Prezentul document conține informațiile aprobate referitoare la produs pentru Acid zoledronic Accord, cu evidențierea modificărilor aduse de la procedura anterioară care au afectat informațiile referitoare la produs (EMA/VR/0000231938).

Mai multe informații se pot găsi pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zoledronic-acid-accord>

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Acid zoledronic Accord 4 mg/5 ml concentrat pentru soluţie perfuzabilă

**2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ**

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

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

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Concentrat pentru soluţie perfuzabilă (concentrat steril)

Soluţie limpede, incoloră.

**4. DATE CLINICE**

**4.1 Indicaţii terapeutice**

* Prevenirea manifestărilor osoase (fracturi patologice, compresie spinală, iradiere sau chirurgie la nivel osos sau hipercalcemie indusă de tumori) la pacienţi adulţi cu tumori maligne în stadiu avansat, cu implicare osoasă.
* Tratamentul pacienţilor adulţi cu hipercalcemie indusă de tumori (HIT).

**4.2 Doze şi mod de administrare**

Acid zoledronic Accord trebuie prescris şi utilizat numai de către medici cu experienţă în administrarea intravenoasă a bifosfonaţilor. Pacienţilor trataţi cu Acid zoledronic Accord trebuie să li se furnizeze prospectul şi cardul pacientului.

Doze

*Prevenirea manifestărilor osoase la pacienţii cu tumori maligne în stadiu avansat, cu implicare osoasă*

*Adulţi şi vârstnici*

Doza recomandată pentru prevenirea manifestărilor osoase la pacienţi 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, pacienţilor trebuie să li se administreze oral, zilnic, un supliment care conţine calciu 500 mg şi vitamina D 400 UI.

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

Tratamentul HIT

*Adulţi şi vârstnici*

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

*Insuficienţă renală*

*HIT:*

Tratamentul cu Acid zoledronic Accord la pacienţii cu HIT şi insuficienţă renală severă trebuie luat în

considerare numai după evaluarea riscurilor şi beneficiilor tratamentului. Pacienţii cu creatininemia > 400 µmol/l sau > 4,5 mg/dl au fost excluşi din studiile clinice. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu HIT a căror creatininemie < 400 µmol/l sau < 4,5 mg/dl (vezi pct. 4.4).

*Prevenirea manifestărilor osoase la pacienţii cu tumori maligne în stadiu avansat, cu implicare osoasă:*

Când este iniţiat tratamentul cu acid zoledronic la pacienţii cu mielom multiplu sau leziuni osoase metastatice induse de tumori solide, trebuie determinate creatininemia şi clearance-ul creatininei (Clcr). Clcr este calculat pe baza creatininemiei, utilizând formula Cockcroft-Gault. Acidul zoledronic nu este recomandat pacienţilor care prezintă insuficienţă renală severă înaintea iniţierii tratamentului, care pentru această grupă de pacienţi este definită prin Clcr < 30 ml/min. În studiile clinice efectuate cu acid zoledronic, pacienţii cu creatininemia > 265 µmol/l sau > 3,0 mg/dl au fost excluşi.

La pacienţii cu metastaze osoase care prezintă insuficienţă renală uşoară până la moderată înainte de începerea tratamentului, care pentru această grupă de pacienţi este definită prin Clcr 30‑60 ml/min, este recomandată următoarea doză de acid zoledronic (vezi de asemenea pct. 4.4):

|  |  |
| --- | --- |
| **Clearance-ul iniţial al creatininei (ml/min)** | **Doza de acid zoledronic 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 ţintă de 0,66 (mg•oră/l) (Clcr = 75 ml/min). Se anticipează că administrarea de doze reduse la pacienţii cu insuficienţă renală va realiza aceeaşi ASC ca cea observată la pacienţii cu clearance-ul creatininei de 75 ml/min.

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

* Pentru pacienţii cu o creatininemie iniţială normală (< 1,4 mg/dl or < 124 µmol/l), o creştere de 0,5 mg/dl sau 44 µmol/l;
* Pentru pacienţii cu creatininemie iniţială anormală (> 1,4 mg/dl sau > 124 µmol/l), o creştere 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 iniţială (vezi pct. 4.4). Tratamentul cu acid zoledronic trebuie reluat cu aceeaşi doză ca aceea administrată anterior întreruperii tratamentului.

*Copii şi adolescenţi*

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

Mod de administrare

Administrare intravenoasă.

Acid zoledronic Accord 4 mg concentrat pentru soluţie perfuzabilă, reconstituită şi diluată ulterior în 100 ml (vezi pct. 6.6) trebuie administrată sub forma unei perfuzii unice, într-un interval de minimum 15 minute.

La pacienţii cu insuficienţă renală uşoară până la moderată, se recomandă doze reduse de acid zoledronic (vezi pct. „Doze” de mai sus şi pct. 4.4).

Instrucţiuni pentru prepararea dozelor reduse de Acid zoledronic Accord

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

* + 4,4 ml pentru o doză de 3,5 mg
	+ 4,1 ml pentru o doză de 3,3 mg
	+ 3,8 ml pentru o doză de 3,0 mg

Pentru instrucţiuni privind diluarea acidului zoledronic, înainte de administrare, vezi pct. 6.6. Cantitatea de concentrat extrasă trebuie diluată în continuare cu 100 ml soluţie sterilă de clorură de sodiu 0,9% m/v sau soluţie de glucoză 5% m/v. Doza trebuie administrată într-o singură perfuzie intravenoasă, cu durata de cel puţin 15 minute.

Acid zoledronic Accord concentrat pentru soluţie perfuzabilă nu trebuie amestecat cu soluţii perfuzabile care conţin calciu sau alţi cationi bivalenţi, cum este soluţia Ringer lactat, şi trebuie administrată sub formă de injecţie intravenoasă unică, printr-o linie separată de perfuzare.

Pacienţii trebuie menţinuţi bine hidrataţi înaintea şi în timpul administrării acidului zoledronic.

**4.3 Contraindicaţii**

* Hipersensibilitate la substanţa activă, la alţi bifosfonaţi sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.
* Alăptare (vezi pct. 4.6)

**4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**

Generalităţi

Pacienţii trebuie evaluaţi înainte de administrarea acidului zoledronic, în scopul asigurării că aceştia sunt hidrataţi în mod adecvat.

Hiperhidratarea trebuie evitată la pacienţii cu risc de insuficienţă cardiacă.

Parametrii metabolici standard asociaţi hipercalcemiei, cum sunt calcemia, fosfatemia şi magneziemia, trebuie supravegheaţi atent după începerea tratamentului cu acid zoledronic. Dacă apare hipocalcemie, hipofosfatemie sau hipomagneziemie, poate fi necesar tratamentul pe termen scurt cu suplimente. În general, pacienţii cu hipercalcemie netratată prezintă un anumit grad de insuficienţă renală, de aceea trebuie avută în vedere supravegherea atentă a funcţiei renale.

Acid zoledronic Accord conţine aceeaşi substanţă activă ca Aclasta (acid zoledronic). Pacienţilor cărora li se administrează Acid zoledronic Accord nu trebuie să li se administreze concomitent şi Aclasta sau orice alt bifosfonat, deoarece efectele combinate ale acestor medicamente nu sunt cunoscute.

Insuficienţă renală

Pacienţii cu HIT care prezintă semne ale unei deteriorări a funcţiei renale trebuie evaluaţi adecvat, având în vedere dacă beneficiul potenţial la continuarea tratamentului cu acid zoledronic depăşeşte riscul potenţial.

Decizia tratării pacienţilor cu metastaze osoase pentru prevenirea manifestărilor osoase trebuie să aibă în vedere faptul că instalarea efectului tratamentul se face în 2‑3 luni.

Administrarea acidului zoledronic a fost asociată cu raportări de disfuncţie renală. Factorii care pot creşte posibilitatea de deteriorare a funcţiei renale includ deshidratarea, preexistenţa insuficienţei renale, administrări repetate de acid zoledronic şi alţi bifosfonaţi, precum şi utilizarea de alte medicamente cu potenţial nefrotoxic. Deşi riscul se reduce în cazul administrării dozei de acid zoledronic 4 mg într-un interval de 15 minute, deteriorarea funcţiei renale se poate totuşi produce. Au fost raportate deteriorare a funcţiei renale, progresie la insuficienţă renală şi necesitatea instituirii procedurii de dializă după administrarea dozei iniţiale sau a unei doze unice de acid zoledronic. Creşteri ale creatininemiei pot să apară la unii pacienţi în cazul administrării repetate a dozelor recomandate de acid zoledronic pentru prevenirea manifestărilor osoase, dar cu o frecvenţă mai redusă.

