tuse, bronhoconstricție
Rare:	Boală pulmonară interstițială

Tulburări gastro-intestinale	
Frecvente:	Greăță, vărsături, apetit alimentar redus
Mai puțin frecvente:	Diaree, constipație, dureri abdominale, dispepsie, stomatită, xerostomie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Mai puțin frecvente:	Prurit, erupții cutanate (inclusiv erupții cutanate eritematoase și maculare), hipersudorație
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Frecvente:	Dureri osoase, mialgie, artralgie, dureri generalizate
Mai puțin frecvente:	Spasme musculare, osteonecroză de maxilar
Foarte rare:	Osteonecroză canalului auditiv extern (reacții adverse specifice clasei bifosfonaților) și osteonecoză la nivelul altor părți anatomice, inclusiv femur și șold
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Frecvente:	Insuficiență renală
Mai puțin frecvente:	Insuficiență renală acută, hematurie, proteinurie
Rare:	Sindrom Fanconi dobândit
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Frecvente:	Febră, sindrom de tip gripal (incluzând oboseală, frisoane, stare generală de rău și eritem facial tranzitoriu)
Mai puțin frecvente:	Astenie, edem periferic, reacții la locul de injectare (incluzând durere, iritație, edem, indurație), dureri toracice, creștere în greutate, reacție anafilactică/șoc, urticarie
Rare	Artrită și edemație a articulațiilor ca simptom al reacției de fază acută
Investigații diagnostice	
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 evaluare a acidului zoledronic pentru prevenirea evenimentelor aferente sistemului osos la pacienți cu neoplazii în stadiu avansat care implică sistemul osos, frecvența reacțiilor adverse de insuficiență renală, suspectate a fi asociate cu administrarea acidului zoledronic (reacții adverse) a fost după cum urmează: mielom multiplu (3,2%), neoplasm de prostată (3,1%), neoplasm mamar (4,3%), tumori pulmonare și alte tumori solide (3,2%). Factorii care pot crește potențialul deteriorării funcției renale includ deshidratare, insuficiență renală preexistentă, administrări repetate de acidului zoledronic sau a altor bifosfonați, precum și utilizarea concomitentă a medicamentelor cu potențial nefrototoxic sau utilizarea unui interval de perfuzare mai scurt decât cel recomandat în prezent. Deteriorarea renală, progresia până la insuficiență renală și necesitatea instituirii procedurii de dializă au fost raportate la pacienți după administrarea dozei inițiale sau a dozei unice de acid zoledronic 4 mg (vezi pct. 4.4).

Osteonecroză de maxilar

Cazuri de osteonecroză de maxilar au fost raportate, în special la pacienții cu neoplasm tratați cu medicamente care inhibă resorbția osoasă, cum este Acid zoledronic medac (vezi pct. 4.4). Mulți dintre acești pacienți, cărora li s-au administrat de asemenea chimioterapie și corticosteroizi, au prezentat

semne de infecție locală, inclusiv osteomielită. Majoritatea raportărilor se referă la pacienții cu neoplasm după extracții dentare sau alte tipuri de chirurgie dentară.

Fibrilație atrială

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

Reacție de fază acută

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

Fracturi femurale atipice

În timpul experienței de după punerea pe piață au fost raportate următoarele reacții adverse (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 acid 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 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 intoxicația acută cu acid zoledronic medac este limitată. S-a raportat administrarea accidentală a unor doze de acid zoledronic de până la 48 mg. Pacienții cărora li s-au administrat doze mai mari decât cele recomandate (vezi pct. 4.2) trebuie supravegheați cu atenție, deoarece s-au observat disfuncție renală (inclusiv insuficiență renală) și modificări ale valorilor concentrațiilor plasmatiche ale electroliților (inclusiv calciu, fosfor și magneziu). În eventualitatea unei hipocalcemii, trebuie administrat gluconat de calciu în perfuzie intravenoasă, atunci când este indicat din punct de vedere clinic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Mecanism de acțiune

