

**ANEXA I**  
**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

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

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril)

Soluție limpede și incoloră.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

- Prevenirea manifestărilor osoase (fracturi patologice, compresie spinală, iradiere sau chirurgie 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

Acidul zoledronic trebuie prescris și administrat pacienților numai de către medici cu experiență în administrarea intravenoasă a bifosfonaților. Pacienților tratați cu acid zoledronic trebuie să li se furnizeze prospectul și cardul pacientului.

#### Doze

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

#### *Adulți și vârstnici*

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

### *Insuficiență renală*

#### *HIT:*

Tratamentul cu acid zoledronic la pacienții cu hipercalemie indusă de tumori și insuficiență renală severă trebuie luat în considerare numai după evaluarea riscurilor și beneficiilor tratamentului. Pacienții cu creatininemia  $> 400$   $\mu\text{mol/l}$  sau  $> 4,5$  mg/dl au fost excluși din studiile clinice. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu HIT cu creatininemie  $< 400$   $\mu\text{mol/l}$  sau  $< 4,5$  mg/dl (vezi pct. 4.4).

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

Când este inițiat tratamentul cu acid zoledronic la pacienții cu mielom multiplu sau leziuni osoase metastatice provenind din tumori solide, trebuie determinate creatininemia și clearance-ul creatininei ( $\text{Cl}_{\text{cr}}$ ).  $\text{Cl}_{\text{cr}}$  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  $\text{Cl}_{\text{cr}} < 30$  ml/min. În studiile clinice efectuate cu acid zoledronic, pacienții cu creatininemia  $> 265$   $\mu\text{mol/l}$  sau  $> 3,0$  mg/dl au fost excluși.

La pacienții cu metastaze osoase care prezintă insuficiență renală ușoară până la moderată înainte de începerea tratamentului, care pentru această grupă de pacienți este definită prin  $\text{Cl}_{\text{cr}} 30\text{-}60$  ml/min, este recomandată următoarea doză 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 acid zoledronic
50–60	3,5 mg* acid zoledronic
40–49	3,3 mg* acid zoledronic
30–39	3,0 mg* acid zoledronic

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

După inițierea tratamentului, 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  $< 124$   $\mu\text{mol/l}$ ), o creștere de 0,5 mg/dl sau 44  $\mu\text{mol/l}$ ;
- Pentru pacienții cu o creatininemie inițială anormală ( $> 1,4$  mg/dl sau  $> 124$   $\mu\text{mol/l}$ ), o creștere de 1,0 mg/dl sau 88  $\mu\text{mol/l}$ .

În studiile clinice, tratamentul cu acid zoledronic a fost reluat numai în cazul în care creatininemia a revenit la aproximativ 10% din valoarea inițială (vezi pct. 4.4). Tratamentul cu acid zoledronic trebuie reluat cu aceeași doză ca cea administrată anterior întreruperii tratamentului.

## *Copii și adolescenți*

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

### Mod de administrare

Administrare intravenoasă.

Acid zoledronic Hospira concentrat pentru soluție perfuzabilă, diluat ulterior în 100 ml (vezi pct. 6.6), trebuie administrat sub forma unei perfuzii unice, într-un interval de minimum 15 minute.

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

### Instrucțiuni pentru prepararea dozelor reduse de Acid zoledronic Hospira

Se extrage un volum corespunzător de concentrat, după cum urmează:

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

Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6. Cantitatea de concentrat extrasă trebuie diluată cu 100 ml soluție injectabilă sterilă de clorură de sodiu 0,9% m/v (vezi secțiunea 4.4) sau soluție injectabilă de glucoză 5% m/v. Doza trebuie administrată într-o singură perfuzie intravenoasă, cu durata de cel puțin 15 minute.

Acid zoledronic Hospira nu trebuie amestecat cu soluții perfuzabile care conțin calciu sau alți cationi bivalenți, cum este soluția Ringer lactat și trebuie administrat sub formă de perfuzie intravenoasă unică, printr-o linie separată de perfuzare.