Înaintea administrării fiecărei doze de acid zoledronic, pacienţilor trebuie să le fie determinată creatininemia. La începutul tratamentului, la pacienţii cu metastaze osoase care prezintă insuficienţă renală uşoară până la moderată se recomandă doze mai scăzute de acid zoledronic. La pacienţii care prezintă semne ale unei deteriorări evidente a funcţiei 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 iniţială. Tratamentul cu acid zoledronic trebuie reluat cu aceeaşi doză ca cea administrată anterior întreruperii tratamentului.

Din cauza potenţialului impact al acidului zoledronic asupra funcţiei renale, a lipsei datelor de siguranţă clinică la pacienţii cu insuficienţă renală severă la iniţierea tratamentului (definită în studiile clinice prin creatininemie ≥ 400 µmol/l sau ≥ 4,5 mg/dl pentru pacienţii cu HIT şi ≥ 265 µmol/l sau ≥ 3,0 mg/dl pentru pacienţii cu neoplasm şi, respectiv, cu metastaze osoase) şi a datelor farmacocinetice limitate la pacienţii cu insuficienţă renală severă la iniţierea tratamentului (clearance-ul creatininei < 30 ml/min), nu este recomandată utilizarea acid zoledronic la pacienţii cu insuficienţă renală severă.

Insuficienţă hepatică

Deoarece la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă datele clinice disponibile sunt limitate, pentru această grupă de pacienţi nu se pot face recomandări specifice.

Osteonecroză

*Osteonecroză de maxilar*

Osteonecroza de maxilar (OM) a fost raportată mai puţin frecvent în studii clinice la pacienţii cărora li s-a administrat Acid zoledronic Accord. Experiența de după punerea pe piață și din literatura de specialitate sugerează o frecvență mai mare a raportărilor OM în funcție de tipul tumorii (cancer mamar în stadiu avansat, mielom multiplu). Un studiu a indicat faptul că incidența OM a fost mai mare la pacienții cu mielom comparativ cu alte tipuri de cancer (vezi pct. 5.1).

La pacienţii cu leziuni deschise, nevindecate, ale ţesuturilor moi de la nivelul cavităţii bucale, iniţierea tratamentului sau introducerea unui nou tratament trebuie amânate, cu excepţia situaţiilor considerate urgenţe medicale. Se recomandă efectuarea unei examinări stomatologice adecvate de prevenţie şi o evaluare a raportului beneficiu-risc înainte de începerea tratamentului cu bifosfonaţi la pacienţii cu factori concomitenţi de risc.

Trebuie avuţi în vedere următorii factori de risc la evaluarea riscului de apariţie a OM la fiecare pacient:

* Potenţa bifosfonatului (un risc mai mare în cazul substanţelor extrem de potente), calea de administrare (un risc mai mare în cazul administrării parenterale) şi doza administrată cumulată de bifosfonat.
* Neoplasm, condiţii de comorbiditate (de exemplu, anemie, coagulopatii, infecţie), fumat.
* Terapii concomitente: chimioterapie, inhibitori ai angiogenezei (vezi pct. 4.5), radioterapie la nivelul capului şi gâtului, administrare de corticosteroizi.

- Antecedente de afecţiuni la nivelul dinţilor, igienă orală necorespunzătoare, boală periodontală, proceduri stomatologice invazive (de exemplu, extracţii dentare) şi proteze dentare montate necorespunzător

Toţi pacienţii trebuie încurajaţi să aibă o bună igienă orală, să efectueze examinări stomatologice de rutină şi să raporteze imediat orice simptome la nivelul cavităţii bucale, cum sunt mobilitate dentară, durere sau inflamaţie sau ulceraţii care nu se vindecă sau secreţii în timpul tratamentului cu Acid zoledronic Accord.

Pe durata tratamentului, procedurile dentare invazive trebuie efectuate numai după o atentă reflecţie şi trebuie evitate în perioada proximă tratamentului cu acid zoledronic. În cazul pacienţilor la care apare osteonecroză de maxilar în timpul tratamentului cu un bifosfonat, chirurgia dentară poate agrava afecţiunea. În cazul pacienţilor care necesită proceduri stomatologice, nu există date disponibile care să sugereze dacă întreruperea tratamentului cu bifosfonaţi reduce riscul de osteonecroză de maxilar.

Schema de tratament pentru pacienţii care dezvoltă OM trebuie stabilită prin strânsa colaborare a medicului curant, medicului dentist sau specialistului în chirurgie orală cu experienţă în OM. Trebuie avută în vedere întreruperea temporară a tratamentului cu acid zoledronic, până când boala se rezolvă şi factorii care contribuie la aceasta sunt atenuaţi, unde este posibil.

*Osteonecroza la nivelul altor părți anatomice*

În cursul tratamentului cu bifosfonați au fost raportate cazuri de osteonecroză a canalului auditiv extern, în special în asociere cu terapia de lungă durată. Factorii de risc posibili pentru osteonecroza canalului auditiv extern includ utilizarea corticosteroizilor și chimioterapia și/sau factorii de risc locali, cum sunt infecțiile sau trumatismele. 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 experienţa de după punerea pe piaţă, au fost raportate dureri osoase, articulare şi/sau musculare puternice şi ocazional incapacitante la pacienţii cărora li se administrează acid zoledronic. Cu toate acestea, astfel de raportări au fost rare. Timpul scurs până la declanşarea simptomelor a variat de la o zi până la câteva luni de la începerea tratamentului. Majoritatea pacienţilor au prezentat o ameliorare a simptomelor după încetarea tratamentului. La un grup de pacienţi simptomele au reapărut la reluarea tratamentului cu acid zoledronic sau cu un alt bifosfonat.

Fracturi femurale atipice

În timpul tratamentului cu bifosfonaţi au fost raportate fracturi atipice subtrohanteriene şi de diafiză femurală, în special la pacienţii 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 absenţa unui traumatism, iar unii pacienţi 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 apariţia unei fracturi femurale complete. Fracturile sunt adesea bilaterale; de aceea, la pacienţii trataţi cu bifosfonaţi, la care s-a confirmat apariţia unei fracturi de diafiză femurală, trebuie examinat femurul contralateral. A fost raportată, de asemenea, vindecarea insuficientă a acestor fracturi. La pacienţii la care se suspicionează o fractură femurală atipică, până la finalizarea evaluării, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu bifosfonaţi, pe baza aprecierii raportului risc-beneficiu individual.

În timpul tratamentului cu bifosfonaţi, pacienţii trebuie sfătuiţi să raporteze orice durere la nivelul coapsei, şoldului 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 pacienţii trataţi cu acid zoledronic. Secundar cazurilor de hipocalcemie severă au fost raportate aritmie şi reacţii adverse neurologice (inclusiv convulsii, hipoestezie şi tetanie). Au fost raportate cazuri de hipocalcemie severă, care au necesitat spitalizare. În unele cazuri, hipocalcemia poate avea potenţial letal (vezi pct. 4.8). Se recomandă precauţie când Acid zoledronic Accord este administrat concomitent cu medicamente cunoscute a cauza hipocalcemie, deoarece acestea pot avea un efect sinergic care duce la apariţia hipocalcemiei severe (vezi pct. 4.5). Trebuie măsurate valorile calciului plasmatic şi trebuie corectată hipocalcemia înainte de a iniţia tratamentul cu Acid zoledronic Accord. Pacienţilor trebuie să li se administreze suplimente de calciu şi vitamina D în mod adecvat.

Acid zoledronic Accord conţine sodiu

Acest medicament conţine mai puţin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per flacon, adică practic „nu conţine sodiu”. Totuși, dacă se utilizează o soluție salină comună (soluție de clorură de sodiu 0,9% m/v) pentru diluarea Acidului zoledronic Accord înainte de administare, atunci doza de sodiu administrată va fi mai mare.

**4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune**

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

Se recomandă prudenţă în cazul administrării concomitente a bifosfonaţilor cu aminoglicozide, deoarece aceste substanţe active pot avea efect aditiv, determinând o scădere a calcemiei pentru perioade mai lungi decât cele necesare.

Se recomandă prudenţă în cazul în care acidul zoledronic se utilizează concomitent cu alte medicamente cu potenţial nefrotoxic. De asemenea, în timpul tratamentului, trebuie avută în vedere posibilitatea apariţiei hipomagneziemiei.