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

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

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

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

Eficacitate și siguranță clinică

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

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

În al doilea studiu care a inclus pacienți cu de tumori solide altele decât neoplasm mamar sau neoplasm de prostată, doza de acid zoledronic 4 mg a redus semnificativ procentul pacienților cu o MO, a întârziat timpul median până la apariția primei MO cu > 2 luni și a redus 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 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 al treilea studiu de fază III, randomizat, dublu-orb, la pacienții cu mielom multiplu sau neoplasm mamar cu cel puțin o leziune osoasă au fost comparate doza de acid zoledronic 4 mg cu doza de pamidronat 90 mg administrate la interval de 3 până la 4 săptămâni. Rezultatele au demonstrat că doza de acid zoledronic 4 mg a prezentat o eficacitate comparabilă cu doza de pamidronat 90 mg în prevenirea MO. Analiza evenimentelor multiple a evidențiat reducerea semnificativă a riscului, cu 16%, la pacienții tratați cu acid zoledronic 4 mg comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat pamidronat. Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în Tabelul 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

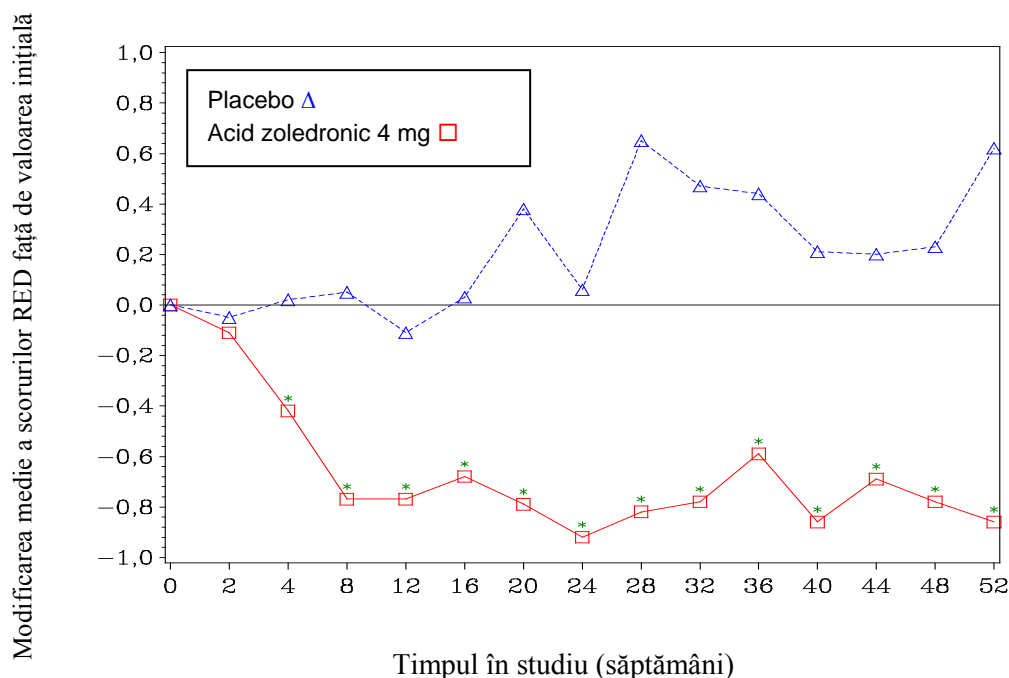
NApl Neaplicabil

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

Procentul MO (evenimente/persoană an) a fost de 0,628 în grupul de tratament cu acid zoledronic și de 1,096 în grupul la care s-a administrat placebo. Procentul pacienților cu cel puțin o MO (excluzând calcemia) a fost de 29,8% în grupul tratat cu acid zoledronic, comparativ cu 49,6% în grupul la care 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). 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 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 în intervalul cuprins între 1,2 - 2,5 mg.

Pentru a evalua efectele acidului zoledronic 4 mg 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 cu HIT care au răspuns complet în studiile combinate, pe zile

	Ziua 4	Ziua 7	Ziua 10
Acid zoledronic 4 mg (N=86)	45,3% (p=0,104)	82,6% (p=0,005)*	88,4% (p=0,002)*
Acid zoledronic 8 mg (N=90)	55,6% (p=0,021)*	83,3% (p=0,010)*	86,7% (p=0,015)*
Pamidronat 90 mg (N=99)	33,3%	63,6%	69,7%
*Valorile p în comparație cu pamidronat			

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

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

Copii și adolescenți

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

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

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

Tipurile de reacții adverse observate la această grupă de pacienți au fost similare celor observate anterior la pacienți adulți cu tumori maligne în stadiu avansat care implică sistemul osos (vezi pct. 4.8). Reacțiile adverse enumerate 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

Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente:	Cefalee
Tulburări cardiace	Frecvente:	Tahicardie
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Frecvente:	Rinofaringită
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente: Frecvente:	Vărsături, greață Durere abdominală
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Frecvente:	Durere la nivelul extremităților, artralgie, durere musculo-scheletală
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente: Frecvente:	Febră, oboseală Reacție de fază acută, durere
Investigații diagnostice	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 medac (vezi pct. 4.8)

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

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

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

Distribuție

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

Eliminare

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

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

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

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

Nu sunt disponibile date privind farmacocinetica acidului zoledronic la pacienții cu hipercalcemie sau cu insuficiență hepatică. *In vitro*, acidul zoledronic nu inhibă enzimele citocromului P450 uman, nu prezintă procese de 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.

Insuficiență renală

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

Copii și adolescenți

Datele farmacocinetice limitate la copiii și adolescenți cu osteogenesis imperfecta severă sugerează faptul că farmacocinetica acidului zoledronic la copiii 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, masa corporală, sexul și clearance-ul creatininei par să nu aibă niciun efect asupra expunerii sistemice la acid zoledronic.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate acută

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

Toxicitate subcronică și cronică

Acidul zoledronic a fost bine tolerat atunci când a fost administrat subcutanat la șobolan și intravenos la

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

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

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

Toxicitate asupra funcției de reproducere

Acidul zoledronic s-a dovedit teratogen la șobolan la doze $\geq 0,2$ mg/kg administrate subcutanat. Deși la iepure nu a apărut nici un 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
Citrat de sodiu
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie să intre în contact cu soluții care conțin calciu și nu trebuie amestecat sau administrat intravenos cu alte medicamente, pe aceeași linie de perfuzare.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis: 3 ani.

După prima deschidere: stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată timp de 24 ore la 2-8°C și la 25°C.

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată pentru flacoanele din sticlă, liniile de perfuzie și pungile de perfuzie din polietilenă, clorură de polivinil și polipropilenă (preumplute cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție de glucoză 5% m/v) timp de 96 ore la 2-8°C și la 25°C.

După prima deschidere și diluare: din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpii și condițiile de păstrare anterior utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului și în mod normal nu trebuie să depășească 24 ore, la 2°C - 8°C, cu excepția cazurilor în care diluția are loc în condiții controlate și validate aseptice.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se congela.

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă incoloră de tip I cu dop din cauciuc halobutlic acoperit cu un strat de fluoropolimer și capac din aluminiu cu componentă detașabilă din polipropilenă.

Fiecare flacon conține 100 ml de soluție.

Acid zoledronic medac este furnizat în ambalaje care conțin 1 flacon sau în ambalaje colective de 4 cutii, fiecare conținând câte un flacon. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Informații suplimentare privind manipularea Acid zoledronic medac 4 mg/100 ml soluție perfuzabilă, inclusiv instrucțiuni privind prepararea dozelor reduse utilizând flaconul de Acid zoledronic medac gata de utilizare sunt furnizate la pct. 4.2.

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

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

Profioniștilor din domeniul sănătății li se recomandă să nu elimine Acid zoledronic medac neutilizată pe calea apei menajere.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

medac
Gesellschaft für klinische
Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/779/004
EU/1/12/779/005

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 03 august 2012.
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 28 aprilie 2017.

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

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

ANEXA 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 RESPONSABILII PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricanților responsabili pentru eliberarea seriei

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Germania

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului 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 se asigure că este implementat un card al pacientului cu privire la osteonecroză de maxilar.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE PENTRU 1 FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Acid zoledronic medac 4 mg/100 ml soluție perfuzabilă

acid zoledronic

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un flacon conține acid zoledronic 4 mg (sub formă de monohidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

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

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție perfuzabilă

1 flacon de 100 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Numai pentru utilizare unică.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare intravenoasă.

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 citi prospectul pentru perioada de valabilitate a medicamentului după prima deschidere.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se congela.

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

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/779/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

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

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR (FĂRĂ
CHENARUL ALBASTRU)**

**CUTIE PENTRU 1 FLACON CA PARTE A AMBALAJULUI COLECTIV CARE CONȚINE 4
FLACOANE**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Acid zoledronic medac 4 mg/100 ml soluție perfuzabilă

acid zoledronic

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un flacon conține acid zoledronic 4 mg (sub formă de monohidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

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

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție perfuzabilă

1 flacon de 100 ml. Componentă a unui ambalaj colectiv. Nu poate fi vândut separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Numai pentru utilizare unică.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare intravenoasă.