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

### **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 atent supravegheați 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 și, ca urmare, trebuie avută în vedere supravegherea atentă a funcției renale.

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

### Insuficiență renală

Pacienții cu HIT și semne de deteriorare a funcției renale trebuie evaluați adecvat, având în vedere dacă beneficiul potențial al continuării 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 de acid 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 și alți bifosfonați, precum și utilizarea altor medicamente cu potențial nefrototoxic. Deși riscul poate fi redus prin administrarea unei doze de acid zoledronic 4 mg într-un interval de 15 minute, deteriorarea funcției renale se poate totuși produce. Au fost raportate deteriorarea funcției renale, progresia insuficienței renale și necesitatea inițierii procedurii de dializă după administrarea dozei inițiale sau a unei doze unice de acid zoledronic 4 mg. Creșteri ale creatininemiei pot să apară la unii pacienți în cazul administrării cronice a dozelor recomandate de acid zoledronic pentru prevenirea manifestărilor osoase, dar cu o frecvență mai redusă.

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

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

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

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

Următorii factori de risc trebuie luați în considerare la evaluarea riscului unui pacient de a dezvolta osteonecroză de maxilar:

- Potența bifosfonatului (risc mai mare în cazul substanțelor extrem de potente), modul de administrare (risc mai mare în cazul administrării parenterale) și doza administrată cumulată de bifosfonat.
- Neoplasm, condiții de comorbiditate (de exemplu, anemie, coagulopatii, infecție), fumat.
- Terapii concomitente: chimioterapie, inhibitori ai angiogenezei (vezi pct. 4.5), radioterapie la nivelul capului și gâtului, administrare de corticosteroizi.
- Antecedente de afecțiuni la nivelul dinților, igienă orală necorespunzătoare, boală periodontală, proceduri dentare invazive (de exemplu, extracții dentare) și proteze dentare montate necorespunzător.

Toți pacienții trebuie încurajați să aibă o bună igienă orală, să efectueze examinări stomatologice de rutină și să raporteze imediat orice simptome la nivelul cavității bucale, cum sunt mobilitate dentară, durere sau inflamație sau ulcerații care nu se vindecă sau secreții în timpul tratamentului cu acid zoledronic.

Pe durata tratamentului, procedurile dentare invazive trebuie efectuate numai după o atentă reflecție și trebuie evitate în perioada proximală tratamentului cu acid zoledronic.

În cazul pacienților la care apare osteonecroză de maxilar în timpul tratamentului cu un bifosfonat, chirurgia dentară poate agrava afecțiunea. În cazul pacienților care necesită proceduri stomatologice, nu există date disponibile care să sugereze dacă întreruperea tratamentului cu bifosfonat reduce riscul de osteonecroză de maxilar. Schema de tratament pentru pacienții care dezvoltă OM trebuie stabilită prin strânsa colaborare a medicului curant, medicului dentist sau specialistului în chirurgie orală cu experiență în OM. Trebuie avută în vedere întreruperea temporară a tratamentului cu acid zoledronic, până când boala se rezolvă și factorii care contribuie la aceasta sunt atenuați, unde este posibil.

#### *Osteonecroza la nivelul altor părți anatomice*

În cursul tratamentului cu bifosfonați au fost raportate cazuri de osteonecroză a canalului auditiv extern, în special în asociere cu terapia de lungă durată. Factorii de risc posibili pentru osteonecroza canalului auditiv extern includ utilizarea corticosteroizilor și chimioterapia și/sau factorii de risc locali, cum sunt infecțiile sau traumatismele. Trebuie luată în considerare posibilitatea de apariție a osteonecrozei canalului auditiv extern la pacienții cărora li se administrează bifosfonați, care prezintă simptome auriculare, inclusiv infecții cronice ale urechii.

Suplimentar, au existat raportări sporadice privind osteonecroza la nivelul altor părți anatomice, inclusiv șold și femur, cu precădere la pacienți adulți, cu cancer, tratați cu Acid zoledronic Hospira .