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

Se recomandă precauţie în cazul administrării concomitente de acid zoledronic cu medicamente antiangiogene, deoarece s-a observat creşterea incidenţei OM la pacienţii trataţi concomitent cu aceste medicamente.

**4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea**

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea acidului zoledronic la femeile gravide. Studiile cu privire la toxicitatea asupra funcţiei de reproducere efectuate la animalele cărora li s-a administrat acid zoledronic au evidenţiat efecte toxice asupra funcţiei de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potenţial pentru om nu este cunoscut. Acid zoledronic Accord nu trebuie utilizat în timpul sarcinii. Femeilor cu potenţial fertil trebuie să li se recomande să evite să rămână gravide.

Alăptarea

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

Fertilitatea

Acidul zoledronic a fost evaluat la şobolani pentru posibile reacţii adverse asupra fertilităţii părinţilor şi generaţiei 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 bifosfonaţilor, distocie şi întreruperea prematură a studiului. Astfel, aceste rezultate au împiedicat stabilirea unui efect clar al acidului zoledronic asupra fertilităţii la om.

**4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje**

Reacţiile adverse, cum sunt ameţelile şi somnolenţa, pot avea o influenţă asupra capacităţii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, prin urmare, în cazul administrării acidului zoledronic trebuie luate măsuri de precauţie pentru conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor.

**4.8 Reacţii adverse**

Rezumatul profilului de siguranţă

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

Riscurile majore identificate a fi asociate administrării acidului zoledronic în indicaţiile aprobate sunt următoarele: insuficienţă renală, osteonecroză de maxilar, reacţie de fază acută, hipocalcemie, fibrilaţie atrială, anafilaxie, boală pulmonară interstiţială. Frecvenţele fiecăruia dintre aceste riscuri identificate sunt indicate în tabelul 1.

Lista reacţiilor adverse sub formă de tabel

Următoarele reacţii adverse, enumerate în tabelul 1, au fost în raportate în studiile clinice şi în raportările de după punerea pe piaţă, în special după tratamentul cronic cu acid zoledronic:

**Tabelul 1**

Reacţiile adverse sunt ordonate în funcţie de frecvenţă, folosind următoarea convenţie:

Foarte frecvente (≥1/10)

Frecvente (≥1/100 şi <1/10)

Mai puţin frecvente (≥1/1000 şi <1/100)

Rare (≥1/10000 şi <1/1000)

Foarte rare (<1/10000)

Cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

|  |
| --- |
| ***Tulburări hematologice şi limfatice*** |
|  | Frecvente: | Anemie |
| Mai puţin frecvente: | Trombocitopenie, leucopenie |
| Rare: | Pancitopenie |
| ***Tulburări ale sistemului imunitar*** |
|  | Mai puţin frecvente: | Reacţie de hipersensibilitate |
| Rare: | Angioedem |
| ***Tulburări psihice*** |
|  | Mai puţin frecvente: | Anxietate, tulburări ale somnului |
| Rare: | Confuzie |
| ***Tulburări ale sistemului nervos*** |
|  | Frecvente: | Cefalee |
| Mai puţin frecvente: | Ameţeli, parestezie, disgeuzie, hipoestezie, hiperestezie, tremor, somnolenţă |
| Foarte rare: | Convulsii, hipoestezie şi tetanie (secundare hipocalcemiei) |
| ***Tulburări oculare*** |
|  | Frecvente: | Conjunctivită |
| Mai puţin frecvente: | Vedere înceţoşată, sclerită şi inflamaţie la nivelul orbitelor |
| Rare: | Uveită |
| Foarte rare: | Episclerită |
| ***Tulburări cardiace*** |
|  | Mai puţin frecvente: | Hipertensiune arterială, hipotensiune arterială, fibrilaţie atrială, hipotensiune arterială care duce la sincopă sau colaps circulator |
| Rare: | Bradicardie, aritmie cardiacă (secundară hipocalcemiei) |
| ***Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale*** |
|  | Mai puţin frecvente: | Dispnee, tuse, bronhoconstricţie |
| Rare: | Boală pulmonară interstiţială |
| ***Tulburări gastro-intestinale*** |
|  | Frecvente: | Greaţă, vărsături, apetit alimentar redus |
| Mai puţin frecvente: | Diaree, constipaţie, dureri abdominale, dispepsie, stomatită, xerostomie |
| ***Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat*** |
|  | Mai puţin frecvente: | Prurit, erupţii cutanate (inclusiv erupţii cutanate eritematoase şi maculare), hipersudoraţie |
| ***Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv***  |
|  | Frecvente: | Dureri osoase, mialgie, artralgie, dureri generalizate |
| Mai puţin frecvente: | Spasme musculare, osteonecroză de maxilar |
|  | Foarte rare: | Osteonecroză canalului auditiv extern (reacții adverse specifice clasei bifosfonaților) și osteonecroză la nivelul altor părți anatomice, inclusiv femur și șold  |
| ***Tulburări renale şi ale căilor urinare*** |
|  | Frecvente: | Insuficienţă renală |
| Mai puţin frecvente: | Insuficienţă renală acută, hematurie, proteinurie |
| Rare: | Sindrom Fanconi dobândit |
| Cu frecvență necunoscută: | Nefrită tubulointerstițială |
| ***Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare*** |
|  | Frecvente: | Febră, sindrom de tip gripal (incluzând oboseală, frisoane, stare generală de rău şi eritem facial tranzitoriu) |
| Mai puţin frecvente: | Astenie, edem periferic, reacţii la locul de injectare (incluzând durere, iritaţie, edem, induraţie), dureri toracice, creştere în greutate, reacţie anafilactică/şoc, urticarie |
|  | Rare: | Artrită şi edemaţiere a articulaţiilor ca simptom al reacţiei de fază acută |
| ***Investigaţii diagnostice*** |
|  | Foarte frecvente: | Hipofosfatemie |
| Frecvente: | Creatininemie şi uremie crescute, hipocalcemie |
| Mai puţin frecvente: | Hipomagneziemie, hipokaliemie |
| Rare: | Hiperkaliemie, hipernatremie |

Descrierea anumitor reacţii adverse

*Insuficienţă renală*

Acid zoledronic a fost asociat cu raportări de disfuncţie renală. Într-o analiză globală a datelor de siguranţă provenite din studii de evaluare a acidului zoledronic pentru prevenirea evenimentelor aferente sistemului osos la pacienţi cu neoplazii în stadiu avansat care implică sistemul osos, frecvenţa reacţiilor adverse de insuficienţă renală, suspectate a fi asociate cu administrarea acidului zoledronic (reacţii adverse) a fost după cum urmează: mielom multiplu (3,2%), neoplasm de prostată (3,1%), neoplasm mamar (4,3%), tumori pulmonare şi alte tumori solide (3,2%). Factorii care pot creşte potenţialul deteriorării funcţiei renale includ deshidratare, insuficienţă renală preexistentă, administrări repetate de acid zoledronic sau alţi bifosfonaţi, precum şi utilizarea concomitentă a medicamentelor cu potenţial nefrotoxic sau utilizarea unui interval de perfuzare mai scurt decât cel recomandat în prezent. Deteriorarea renală, progresia până la insuficienţă renală şi necesitatea instituirii procedurii de dializă au fost raportate la pacienţi după administrarea dozei iniţiale 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 pacienţii cu neoplasm trataţi cu medicamente care inhibă resorbţia osoasă, cum este acidul zoledronic (vezi pct. 4.4). Multor dintre aceşti pacienţi li s-au administrat chimioterapie şi corticosteroizi. Aceştia au prezentat semne de infecţie locală, inclusiv osteomielită. Majoritatea raportărilor se referă la pacienţii cu neoplasm după extracţii dentare sau alte tipuri de chirurgie dentară..

*Fibrilaţie atrială*

În cadrul unui studiu randomizat, dublu orb, controlat, cu durata de 3 ani, care a evaluat eficacitatea şi siguranţa administrării dozei de acid zoledronic 5 mg o dată pe an comparativ cu placebo în tratamentul osteoporozei post-menopauză (OPM), incidenţa generală a fibrilaţiei atriale a fost de 2,5% (96 din 3862) la pacienţii cărora li s-a administrat acid zoledronic 5 mg şi de 1,9% (75 din 3852) la pacienţii cărora li s-a administrat placebo. Incidenţa reacţiilor adverse grave constând în fibrilaţie atrială a fost de 1,3% (51 din 3862) la pacienţii cărora li s-a administrat acid zoledronic 5 mg şi de 0,6% (22 din 3852) la pacienţii 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 pacienţi cu neoplasme. Mecanismul care stă la baza incidenţei crescute a fibrilaţiei atriale din acest studiu clinic unic nu este cunoscut.