**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 citi prospectul pentru perioada de valabilitate a medicamentului diluat.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se congela.

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**

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/779/005

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Acid zoledronic medac 4 mg/100 ml soluție perfuzabilă

acid zoledronic

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un flacon conține acid zoledronic 4 mg (sub formă de monohidrat).

Un ml de soluție conține acid zoledronic 0,04 mg (sub formă de monohidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

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

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție perfuzabilă

100 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Numai pentru utilizare unică.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare intravenoasă.

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

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se congela.

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

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Germania

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/779/004
EU/1/12/779/005

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

**ETICHETA AMBALAJELOR COLECTIVE CU 4 FLACOANE AMBALATE ÎN FOLIE
TRANSPARENTĂ (INCLUZÂND CHENARUL ALBASTRU)**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Acid zoledronic medac 4 mg/100 ml soluție perfuzabilă

acid zoledronic

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un flacon conține acid zoledronic 4 mg (sub formă de monohidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

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

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție perfuzabilă

Ambalaj colectiv 4 x 1 flacon de 100 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Numai pentru utilizare unică.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare intravenoasă.

**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

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se congela.

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

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Germania

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/779/005

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

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

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Acid zoledronic medac 4 mg/100 ml soluție perfuzabilă acid zoledronic

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra 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 nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

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

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

Substanța activă din Acid zoledronic medac 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 (extinderea 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 hipercalemie indusă de tumori (HIT).

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

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 medac și va verifica răspunsul dumneavoastră la tratament, la intervale regulate.

Nu trebuie să vi se administreze Acid zoledronic medac

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

Atenționări și precauții

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

- dacă aveți sau ați avut **probleme ale rinchilor**.
- 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 o examinare stomatologică înainte să începeți tratamentul cu Acid zoledronic medac.
- dacă urmați un **tratament stomatologic** sau vi se va efectua o operație stomatologică, spuneți dentistului dumneavoastră că urmați tratament cu Acid zoledronic medac și informați-vă medicul cu privire la tratamentul dumneavoastră stomatologic.

În timp ce vi se administrează tratament cu Acid zoledronic medac, trebuie să mențineți o bună igienă orală (inclusiv spălatură periodică pe dinți) și să vi se efectueze controale stomatologice de rutină.

Adresați-vă imediat medicului sau dentistului dumneavoastră dacă prezentați orice probleme la nivelul gurii sau dinților, cum sunt dinți mobili, durere sau umflături, nevindecarea unor afte sau prezența unor secreții, deoarece acestea ar putea fi semne ale unei afecțiuni numite osteonecroză de maxilar. Pacienților cărora li s-au efectuat chimioterapie și/sau radioterapie, cărora li se administrează steroizi, cărora li se efectuează o intervenție chirurgicală stomatologică, care nu au beneficiat de îngrijire stomatologică de rutină, care prezintă afecțiuni ale gingiilor, care sunt fumători sau cărora li s-a administrat anterior tratament cu un bifosfonat (utilizat pentru tratamentul sau profilaxia tulburărilor osoase) pot prezenta un risc mai mare de a dezvolta osteonecroză de maxilar.

La pacienții tratați cu Acid zoledronic medac au fost raportate concentrații scăzute de calciu în sânge (hipocalcemie), care determină uneori la crampe musculare, uscarea a 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 oricare dintre acestea este valabil în cazul dumneavoastră, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră. Dacă aveți hipocalcemie preexistentă, aceasta trebuie corectată înainte de administrarea primei doze de Acid zoledronic medac. Vi se vor administra suplimente adecvate de calciu și vitamina D.

Pacienți cu vârsta de cel puțin 65 ani

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

Acidul zoledronic medac 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 tratamentul 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 administrarea acestora în același timp cu bifosfonați poate determina o concentrație prea mică a calciului în sânge.
- Talidomidă (un medicament utilizat pentru tratamentul 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 conțin de asemenea 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 medac nu sunt cunoscute.
- Medicamente anti-angiogene (utilizate pentru tratamentul cancerului), deoarece administrarea concomitentă a acestora cu Acid zoledronic medac a fost asociată cu un risc crescut de osteonecroză de maxilar (OM).