#### 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 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 aritmie și reacții adverse neurologice (inclusiv convulsii, hipoestezie și tetanie). Au fost raportate cazuri de hipocalcemie severă care au necesitat spitalizare. În unele cazuri, hipocalcemia poate avea potențial letal (vezi pct. 4.8). Se recomandă precauție când 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.

### Excipienți

Acest produs medicinal conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) pe unitate dozată. Pacienții cu dietă cu conținut scăzut în sodiu, pot fi informați că acest produs medicinal este practic “fără sodiu”.

Acest produs medicinal poate fi diluat cu soluții ce conțin sodiu (vezi secțiunea 4.2) și aceasta trebuie avut în mod special în vedere la cantitatea totală de sodiu din toate sursele ce vor fi administrate pacientului.

## **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 plasmatic 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 de disfuncție renală poate fi crescut atunci când acidul zoledronic este administrat în asociere cu talidomidă.

Se recomandă precauție la administrarea de Acid zoledronic Hospira 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 gravide. Studiile cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate la animalele cărora li s-a administrat acid zoledronic au evidențiat efecte toxice (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. Acidul zoledronic nu trebuie utilizat în timpul sarcinii. Femeilor cu potențial fertil trebuie să li se recomande să evite să rămână gravide.

### Alăptarea

Nu se știe dacă acidul zoledronic se excretă în laptele matern la om. 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 amețeli și somnolență, 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 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 asociate administrării acidului zoledronic în indicațiile aprobate sunt următoarele:

Insuficiență renală, osteonecroză de maxilar, reacție de fază acută, hipocalcemie, fibrilație atrială, anafilaxie, boală pulmonară interstițială. Frecvențele fiecăruia dintre aceste riscuri identificate sunt indicate în Tabelul 1.

### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Următoarele reacții adverse, enumerate în Tabelul 1, au fost constatate în cursul studiilor clinice și raportate după punerea pe piață, în special după tratamentul cronic cu doza de acid zoledronic 4 mg:



**Tabelul 1**

Reacțiile adverse sunt ordonate în funcție de frecvență, primele fiind cele mai frecvente, 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).

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

	Frecvente:	Greață, vărsături, apetit alimentar redus
	Mai puțin frecvente:	Diaree, constipație, dureri abdominale, dispepsie, stomatită, xerostomie
<b><i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i></b>		
	Mai puțin frecvente:	Prurit, erupții cutanate (inclusiv erupții cutanate eritematoase și maculare), hipersudorație
<b><i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i></b>		
	Frecvente:	Dureri osoase, mialgie, artralgie, durere generalizată
	Mai puțin frecvente:	Spasme musculare, osteonecroză de maxilar
	Foarte rare	Osteonecroză a canalului auditiv extern (reacții adverse specifice clasei bifosfonaților) și osteonecroză la nivelul altor părți anatomice, inclusiv femur și șold
<b><i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i></b>		
	Frecvente:	Insuficiență renală
	Mai puțin frecvente:	Insuficiență renală acută, hematurie, proteinurie
	Rare	Sindrom Fanconi dobândit
<b><i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i></b>		
	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
<b><i>Investigații diagnostice</i></b>		
	Foarte frecvente:	Hipofosfatemie
	Frecvente:	Creatininemie și uremie crescute, hipocalcemie
	Mai puțin frecvente:	Hipomagneziemie, hipokaliemie
	Rare:	Hiperkaliemie, hipernatremie