*Reacţie de fază acută*

Această reacţie adversă la medicament constă într-o multitudine de simptome care includ febră, mialgie, cefalee, dureri la nivelul extremităţilor, greaţă, vărsături, diaree, artralgie şi artrită cu edemaţiere ulterioară a articulaţiilor. Debutul are loc la ≤ 3 zile după perfuzarea acidului zoledronic, iar reacţia este descrisă şi folosind temenii de simptome „pseudo-gripale” sau „post-doză”.

*Fracturi femurale atipice*

În timpul experienţei de după punerea pe piaţă au fost raportate următoarele reacţii adverse (frecvenţă rară):

Fracturi subtrohanteriene şi fracturi de diafiză femurală atipice (reacţii adverse specifice clasei bifosfonaţilor).

*Reacţii adverse asociate hipocalcemiei*

Hipocalcemia reprezintă un risc important, identificat ca fiind asociat cu administrarea acidului zoledronic în indicaţiile aprobate. Pe baza revizuirii atât a studiului clinic, cât şi a cazurilor raportate după punerea pe piaţă, există suficiente dovezi pentru a susţine asocierea dintre tratamentul cu acid zoledronic, evenimentul raportat, hipocalcemie, şi apariţia secundară a aritmiei cardiace. Mai mult, există dovezi ale unei asocieri între hipocalcemie şi evenimentele neurologice secundare raportate la aceste cazuri, inclusiv convulsii, hipoestezie şi tetanie (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacţiilor adverse suspectate

Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Supradozaj**

Experienţa clinică privind intoxicaţia acută cu acid zoledronic este limitată. S-a raportat administrarea accidentală a unor doze de acid zoledronic de până la 48 mg. Pacienţii cărora li s-au administrat doze mai mari decât cele recomandate (vezi pct. 4.2) trebuie supravegheaţi cu atenţie, deoarece s-au observat disfuncţie renală (inclusiv insuficienţă renală) şi modificări ale valorilor concentraţiilor plasmatice ale electroliţilor (inclusiv calciu, fosfor şi magneziu). În eventualitatea unei hipocalcemii, trebuie administrat gluconat de calciu în perfuzie intravenoasă, atunci când este indicat din punct de vedere clinic.

**5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE**

**5.1 Proprietăţi farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: medicamente pentru tratamentul afecţiunilor osoase, bifosfonaţi, codul ATC: M05BA08

Acidul zoledronic aparţine clasei bifosfonaţilor şi are acţiune predominantă la nivel osos. Acidul zoledronic este un inhibitor al resorbţiei osteoclastice osoase.

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

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

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

Rezultatele studiilor clinice în prevenirea manifestărilor osoase la pacienţi 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 pacienţii cu neoplasm de prostată. Doza de acid zoledronic 4 mg a redus semnificativ procentul pacienţilor care au prezentat cel puţin o modificare osoasă (MO), a întârziat timpul median până la apariţia primei MO cu > 5 luni şi a redus incidenţa anuală a evenimentelor per pacient – procentul morbidităţii scheletice. Analiza evenimentelor multiple a indicat o reducere a riscului de dezvoltare a MO cu 36% în grupul de tratament cu acid zoledronic comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo. Pacienţii cărora li s-a administrat acid zoledronic au raportat creşteri mai mici ale durerii decât cei care cărora li s-a administrat placebo, iar diferenţele au devenit semnificative în lunile 3, 9, 21 şi 24. Puţini pacienţi trataţi cu acid zoledronic au prezentat fracturi patologice. Efectele tratamentului au fost mai puţin pronunţate la pacienţii cu leziuni blastice. Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în tabelul 2.

În al doilea studiu care a inclus pacienţi cu tumori solide altele decât neoplasm mamar sau neoplasm de prostată, doza de acid zoledronic 4 mg a redus semnificativ procentul pacienţilor cu o MO, a întârziat timpul median până la apariţia primei MO cu > 2 luni şi 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 (pacienţi cu neoplasm de prostată cărora li se administrează terapie hormonală) |
|  | Orice MO (+HIT) | Fracturi\* | Radioterapie osoasă |
|  | acid zoledronic4 mg | Placebo | acid zoledronic4 mg | Placebo | acid zoledronic4 mg | Placebo |
| N | 214 | 208 | 214 | 208 | 214 | 208 |
| Procentul pacienţilor 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 morbidităţii 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 şi non-vertebrale

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

NA Neatins

NApl Neaplicabil

|  |
| --- |
| **Tabelul 3:** Rezultate privind eficacitatea (pacienţi cu tumori solide, altele decât neoplasm mamar sau neoplasm de prostată) |
|  | Orice MO (+HIT) | Fracturi\* | Radioterapie osoasă |
|  | acid zoledronic4 mg | Placebo | acid zoledronic4 mg | Placebo | acid zoledronic4 mg | Placebo |
| N | 257 | 250 | 257 | 250 | 257 | 250 |
| Procentul pacienţilor 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 morbidităţii 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 şi non-vertebrale

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

NA Neatins

NApl Neaplicabil

Într-un studiu de fază III, randomizat, dublu-orb, la pacienţii cu mielom multiplu sau neoplasm mamar cu cel puţin 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 evidenţiat reducerea semnificativă a riscului, cu 16%, la pacienţii trataţi cu acid zoledronic 4 mg, comparativ cu pacienţii cărora li s-a administrat pamidronat. Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în tabelul 4.

|  |
| --- |
| **Tabelul 4:** Rezultatele privind eficacitatea (pacienţi cu neoplasm mamar şi mielom multiplu) |
|  | Orice MO (+HIT) | Fracturi\* | Radioterapie osoasă |
|  | acid zoledronic4 mg | Pamidronat 90 mg | acid zoledronic4 mg | Pamidronat 90 mg | acid zoledronic4 mg | Pamidronat 90 mg |
| N | 561 | 555 | 561 | 555 | 561 | 555 |
| Procentul pacienţilor 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 morbidităţii 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 şi non-vertebrale

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

NA Neatins

NApl Neaplicabil

De asemenea, doza de acid zoledronic 4 mg a fost investigată într-un studiu dublu orb, randomizat, placebo controlat, la 228 pacienţi diagnosticaţi 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 şi modificat pentru fracturi anterioare), împărţit la perioada totală de risc. Pacienţilor li s-a administrat doza de acid zoledronic 4 mg sau placebo la interval de patru săptămâni, timp de un an. Pacienţii au fost distribuiţi uniform în grupurile de tratament cu acid zoledronic şi administrare de placebo.

Procentul MO (evenimente/persoană an) a fost de 0,628 în grupul de tratament cu acid zoledronic şi de 1,096 în grupul la care s-a administrat placebo. Procentul pacienţilor cu cel puţin 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 apariţia primei MO nu a fost atins la sfârşitul studiului pentru grupul tratat cu acid zoledronic şi 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 îmbunătăţire semnificativă statistic a scorurilor durerii (utilizând Registrul de Evidenţă a Durerii, RED) comparativ cu placebo, la 4 săptămâni şi 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 iniţială şi reducerea durerii a fost însoţită de o tendinţă de scădere a scorului utilizării analgezicelor.

Timpul în studiu (săptămâni)

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

Placebo **∆**

Acid zoledronic 🞎

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 cȃt și de cel comunitar, în funcție de indicațiile clinice, s-a administrat un alt tratament oncologic, terapia de inhibare a activităţii osteoclastelor și intervenţie 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% (IÎ 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 şi calciuriei. În studii de doză de fază I, la pacienţi cu hipercalcemie indusă de tumori (HIT) uşoară până la moderată, dozele eficace testate au avut valori în intervalul cuprins între 1,2‑2,5 mg.