Sarcina și alăptarea

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

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

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

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.

Acidul zoledronic medac conține sodiu

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

3. Cum se utilizează Acid zoledronic medac

- Acid zoledronic medac 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 administrarea fiecărei doze, pentru a evita deshidratarea.
- Urmați cu atenție toate celelalte indicații pe care le primiți de la medicul dumneavoastră, farmacist sau asistenta medicală.

Ce cantitate de Acid zoledronic medac se administrează

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

Cât de des se administrează Acid zoledronic medac

- Dacă sunteți tratat pentru prevenirea complicațiilor osoase cauzate de metastaze osoase, vi se va administra o perfuzie cu Acid zoledronic medac, 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 perfuzie cu Acid zoledronic medac.

Cum se administrează Acid zoledronic medac

- Acid zoledronic medac 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.

Pacienților ale căror niveluri de calciu în sânge nu sunt prea mari li se vor prescrie și doze suplimentare de calciu și vitamina D care vor fi luate zilnic.

Dacă vi se administrează mai mult Acid zoledronic medac 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 să apară modificări ale concentrațiilor plasmatică ale electroliților (de exemplu modificări ale valorilor concentrațiilor calciului, fosforului și magneziului) și/sau modificări ale funcției rinchilor, 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, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Cele mai frecvente 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 cel mult 1 din 10 persoane

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

Mai puțin frecvente: pot afecta cel mult 1 din 100 persoane

- Durere la nivelul gurii, dinților și/sau maxilarului, umflături sau afte care nu se vindecă în interiorul gurii sau maxilarului, secreții, amorțeală sau senzație de greutate la nivelul maxilarului sau pierderea 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 timp ce sunteți tratat cu Acid zoledronic medac sau după oprirea tratamentului.
- Bătăi neregulate ale inimii (fibrilație atrială) au fost observate la pacientele cărora li s-a administrat acid zoledronic pentru osteoporoză post-menopauză. În prezent, nu este clar dacă acidul zoledronic determină aceste bătăi neregulate ale inimii, dar trebuie să raportați 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 urmare a concentrațiilor 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 ale urinei).

Foarte rare: pot afecta până la 1 din 10000 persoane

- Ca urmare a concentrațiilor scăzute de calciu: convulsii, amorțeală și tetanie (secundară hipocalcemiei).
- Discutați 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.
- Osteonecroză 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 medac sau după oprirea tratamentului.

Anunțați-l pe medicul dumneavoastră, cât mai curând posibil, în cazul apariției oricăreia dintre următoarele reacții adverse:

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

- Concentrații scăzute ale fosfatului în sânge.

Frecvente: pot afecta cel mult 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 cum sunt greață și vărsături, precum și lipsa poftei de mâncare.
- Conjunctivită.
- Număr redus de celule roșii în sânge (anemie).

Mai puțin frecvente: pot afecta cel mult 1 din 100 persoane

- Reacții de hipersensibilitate.
- Tensiune arterială mică (hipotensiune arterială).
- 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, tulburări ale somnului, tulburări ale gustului, tremurături, furnicături sau amortire la nivelul mâinilor și picioarelor, diaree, durere abdominală, senzație de gură uscată.
- Număr redus de celule albe și plachete în sânge.
- Concentrații scăzute 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 încetșoșată, lăcrimare 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 cel mult 1 din 1000 persoane

- Bătăi lente ale inimii.
- Confuzie.
- Rareori poate să apară fractură 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 cel mult 1 din 10000 persoane

- Leșin din cauza tensiunii arteriale mici.
- Durere severă de oase, articulații și/sau mușchi, ocazional invalidantă.

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 medac

Medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală știu cum se păstrează adecvat Acid zoledronic medac (vezi pct. 6).

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

După prima deschidere, Acid zoledronic medac soluție perfuzabilă trebuie utilizat, preferabil, imediat. Dacă soluția nu este utilizată imediat, trebuie păstrată la frigider, la 2°C-8°C.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Acid zoledronic medac

- Substanța activă este acidul zoledronic. Un flacon conține acid zoledronic 4 mg.
- Celelalte componente sunt: manitol, citrat de sodiu, apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Acid zoledronic medac și conținutul ambalajului

Acid zoledronic medac este disponibil sub formă de soluție perfuzabilă în flacon a 100 ml din sticlă incoloră (de tip I) cu dopuri din cauciuc (halobutilic acoperit cu un strat de fluoropolimer) și capace din aluminiu cu componentă detașabilă din polipropilenă. Un flacon conține 100 ml de soluție.