### Descrierea anumitor reacții adverse

#### *Insuficiență renală*

Acidul zoledronic a fost asociat cu raportări de disfuncție renală. Într-o analiză globală a datelor de siguranță provenite din studii de înregistrare a acidului zoledronic pentru prevenirea evenimentelor aferente sistemului osos la pacienți cu neoplazii avansate, care implică sistemul osos, frecvența reacțiilor adverse de insuficiență renală, suspectate a fi asociate cu administrarea de acid zoledronic (reacții adverse) a fost după cum urmează: mielom multiplu (3,2%), neoplasm de prostată (3,1%), neoplasm mamar (4,3%), tumori pulmonare și alte tumori solide (3,2%). Factorii care pot crește potențialul de deteriorare a funcției renale includ deshidratare, insuficiență renală preexistentă, administrări repetate de acid zoledronic sau alți 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 unei doze 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 acidul zoledronic (vezi pct. 4.4). Multora dintre acești pacienți li s-au administrat chimioterapie și corticosteroizi și 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 față de 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 în cele în care s-a administrat doza de acid zoledronic 4 mg la interval de 3-4 săptămâni la pacienți cu neoplasm. Mecanismul din spatele incidenței crescute a fibrilațiilor atriale din acest studiu clinic unic nu este cunoscut.

#### *Reacția de fază acută*

Această reacție adversă la medicament constă într-o multitudine de simptome care includ febră, mialgie, cefalee, dureri la nivelul extremităților, greață, vărsături, diaree, artralgie și artrită cu edemație ulterioară a articulațiilor. Debutul are loc la  $\leq 3$  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 de acid 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, așa cum este menționat în Anexa V.**

## 4.9 Supradozaj

Experiența clinică privind intoxicația acută cu acid zoledronic este limitată. S-a raportat administrarea accidentală a unor doze de acid zoledronic de până la 48 mg. Pacienții cărora li s-au administrat doze mai mari decât cele recomandate (vezi pct. 4.2) trebuie supravegheați cu atenție, deoarece s-au observat disfuncție renală (inclusiv insuficiență renală) și modificări ale valorilor concentrațiilor plasmatiche ale electrolitilor (inclusiv calciu, fosfor și magneziu). În eventualitatea unei hipocalcemii, trebuie administrat gluconat de calciu în perfuzie, atunci când este indicat din punct de vedere clinic.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

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

Acțiunea selectivă a bifosfonaților la nivelul osului se bazează pe înalta lor afinitate pentru osul mineralizat, dar mecanismul molecular precis care duce la inhibarea activității osteoclastice nu este încă elucidat. În studiile pe termen lung efectuate la animale, acidul zoledronic inhibă resorbția osoasă fără a avea 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, acțiune antiangiogenă și acțiune 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.

#### 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 administrarea dozei 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 de pacienți care au prezentat cel puțin o modificare osoasă (MO), a întârziat timpul median până la apariția primei MO cu > 5 luni și a redus incidența anuală a evenimentelor per pacient – procentul morbidității scheletice. Analiza evenimentelor multiple a indicat o reducere a riscului de dezvoltare a MO cu 36% în grupul de tratament cu doza de acid zoledronic 4 mg comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo. Pacienții cărora li s-a administrat doza de acid zoledronic 4 mg au raportat creșteri mai mici ale durerii decât cei cărora li s-a administrat placebo, iar diferențele au devenit semnificative în lunile 3, 9, 21 și 24. Puțini pacienți tratați cu doza de acid zoledronic 4 mg au prezentat fracturi patologice. Efectele tratamentului au fost mai puțin pronunțate la pacienții cu leziuni blastice. Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în tabelul 2.

În al doilea studiu care a inclus pacienți cu tumori solide altele decât neoplasmul mamar sau neoplasmul de prostată, doza de acid zoledronic 4 mg a redus semnificativ procentul de pacienți cu o MO, a întârziat timpul median până la apariția primei MO cu > 2 luni și a redus procentul de morbiditate scheletică. Analiza evenimentelor multiple a indicat o reducere a riscului de dezvoltare a

MO cu 30,7% în grupul de tratament cu doza de acid zoledronic 4 mg comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo. Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în Tabelul 3.