Pentru a evalua efectele acidului zoledronic comparativ cu doza de pamidronat 90 mg, rezultatele a două studii pivot multicentrice efectuate la pacienţi cu HIT au fost combinate într-o analiză planificată anterior. A existat o normalizare mai rapidă a calcemiei corectate în funcţie de albuminemie în Ziua 4 pentru doza de acid zoledronic 8 mg şi în Ziua 7 pentru dozele de acid zoledronic de 4 mg şi 8 mg. Au fost observate următoarele procente de răspuns:

**Tabelul 5:** Procentul pacienţilor 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 comparaţie cu pamidronat |

Timpul median până la normalizarea calcemiei a fost de 4 zile. Timpul median până la recădere (creşterea din nou a calcemiei corectată în funcţie de albuminemie ≥2,9 mmol/l) a fost de 30 până la 40 zile pentru pacienţii trataţi cu acid zoledronic, comparativ cu 17 zile pentru cei trataţi cu pamidronat 90 mg (valori p: 0,001 pentru doza de acid zoledronic 4 mg şi 0,007 pentru doza de acid zoledronic 8 mg). Nu au existat diferenţe semnificative statistic între cele două doze de acid zoledronic.

În studiile clinice, la 69 de pacienţi care au prezentat recădere sau nu au răspuns la tratamentul iniţial (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 aceşti pacienţi a fost de aproximativ 52%. Deoarece la aceşti pacienţi tratamentul a fost reluat doar la doza de acid zoledronic 8 mg, nu sunt disponibile date care să permită comparaţia cu doza de acid zoledronic 4 mg.

În studiile clinice efectuate la pacienţi cu hipercalcemie indusă de tumori (HIT), profilul general de siguranţă pentru toate cele trei grupuri de tratament (acid zoledronic 4 şi 8 mg şi pamidronat 90 mg) a fost similar în ceea ce priveşte tipul şi gravitatea.

Copii şi adolescenţi

*Rezultatele studiilor clinice în tratamentul osteogenesis imperfecta severe la pacienţi copii şi adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 1 şi 17 ani*

Efectele acidului zoledronic administrat intravenos în tratamentul pacienţilor copii şi adolescenţi (cu vârsta cuprinsă între 1 şi 17 ani) cu osteogenesis imperfecta severă (tipurile I, III şi IV) au fost comparate cu administrarea intravenoasă de pamidronat în cadrul unui studiu internaţional, multicentric, randomizat, deschis, care a inclus 74 şi 76 de pacienţi 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 conţin vitamina D şi calciu elementar timp de cel puţin 2 săptămâni. În cadrul programului clinic, pacienţilor 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 pacienţilor cu vârsta de la 3 la 17 ani li s-a administrat doza de acid zoledronic 0,05 mg/kg (până la o doză unică maximă de 0,83 mg) la interval de 3 luni. A fost efectuat un studiu extins, pentru a cerceta siguranţa generală şi 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 şi adolescenţi 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 faţă de valoarea iniţială a densităţii 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-inferioaritatea eficacităţii acidului zoledronic. În special, nu există dovezi clare ale eficacităţii privind incidenţa fracturilor sau privind durerea. Au fost raportate evenimente adverse constând în fracturi ale oaselor lungi ale membrelor inferioare la aproximativ 24% (femur) şi 14% (tibie) dintre pacienţii trataţi cu acid zoledronic faţă de 12% şi 5% dintre pacienţii trataţi cu pamidronat, diagnosticaţi cu osteogenesis imperfecta severă, indiferent de tipul bolii şi cauzalitate dar, totuşi, incidenţa generală a fracturilor a fost comparabilă la pacienţii trataţi cu acid zoledronic şi cei trataţi cu pamidronat: 43% (32/74) faţă de 41% (31/76). Interpretarea riscului de fracturi este dificilă din cauza faptului că fracturile sunt evenimente frecvente la pacienţii cu osteogenesis imperfecta severă, ca parte a evoluţiei bolii.

Tipurile de reacţii adverse observate la această grupă de pacienţi au fost similare celor observate anterior la pacienţi adulţi cu tumori maligne în stadiu avansat care implică sistemul osos (vezi pct. 4.8). Reacţiile adverse enumerate în funcţie de frecvenţă sunt prezentate în tabelul 6.

Foarte frecvente (≥1/10)

Frecvente (≥1/100 şi <1/10)

Mai puţin frecvente (≥1/1000 şi <1/100)

Rare (≥1/10000 şi <1/1000)

Foarte rare (<1/10000)

Cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

**Tabelul 6:** Reacţiile adverse observate la copii şi adolescenţi cu osteogenesis imperfecta severă1

|  |
| --- |
| ***Tulburări ale sistemului nervos*** |
|  | Frecvente: | Cefalee |
| ***Tulburări cardiace*** |
|  | Frecvente: | Tahicardie |
| ***Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale*** |
|  | Frecvente: | Rinofaringită |
| ***Tulburări gastro-intestinale*** |
|  | Foarte frecvente: | Vărsături, greaţă |
| Frecvente: | Durere abdominală |
| ***Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv*** |
|  | Frecvente: | Durere la nivelul extremităţilor, artralgie, durere musculo-scheletală |
| ***Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare*** |
|  | Foarte frecvente: | Febră, oboseală |
| Frecvente: | Reacţie de fază acută, durere |
| ***Investigaţii diagnostice*** |
|  | Foarte frecvente: | Hipocalcemie |
| Frecvente: | Hipofosfatemie |

1 Reacţiile adverse care au apărut cu frecvenţe < 5% au fost evaluate din punct de vedere medical şi s-a arătat că aceste cazuri sunt conforme cu profilul de siguranţă bine stabilit al acidului zoledronic (vezi pct. 4.8)

La pacienţii copii şi adolescenţi cu osteogenesis imperfecta severă, administrarea de acid zoledronic pare a fi asociată cu riscuri mai pronunţate de reacţie de fază acută, hipocalcemie şi tahicardie inexplicabilă, în comparaţie cu administrarea de pamidronat, dar această diferenţă s-a redus după perfuziile ulterioare.

Agenţia Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligaţia de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu medicamentul de referinţă care conţine acid zoledronic la toate subgrupele de copii şi adolescenţi în tratamentul hipercalcemiei induse de tumori şi prevenirea manifestărilor osoase la pacienţi cu tumori maligne în stadiu avansat, cu implicare osoasă (vezi pct. 4.2 pentru informaţii privind utilizarea la copii şi adolescenţi).

**5.2 Proprietăţi farmacocinetice**

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

După iniţierea perfuziei cu acid zoledronic, concentraţiile plasmatice ale acidului zoledronic cresc rapid, atingând concentraţia plasmatică maximă la sfârşitul perioadei de perfuzare, urmată de o scădere rapidă până la < 10% din valoarea concentraţiei plasmatice maxime după 4 ore şi < 1% din valoarea concentraţiei plasmatice maxime după 24 ore, cu o perioadă ulterioară prelungită, de concentraţii plasmatice foarte mici, care nu depăşesc 0,1% din valoarea concentraţiilor plasmatice maxime înainte de administrarea celei de a doua perfuzii cu acid zoledronic din Ziua 28.

Acidul zoledronic administrat intravenos se elimină printr-un proces trifazic: o eliminare rapidă bifazică din circulaţia sistemică, cu timpi de înjumătăţire plasmatică t1/2α de 0,24 ore şi t1/2ß de 1,87 ore, urmată de o fază de eliminare lungă, cu un timp de înjumătăţire plasmatică prin eliminare t1/2γ 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 şi se excretă nemetabolizat pe cale renală. În timpul primelor 24 ore, 39 ± 16% din doza administrată se regăseşte în urină, în timp ce cantitatea rămasă este legată în principal la nivelul ţesutului osos. De la nivelul ţesutului osos, această cantitate este eliberată foarte lent înapoi în circulaţia sistemică şi este eliminată pe cale renală. Clearance-ul corporal total este de 5,04 ± 2,5 l/oră, este independent de doză şi nu este influenţat de sex, vârstă, rasă şi greutate. Creşterea duratei de perfuzare de la 5 la 15 minute determină o scădere cu 30% a concentraţiei plasmatice a acidului zoledronic la sfârşitul perfuziei, dar nu are efect asupra ariei de sub curba concentraţiei plasmatice în funcţie de timp.

Variabilitatea individuală a parametrilor farmacocinetici ai acidului zoledronic a fost mare, aşa cum s-a observat şi pentru alţi bifosfonaţi.

Nu sunt disponibile date privind farmacocinetica acidului zoledronic la pacienţii cu hipercalcemie sau cu insuficienţă hepatică. *In vitro*, acidul zoledronic nu inhibă enzimele citocromului P450 uman, nu prezintă procese de biotransformare şi, în studiile la animale, < 3% din doza administrată a fost regăsită în materiile fecale, sugerând rolul nerelevant al funcţiei hepatice în farmacocinetica acidului zoledronic.