Acid zoledronic medac este disponibil sub formă de ambalaje care conțin 1 flacon sau în ambalaje colective de 4 ambalaje, fiecare conținând câte un flacon.

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

medac

Gesellschaft für klinische

Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Germania

Acest prospect a fost revizuit în LL/AAAA

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 profesioniștilor din domeniul sănătății

Cum se prepară și se administrează Acid zoledronic medac

- Acid zoledronic medac 4 mg/100 ml soluție perfuzabilă conține acid zoledronic 4 mg în 100 ml de soluție perfuzabilă pentru utilizare imediată la pacienți cu funcție renală normală.
- Numai pentru utilizare unică. Orice soluție neutilizată trebuie eliminată. Trebuie utilizată numai soluția limpede, care nu prezintă particule și modificări de culoare. Trebuie respectate tehnicile aseptice în timpul pregătirii perfuziei.
- Din punct de vedere microbiologic, soluția perfuzabilă trebuie utilizată imediat după prima deschidere. Dacă nu este utilizată imediat, timpii și condițiile de păstrare anterior utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului, iar soluția poate fi păstrată la frigider nu mai mult de 24 de ore, la 2°C - 8°C, dacă diluarea a avut loc în condiții controlate și aseptice validate. Soluția păstrată la frigider trebuie adusă apoi la temperatura camerei anterior administrării.
- Soluția conținând acid zoledronic nu trebuie diluată sau amestecată suplimentar cu alte soluții perfuzabile. Se administrează într-o singură perfuzie intravenoasă cu durata de 15 minute printr-o linie separată de perfuzare. Starea de hidratare a pacienților trebuie evaluată înainte de și după administrarea Acid zoledronic medac, pentru a se asigura că sunt hidratați adecvat.
- Acid zoledronic medac 4 mg/100 ml soluție perfuzabilă poate fi utilizat imediat, fără altă preparare, la pacienți cu funcție renală normală. La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată, dozele reduse trebuie preparate conform instrucțiunilor de mai jos.

Pentru a prepara doze reduse pentru pacienți cu Clcr inițială ≤ 60 ml/min, consultați tabelul 1 de mai jos. Extrageți din flacon volumul de Acid zoledronic medac soluție indicat și adăugați un volum egal de clorură de sodiu sterilă 9 mg/ml (0,9%) injectabilă sau glucoză injectabilă 5% m/v.

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

Tabelul 1: Prepararea dozelor reduse de Acid zoledronic medac 4 mg/100 ml soluție perfuzabilă

Clearance-ul inițial al creatininei(ml/min)	Extrageți Acid zoledronic medac soluție perfuzabilă (ml)	Înlocuiți cu următorul volum de clorură de sodiu sterilă 9 mg/ml (0,9%) injectabilă sau glucoză injectabilă 5%	Doza ajustată (mg 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

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

- Studiile efectuate cu flacoane din sticlă, diferite tipuri de pungi de perfuzie și linii de perfuzie fabricate din clorură de polivinil, polietilenă și polipropilenă (preumplute cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție de glucoză 5% m/v) nu au dovedit incompatibilitate cu acid zoledronic.

- Deoarece nu sunt disponibile date privind compatibilitatea dintre Acid zoledronic medac și alte substanțe administrate intravenos, Acid zoledronic medac nu trebuie amestecat cu alte medicamente/substanțe și trebuie administrat întotdeauna printr-o linie de perfuzie separată.

Cum se păstrează Acid zoledronic medac

- Nu lăsați Acid zoledronic medac la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați Acid zoledronic medac după data de expirare înscrisă pe flacon și cutie după EXP.
- Soluția perfuzabilă de Acid zoledronic medac gata preparată trebuie utilizată de preferință imediat. Dacă soluția nu este utilizată imediat, păstrarea înaintea utilizării reprezintă responsabilitatea utilizatorului și trebuie ținută în frigider la 2 °C – 8 °C.
- Timpul total între diluare, păstrare în frigider și terminarea administrării nu trebuie să depășească 96 ore.
- A nu se congela.