<b>Tabelul 2: Rezultate privind eficacitatea (pacienți cu neoplasm de prostată cărora li se administrează terapie hormonală)</b>						
	<u>Orice MO (+HIT)</u>		<u>Fracturi*</u>		<u>Radioterapie osoasă</u>	
	acid zoledronic 4 mg	Placebo	acid zoledronic 4 mg	Placebo	acid zoledronic 4 mg	Placebo
N	214	208	214	208	214	208
Procentul pacienților cu MO (%)	38	49	17	25	26	33
Valoarea p	0,028		0,052		0,119	
Timpul median până la MO (zile)	488	321	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

\*\* Repezintă toate manifestările osoase, numărul total, precum și timpul până la fiecare manifestare osoasă din timpul tratamentului

NA Neatins

NApl Neaplicabil

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

	<u>Orice MO (+HIT)</u>		<u>Fracturi*</u>		<u>Radioterapie osoasă</u>	
	acid zoledronic 4 mg	Placebo	acid zoledronic 4 mg	Placebo	acid zoledronic 4 mg	Placebo
N	257	250	257	250	257	250
Procentul pacienților cu MO (%)	39	48	16	22	29	34
Valoarea p	0,039		0.064		0.173	
Timpul median până la MO (zile)	236	155	NA	NA	424	307
Valoarea p	0,009		0,020		0,079	
Procentul morbidității scheletice	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
Valoarea p	0,012		0,066		0,099	
Reducerea riscului de evenimente multiple** (%)	30,7	-	NApl	NApl	NApl	NApl
Valoarea p	0,003		NApl		NApl	

\* Include fracturi vertebrale și non-vertebrale\*\* Reprezintă toate manifestările osoase, numărul total, precum și timpul până la fiecare manifestare osoasă din timpul studiului

NA Neatins

NApl Neaplicabil

Într-un studiu de fază III, randomizat, dublu-orb, a fost comparată administrarea dozelor de acid zoledronic 4 mg sau pamidronat 90 mg, la interval de 3 până la 4 săptămâni, la pacienții cu mielom multiplu sau neoplasm mamar cu cel puțin o leziune osoasă. Rezultatele au demonstrat că doza de acid zoledronic 4 mg a prezentat o eficacitate comparabilă cu doza de pamidronat 90 mg în prevenirea MO. Analiza evenimentelor multiple a evidențiat reducerea semnificativă a riscului, cu 16%, la pacienții tratați cu doza de acid zoledronic 4 mg comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat pamidronat. Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în Tabelul 4.

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

	<u>Orice MO (+HIT)</u>		<u>Fracturi*</u>		<u>Radioterapie osoasă</u>	
	acid zoledronic 4 mg	Pamidronat 90 mg	acid zoledronic 4 mg	Pamidronat 90 mg	acid zoledronic 4 mg	Pamidronat 90 mg
N	561	555	561	555	561	555
Procentul pacienților cu MO (%)	48	52	37	39	19	24
Valoarea p	0,198		0,653		0,037	
Timpul median până la MO (zile)	376	356	NA	714	NA	NA
Valoarea p	0,151		0,672		0,026	
Procentul morbidității scheletice	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
Valoarea p	0,084		0,614		0,015	
Reducerea riscului de evenimente multiple** (%)	16	-	NApl	NApl	NApl	NApl
Valoarea p	0,030		NApl		NApl	