Clearance-ul renal al acidului zoledronic a fost corelat cu clearance-ul creatininei, clearance-ul renal reprezentând 75 ± 33% din clearance-ul creatininei, cu o medie de 84 ± 29 ml/min (între 22 şi 143 ml/min) la cei 64 pacienţi cu neoplasm înrolaţi în studiu. Analiza populaţională a demonstrat că pentru un pacient cu clearance-ul creatininei de 20 ml/min (insuficienţă renală severă) sau de 50 ml/min (insuficienţă 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 pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) sunt disponibile numai date farmacocinetice limitate.

În cadrul unui studiu *in vitro*, acidul zoledronic a prezintat o afinitate scăzută pentru celulele din sângele uman, cu un raport mediu al concentraţiei sânge-plasmă de 0,59 într-un interval al concentraţiei de 30 ng/ml până la 5000 ng/ml. Legarea de proteinele plasmatice este scăzută, cu fracţia 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 pacienţi

*Copii şi adolescenţi*

Datele farmacocinetice limitate la copii şi adolescenţi cu osteogenesis imperfecta severă sugerează faptul că farmacocinetica acidului zoledronic la copii şi adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 3 şi 17 este similară cu cea observată la adulţii cărora li s-au administrat doze echivalente, exprimate în mg/kg. Vârsta, masa corporală, sexul şi clearance-ul creatininei par să nu aibă niciun efect asupra expunerii sistemice la acid zoledronic.

**5.3 Date preclinice de siguranţă**

Toxicitate acută

Cea mai mare doză unică non-letală administrată intravenos a fost de 10 mg/kg la şoarece şi de 0,6 mg/kg la şobolan.

Toxitate subcronică şi cronică

Acidul zoledronic a fost bine tolerat atunci când a fost administrat subcutanat la şobolan şi intravenos la câine, în doze de până la 0,02 mg/kg pe zi, timp de 4 săptămâni. De asemenea, administrarea subcutanată la şobolan a dozei de 0,001 mg/kg şi zi şi 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 creşterea spongioasei primare în metafizele oaselor lungi la animalele aflate în perioada de creştere, la aproape toate dozele administrate, rezultat ce reflectă activitatea farmacologică antiresorbtivă a substanţei active.

În studiile efectuate la animale, pe termen lung, cu doze repetate, administrate parenteral, limitele de siguranţă privind efectele renale au fost reduse, dar concentraţiile la care nu apar evenimente adverse (NOAEL) cumulative, în studiile cu doză unică (1,6 mg/kg) şi 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 depăşesc 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 şi plămânii, precum şi la locul injectării intravenoase.

Toxicitate asupra funcţiei de reproducere

Acidul zoledronic s-a dovedit teratogen la şobolan la doze ≥ 0,2 mg/kg administrate subcutanat. Deşi la iepure nu a apărut niciun efect teratogen sau fetotoxic, s-a observat toxicitate maternă. La şobolan s-a observat distocie la cea mai mică doză testată (0,01 mg/kg).

Potenţial mutagen şi carcinogen

Acidul zoledronic nu a dovedit potenţial mutagen în testele de mutagenitate efectuate, iar studiile de carcinogenitate nu au evidenţiat potenţial carcinogen.

**6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE**

**6.1 Lista excipienţilor**

Manitol (E421)

Citrat de sodiu

Apă pentru preparate injectabile

**6.2 Incompatibilităţi**

Pentru a evita potenţialele incompatibilităţi, Acid Zoledronic Accord concentrat pentru soluţie perfuzabilă trebuie diluat cu soluţie de clorură de sodiu 0,9% m/v sau soluţie de glucoză 5% m/v.

Acest medicament nu trebuie amestecat cu soluţii perfuzabile care conţin calciu sau alte soluţii perfuzabile care conţin cationi bivalenţi, cum este soluţia Ringer lactat, ci trebuie administrat intravenos, singur, printr-o linie de perfuzare separată.

**6.3 Perioada de valabilitate**

30 de luni

După diluare: din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizată imediat, timpii şi condiţiile de păstrare anterior utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului, iar soluţia poate fi păstrată la frigider nu mai mult de 24 de ore, la 2°C ‑ 8°C, cu excepţia cazului în care diluarea s-a efectuat în condiţii controlate şi aseptice validate.

**6.4 Precauţii speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiţii speciale de păstrare.

Pentru condiţiile de păstrare a soluţiei reconstituite pentru perfuzare, vezi pct. 6.3.

**6.5 Natura şi conţinutul ambalajului**

Flacon cu capacitate de 5 ml din copolimer cicloolefinic transparent, cu dop din cauciuc clorobutilic şi capsă de aluminiu cu componentă detaşabilă.

Cutii conţinând 1, 4 sau 10 flacoane.

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

**6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor şi alte instrucţiuni de manipulare**

Înainte de administrare, 5 ml de concentrat dintr-un flacon sau volumul de concentrat extras conform necesarului trebuie diluate cu 100 ml soluţie perfuzabilă care nu conţine calciu (soluţie de clorură de sodiu 0,9% m/v sau soluţie de glucoză 5% m/v).

Informaţii suplimentare privind manipularea Acid zoledronic Accord, inclusiv instrucţiuni privind prepararea dozelor reduse sunt furnizate la pct. 4.2.

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

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

Profesioniştilor din domeniul sănătăţii li se recomandă să nu elimine Acid zoledronic Accord neutilizat pe calea apei menajere.

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

**7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6ª planta,

08039 Barcelona,

Spania

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/13/834/001

EU/1/13/834/002

EU/1/13/834/003

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI**

Data primei autorizări: 16.01.2014

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 20 noiembrie 2018

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente http://www.ema.europa.eu.

**ANEXA II**

**A. FABRICANTUL(FABRICANŢII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

**B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA**

**C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

**D. condiŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL(FABRICANŢII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele şi adresa fabricantului(fabricanţilor) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,

ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Polonia

B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripţie medicală restrictivă (Vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

* **Rapoartele periodice actualizate privind siguranţa**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate 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. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI

* **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activităţile şi intervenţiile de farmacovigilenţă necesare detaliate în PMR-ul aprobat şi prezentat în Modulul 1.8.2 al Autorizaţiei de punere pe piaţă şi orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

* la cererea Agenţiei Europene a Medicamentului,
* la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informaţii noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilenţă 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 ŞI PROSPECTUL**

**A. ETICHETAREA**

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE PLIANTĂ**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Acid zoledronic Accord 4 mg/5 ml concentrat pentru soluţie perfuzabilă.

Acid zoledronic

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVĂ(E)**

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

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Excipienţi: manitol (E421), citrat de sodiu şi apă pentru preparate injectabile.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Concentrat pentru soluţie perfuzabilă

1 flacon

4 flacoane

10 flacoane

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare intravenoasă după diluare.Numai pentru utilizare unică.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

A se utiliza numai după diluare.

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6ª planta,

08039 Barcelona,

Spania

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/13/834/001-1 flacoane

EU/1/13/834/002-4 flacoane

EU/1/13/834/003-10 flacoane

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII 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 INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA FLACONULUI**

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

Acid zoledronic Accord 4 mg/5 ml concentrat steril

Acid zoledronic

Utilizare intravenoasă după diluare

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**5. CONŢINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

5 ml

**6. ALTE INFORMAŢII**

**B. PROSPECTUL**

**Prospect: Informaţii pentru utilizator**

**Acid zoledronic** **Accord 4 mg/5 ml concentrat pentru soluţie perfuzabilă**

Acid zoledronic

**Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.**

* Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.
* Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei.
* Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

**Ce găsiţi în acest prospect**

1. Ce este Acid zoledronic Accord şi pentru ce se utilizează

2. Ce trebuie să ştiţi înainte de a vi se administra Acid zoledronic Accord

3. Cum vi se administrează Acid zoledronic Accord

4. Reacţii adverse posibile

5. Cum se păstrează Acid zoledronic Accord

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

**1. Ce este Acid zoledronic** **Accord şi pentru ce se utilizează**

Substanţa activă din Acid zoledronic Accord este acidul zoledronic, care face parte dintr-un grup de substanţe denumite bifosfonaţi. Acidul zoledronic acţionează prin fixarea sa la nivelul osului şi prin scăderea vitezei modificării osului. Se utilizează:

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

**2. Ce trebuie să ştiţi înainte de a vi se administra Acid zoledronic** **Accord**

Urmaţi cu atenţie toate indicaţiile pe care le primiţi de la medicul dumneavoastră.