\* Include fracturi vertebrale și non-vertebrale

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

NA Neatins

NApl Neaplicabil

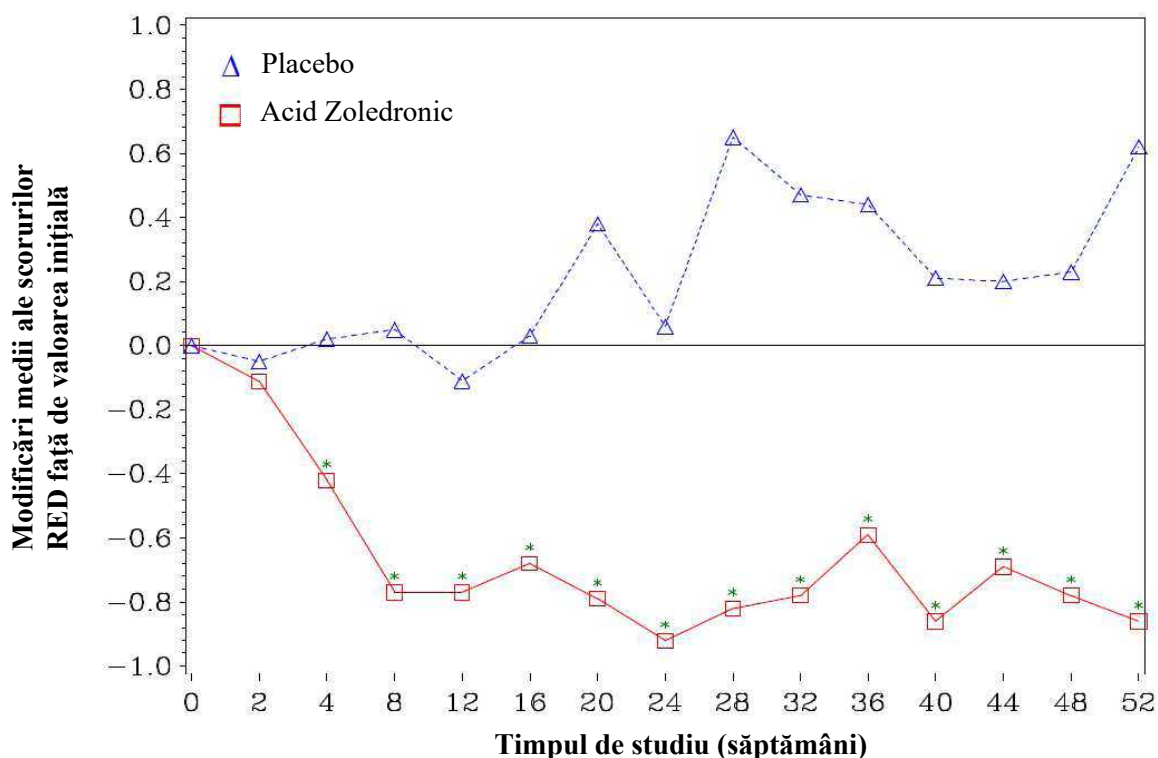
De asemenea, doza de acid zoledronic 4 mg a fost investigată într-un studiu dublu orb, randomizat, placebo controlat, care a inclus 228 pacienți diagnosticați cu metastaze osoase, dezvoltate ca urmare a neoplasmului mamar, pentru a evalua efectul avut de acidul zoledronic asupra procentului manifestărilor 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 în grupul tratat cu acid zoledronic și a fost semnificativ prelungit comparativ cu grupul cu administrare de 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 grupul cu administrare de placebo, la 4 săptămâni și la fiecare moment ulterior de evaluare din timpul studiului (Figura 1). Pe

toată perioada de evaluare, în grupul tratat cu acid zoledronic, scorul durerii a fost sub valoarea inițială și reducerea durerii a fost însoțită de o tendință de scădere a scorului utilizării analgezicelor.

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



#### Studiul CZOL446EUS122/SWOG

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

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

#### Rezultatele studiului clinic în tratamentul HIT

Studiile clinice în hipercalcemia indusă de tumori (HIT) au demonstrat că efectul acidului zoledronic este caracterizat prin scăderea calcemiei și calciuriei. În studii de doză de fază I, la pacienții cu hipercalcemie 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 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 4 mg și 8 mg. Au fost observate următoarele procente de răspuns:

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

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

\*Valorile p în comparație cu pamidronat

Timpul median până la normalizarea calcemiei a fost de 4 zile. Timpul median până la recădere (creșterea din nou a calcemiei corectată în funcție de albuminemie  $\geq 2,9$  mmol/l) a fost de 30 până la 40 zile la pacienții tratați cu acid zoledronic comparativ cu 17 zile la cei tratați cu doza de 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 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 s-a reluat numai cu doza de 8 mg, nu sunt disponibile date care să permită comparația cu doza de acid zoledronic 4 mg.