Medicul dumneavoastră vă va efectua analize de sânge înainte ca dumneavoastră să începeţi tratamentul cu Acid zoledronic Accord şi va verifica răspunsul dumneavoastră la tratament, la intervale regulate.

**Nu luaţi Acid zoledronic** **Accord:**

* dacă alăptaţi.
* dacă sunteţi alergic la acidul zoledronic, la alţi bifosfonaţi (grupul de substanţe căruia îi aparţine Acid zoledronic Accord) sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la punctul 6).

**Atenţionări şi precauţii**

Înainte să luaţi Acid zoledronic Accord, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale**:**

* dacă aveţi sau aţi avut **probleme ale rinichilor**.
* dacă resimţiţi sau aţi resimţit **o durere, o umflare sau amorţeală** la nivelul maxilarului sau o senzaţie de greutate la nivelul maxilarului sau v-a căzut un dinte. Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă recomande să efectuaţi o examinare stomatologică înainte de a începe tratamentul cu Acid zoledronic Accord.
* dacă urmaţi un **tratament stomatologic** sau vi se va efectua o operaţie stomatologică, spuneţi dentistului dumneavoastră că urmaţi tratament cu Acid zoledronic Accord şi informaţi-l pe medicul dumneavoastră cu privire la tratamentul stomatologic.

În timpul tratamentului cu Acid zoledronic Accord, trebuie să aveţi o bună igienă orală (inclusiv periaj regulat) şi examinări dentare de rutină.

Spuneţi imediat medicului dumneavoastră sau medicului dumneavoastră dentist dacă aveţi orice probleme la nivelul gurii sau dinţilor, cum sunt un dinţi mobili, durere sau umflare, ulceraţii care nu se vindecă sau secreţii, deoarece acestea pot fi semne ale unei boli numite osteonecroză de maxilar.

Pacienţii cărora li se administrează chimioterapie şi/sau radioterapie, care iau steroizi, cărora li se efectuează intervenţii chirurgicale stomatologice, care nu beneficiază de asistenţă stomatologică de rutină, care fumează sau care au fost trataţi 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 pacienţii trataţi cu Acid zoledronic Accord au fost raportate concentraţii scăzute de calciu în sânge (hipocalcemie), care determină uneori crampe musculare, uscare a pielii, senzaţie de arsură. Secundar hipocalcemiei severe, au fost raportate bătăi neregulate ale inimii (aritmii cardiace), convulsii, spasme şi contracturi musculare (tetanie). În unele cazuri, hipocalcemia poate avea potenţial letal. Dacă oricare dintre aceste situaţii este valabilă în cazul dumneavoastră, adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră. Dacă aveţi hipocalcemie preexistentă, aceasta trebuie corectată înainte de administrarea primei doze de Acid zoledronic Accord. Vi se vor administra suplimente adecvate de calciu şi vitamina D.

**Pacienţi cu vârsta de cel puţin 65 ani**

Acid zoledronic Accord poate fi administrat persoanelor cu vârsta de cel puţin 65 ani. Nu există nicio dovadă care să sugereze necesitatea oricăror precauţii suplimentare.

**Copii şi adolescenţi**

Acid zoledronic Accord nu este recomandat pentru utilizare la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani.

**Acid zoledronic** **Accord împreună cu alte medicamente**

Spuneţi medicului dumneavoastră dacă luaţi, aţi luat recent sau s-ar putea să luaţi orice alte medicamente. Este foarte important să spuneţi medicului dumneavoastră dacă luaţi, de asemenea:

* aminoglicozide (un tip de medicamente utilizate pentru tratamentul infecţiilor severe), calcitonină (un tip de medicament utilizat pentru a trata osteoporoza post-menopauzală şi hipercalcemia), diuretice de ansă (un tip de medicament utilizat pentru a trata tensiunea arterială mare sau edemul) sau alte medicamente care scad concentraţia de calciu, deoarece administrarea acestora în acelaşi timp cu bifosfonaţi poate determina o concentraţie 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 conţin acid zoledronic şi care sunt utilizate pentru tratamentul osteoporozei şi al altor afecţiuni necanceroase ale sistemului osos) sau orice alţi bifosfonaţi, deoarece efectele combinate ale acestor medicamente administrate concomitent cu Acid zoledronic Accord nu sunt cunoscute.
* Medicamente antiangiogene (utilizate pentru tratamentul cancerului), deoarece administrarea concomitentă a acestora cu acid zoledronic a fost asociată cu un risc crescut de osteonecroză de maxilar (OM).

**Sarcina şi alăptarea**

Nu trebuie să vi se administreze Acid zoledronic Accord dacă sunteţi gravidă. Spuneţi medicului dumneavoastră dacă sunteţi sau credeţi că aţi putea fi gravidă.

Nu trebuie să vi se administreze Acid zoledronic Accord dacă alăptaţi.

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

**Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor**

Au fost raportate cazuri foarte rare de somnolenţă în cazul utilizării Acid zoledronic Accord. De aceea, trebuie să fiţi atent când conduceţi vehicule, folosiţi utilaje sau efectuaţi alte activităţi care vă necesită întreaga atenţie.

**Acid zoledronic** **Accord conţine sodiu.**

Acest medicament conţine sodiu mai puţin de 1 mmol (23 mg) per flacon, adică practic „nu conţine sodiu”. Dacă medicul dumneavoastră utilizează o soluție salină comună pentru diluarea Acidului zoledronic Accord, doza de sodiu administrată va fi mai mare.

**3. Cum vi se administrează Acid zoledronic** **Accord**

* Acid zoledronic Accord trebuie administrat numai de profesionişti în domeniul sănătăţii, instruiţi pentru administrarea intravenoasă a bifosfonaţilor, şi anume în venă.
* Medicul dumneavoastră vă va recomanda să beţi suficientă apă înainte de administrarea fiecărei doze, pentru a evita deshidratarea.
* Urmaţi cu atenţie toate celelalte indicaţii pe care le primiţi de la medicul dumneavoastră, farmacist sau asistentă.

**Ce cantitate de Acid zoledronic** **Accord se administrează**

* Doza unică uzuală administrată este de 4 mg acid zoledronic.
* Dacă aveţi probleme ale rinichilor, medicul dumneavoastră vă va administra o doză mai mică, în funcţie de gravitatea problemei rinichilor dumneavoastră.

**Cât de des se administrează Acid zoledronic** **Accord**

* Dacă sunteţi tratat pentru prevenirea complicaţiilor osoase cauzate de metastaze osoase, vi se va administra o perfuzie cu Acid zoledronic Accord, la interval de trei până la patru săptămâni.
* Dacă sunteţi tratat pentru a reduce cantitatea de calciu din sângele dumneavoastră, vi se va administra, în mod normal, o perfuzie cu Acid zoledronic Accord.

**Cum se administrează Acid zoledronic Accord**

* Acid zoledronic Accord se administrează prin injecţie intravenoasă lentă (perfuzie în venă), pe o durată de cel puţin 15 minute şi trebuie administrat intravenos, singur, printr-o linie de perfuzare separată.

Pacienţilor ale căror niveluri de calciu în sânge nu sunt prea mari li se vor prescrieşi doze suplimentare de calciu şi vitamina D, care vor fi luate zilnic.

**Dacă vi se administrează mai mult Acid zoledronic Accord decât trebuie**

Dacă vi s-au administrat doze mai mari decât cele recomandate, trebuie să fiţi supravegheat cu atenţie de către medicul dumneavoastră. Acest lucru este necesar deoarece pot să apară modificări ale concentraţiilor plasmatice ale electroliţilor (de exemplu modificări ale valorilor concentraţiilor calciului, fosforului şi magneziului) şi/sau modificări ale funcţiei rinichilor, inclusiv insuficienţă renală severă. Dacă valoarea concentraţiei calciului scade prea mult, vi se poate administra calciu elementar în perfuzie intravenoasă.

Dacă aveţi orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

**4. Reacţii adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Cele mai frecvente sunt, în general, uşoare şi vor dispărea probabil după o scurtă perioadă de timp.

**Spuneţi imediat medicului dumneavoastră despre oricare dintre următoarele reacţii adverse grave:**

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

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

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

* Durere la nivelul gurii, dinţilor şi/sau maxilarului, umflături sau afte în interiorul gurii sau la nivelul mandibulei sau maxilarului, care nu se vindecă, secreţii, amorţeală sau senzaţie de greutate la nivelul maxilarului sau pierdere a unui dinte. Acestea pot fi semne ale deteriorării oaselor de la nivelul maxilarului (osteonecroză). Spuneţi imediat medicului dumneavoastră şi dentistului dacă prezentaţi astfel de simptome în timpul tratamentului cu Acid zoledronic Accord sau după întreruperea tratamentului.
* Bătăi neregulate ale inimii (fibrilaţie 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 raportaţi medicului dumneavoastră dacă prezentaţi aceste simptome după ce vi s-a administrat acid zoledronic.
* Reacţie alergică severă: dificultăţi la respiraţie, umflare, mai ales la nivelul feţei şi gâtului.

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

* Ca o consecinţă 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 ale urinei).

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

* Ca urmare a concentraţiilor scăzute de calciu: convulsii, amorţeli şi tetanie (secundare 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.
* 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 Accord sau după oprirea tratamentului.

**Cu frecvență necunoscută (frecvența nu se poate calcula pe baza datelor disponibile)**

* Inflamația rinichiului (nefrită tubulointerstițială): semnele și simptomele pot include scăderea volumului de urină, sânge în urină, greață, stare generală de rău.

**Anunţaţi-l pe medicul dumneavoastră, cât mai curând posibil, în cazul apariţiei oricăreia dintre următoarele reacţii adverse:**

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

* Concentraţii scăzute de fosfat în sânge.

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

* Durere de cap şi sindrom pseudogripal, constând în febră, oboseală, slăbiciune, somnolenţă, frisoane şi dureri de oase, articulaţii şi/sau musculare. În majoritatea cazurilor, nu este necesar tratament specific, iar simptomele dispar în scurt timp (câteva ore sau zile).
* Reacţii gastro-intestinale, cum sunt greaţă şi vărsături, precum şi lipsă a poftei de mâncare.
* Conjunctivită.
* Număr redus de celule roşii în sânge (anemie).

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

* Reacţii de hipersensibilitate.
* Tensiune arterială mică (hipotensiune arterială).
* Durere toracică.
* Reacţii pe piele (înroşire şi edem) la locul de administrare a perfuziei, erupţii pe piele, mâncărimi.
* Tensiune arterială mare (hipertensiune arterială), senzaţie de lipsă de aer, ameţeli, anxietate, tulburări ale somnului, tulburări ale gustului, tremurături, furnicături sau amorţire la nivelul mâinilor şi picioarelor, diaree, constipaţie, durere abdominală, senzaţie de gură uscată.
* Număr redus de celule albe şi plachete în sânge.
* Concentraţii scăzute de magneziu şi potasiu în sânge. Medicul dumneavoastră va monitoriza aceste concentraţii şi va lua orice măsuri necesare.
* Creştere în greutate.
* Transpiraţie crescută.
* Somnolenţă.
* Vedere înceţoşată, lăcrimare a ochilor, sensibilitate la lumină.
* Senzaţie bruscă de frig, însoţită de leşin, lipsă de vlagă sau cădere.
* Dificultate la respiraţie, însoţită de respiraţie şuierătoare sau tuse.
* Urticarie.

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

* Bătăi lente ale inimii.
* Confuzie.
* Rareori poate să apară fractură neobişnuită la nivelul femurului, în special la pacientele care urmează un tratament pe termen lung pentru osteoporoză. Adresaţi-vă medicului dumneavoastră dacă prezentaţi durere, slăbiciune sau disconfort la nivelul coapsei, şoldului sau la nivel inghinal, deoarece acest lucru poate fi un semn precoce al unei posibile fracturi de femur.
* Boală pulmonară interstiţială (inflamaţie a ţesutului din jurul sacilor care conţin aer de la nivelul plămânilor).
* Simptome similare gripei, inclusiv artrită şi umflare a articulaţiilor.
* Înroşire şi/sau umflare a ochilor, însoţite de durere.

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

* Leşin din cauza tensiunii arteriale mici.
* Durere severă de oase, articulaţii şi/sau muşchi, ocazional invalidantă.

**Raportarea reacţiilor adverse**

Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

**5. Cum se păstrează Acid zoledronic** **Accord**

Medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta ştiu cum se păstrează adecvat Acid zoledronic Accord (vezi pct. 6).

**6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii**

**Ce conţine Acid zoledronic** **Accord**

* Substanţa activă este acidul zoledronic. Un flacon conţine acid zoledronic 4 mg corespunzător la acid zoledronic monohidrat 4,264 mg.
* Celelalte componente sunt: manitol, citrat de sodiu, apă pentru preparate injectabile.

**Cum arată Acid zoledronic Accord şi conţinutul ambalajului**

Acid zoledronic Accord este disponibil sub formă de concentrat lichid în flacon. Un flacon conţine acid zoledronic 4 mg.

Fiecare ambalaj conţine flaconul cu concentrat. Acid zoledronic Accord este disponibil sub formă de ambalaje ce conţin 1, 4 sau 10 flacoane.

**Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă şi fabricantul**

**Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6ª planta,

08039 Barcelona,

Spania

**Fabricantul**

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,

ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Polonia

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

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK

Accord Healthcare S.L.U.

Tel: +34 93 301 00 64

EL

Win Medica Α.Ε.

Τel: +30 210 74 88 821

**Acest prospect a fost revizuit în**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente http://www.ema.europa.eu.

**Următoarele informaţii sunt destinate numai profesioniştilor din domeniul sănătăţii**

**Cum se prepară şi se administrează Acid zoledronic** **Accord**

* Pentru a prepara o soluţie perfuzabilă conţinând acid zoledronic 4 mg, diluaţi Acid zoledronic Accord concentrat pentru soluţie perfuzabilă (5 ml) cu 100 ml soluţie perfuzabilă fără calciu sau alţi cationi bivalenţi. Dacă este necesară o doză mai mică de Acid zoledronic Accord, extrageţi mai întâi volumul necesar conform indicaţiilor de mai jos şi apoi diluaţi-l cu 100 ml soluţie perfuzabilă. Pentru a evita potenţialele incompatibilităţi, soluţia perfuzabilă utilizată pentru diluare trebuie să fie clorură de sodiu 0,9% m/v sau soluţie de glucoză 5% m/v.

**Nu amestecaţi Acid zoledronic** **Accord concentrat cu soluţii care conţin calciu sau alte soluţii care conţin cationi bivalenţi, cum este soluţia Ringer lactat.**

Instrucţiuni pentru prepararea dozelor reduse de Acid zoledronic Accord:

Extrageţi volumul corespunzător dinconcentratul lichid, 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 soluţie neutilizată trebuie eliminată. Trebuie utilizată numai soluţia limpede, care nu prezintă particule şi modificări de culoare. Trebuie respectate tehnicile aseptice în timpul pregătirii perfuziei.
* Stabilitatea fizică şi chimică a fost demonstrată pentru 36 de ore la temperatura de 2-8 °C. Din punct de vedere microbiologic, soluţia perfuzabilă, reconstituită şi diluată, trebuie utilizată imediat. Dacă soluţia nu este utilizată imediat, timpii şi condiţiile de păstrare anterior utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului, iar soluţia poate fi păstrată la frigider nu mai mult de 24 de ore, la temperaturi cuprinse între 2°C – 8°C. Soluţia păstrată la frigider trebuie adusă apoi la temperatura camerei, anterior administrării.
* Soluţia conţinând acid zoledronic se administrează într-o singură perfuzie intravenoasă, cu durata de 15 minute, printr-o linie separată de perfuzare. Starea de hidratare a pacienţilor trebuie evaluată înainte de şi după administrarea Acid zoledronic Accord, pentru a se asigura că sunt hidrataţi adecvat.
* Studiile efectuate cu diferite tipuri de linii de perfuzare fabricate din clorură de polivinil, polietilenă şi polipropilenă nu au dovedit incompatibilitate cu Acid zoledronic Accord.
* Deoarece nu există date disponibile privind compatibilitatea dintre Acid zoledronic Accord şi alte substanţe administrate intravenos, Acid zoledronic Accord nu trebuie amestecat cu alte medicamente/substanţe şi trebuie administrat întotdeauna printr-o linie de perfuzare separată.

**Cum se păstrează Acid zoledronic** **Accord**

* A nu se lăsa Acid zoledronic Accord la îndemâna şi vederea copiilor.
* Nu utilizaţi Acid zoledronic Accord după data de expirare înscrisă pe ambalaj.
* Flaconul sigilat nu necesită condiţii speciale de păstrare.
* Soluţia perfuzabilă diluată care conţine Acid zoledronic Accord trebuie utilizată imediat, pentru a se evita contaminarea microbiană.