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

### Copii și adolescenți

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

Efectele acidului zoledronic administrat intravenos în tratamentul pacienților copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani) cu osteogenesis imperfecta severă (tipurile I, III și IV) au fost comparate cu administrarea intravenoasă de pamidronat în cadrul unui studiu internațional, multicentric, randomizat, deschis cu 74 și 76 de pacienți în fiecare grup terapeutic. Perioada de tratament din cadrul studiului a fost de 12 luni, precedată de o perioadă de monitorizare de 4-9 săptămâni, timp în care au fost administrate suplimente care conțin vitamina D și calciu elementar timp de cel puțin 2 săptămâni. În cadrul programului clinic, pacienților cu vârsta de 1 la < 3 ani li s-a administrat doza de acid zoledronic 0,025 mg/kg (până la o doză unică maximă de 0,35 mg) la interval de 3 luni, iar pacienților cu 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 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 copiii și adolescenții 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 acidului zoledronic. În special, nu există dovezi clare ale eficacității privind incidența fracturilor sau privind durerea. Au fost raportate evenimente adverse constând în fracturi ale oaselor lungi ale membrelor inferioare la aproximativ 24% (femur) și 14% (tobie) dintre pacienții tratați cu acid zoledronic, față de 12% și 5% dintre pacienții tratați cu pamidronat, diagnosticați cu osteogenesis imperfecta severă, indiferent de tipul bolii și cauzalitate, totuși, incidența generală a fracturilor a fost comparabilă la pacienții tratați cu acid zoledronic și cei tratați cu pamidronat: 43% (32/74) față de 41% (31/76). Interpretarea riscului de fracturi este dificilă din cauza faptului că fracturile sunt evenimente frecvente la pacienții cu osteogenesis imperfecta severă, ca parte a evoluției bolii.

Tipurile de reacții adverse observate la această 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 6. Se folosește următoarea clasificare convențională: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

<b>Tabelul 6: Reacțiile adverse observate la copii și adolescenți cu osteogenesis imperfecta severă<sup>1</sup></b>		
<b><i>Tulburări ale sistemului nervos</i></b>		
	Frecvente:	Cefalee
<b><i>Tulburări cardiace</i></b>		
	Frecvente:	Tahicardie
<b><i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i></b>		
	Frecvente:	Rinofaringită
<b><i>Tulburări gastro-intestinale</i></b>		
	Foarte frecvente:	Vărsături, greață
	Frecvente:	Durere abdominală
<b><i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i></b>		
	Frecvente:	Durere la nivelul extremităților, artralgie, durere musculo-scheletală
<b><i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i></b>		
	Foarte frecvente:	Febră, oboseală
	Frecvente:	Reacție de fază acută, durere
<b><i>Investigații diagnostice</i></b>		
	Foarte frecvente:	Hipocalcemie
	Frecvente:	Hipofosfatemie

<sup>1</sup> Reacțiile adverse care au apărut cu frecvențe  $< 5\%$  au fost evaluate din punct de vedere medical și s-a arătat că aceste cazuri sunt conforme cu profilul de siguranță bine stabilit al acidului zoledronic (vezi pct. 4.8).

La pacienții copii și adolescenți cu osteogenesis imperfecta severă, acidul zoledronic pare să fie asociat cu riscuri mai pronunțate de reacție de fază acută, hipocalcemie și tahicardie inexplicabilă, în comparație cu pamidronatul, dar această diferență s-a redus după perfuziile ulterioare.

Agencia 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 subgrupurile de copii și adolescenți în tratamentul hipercalcemiei induse de tumori și prevenirea manifestărilor osoase la pacienți cu tumori maligne în stadiu avansat, cu implicare osoasă (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

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

După inițierea perfuziei cu acid zoledronic, 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.

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

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

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

Clearance-ul renal al acidului zoledronic a fost corelat cu clearance-ul creatininei, clearance-ul renal reprezentând  $75 \pm 33\%$  din clearance-ul creatininei, cu o medie de  $84 \pm 29$  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.

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

nelegată variind între 60% la administrarea a 2 ng/ml până la 77% la administrarea a 2000 ng/ml de acid zoledronic.

### Grupe speciale de pacienți

#### Copii și adolescenți

Datele farmacocinetice limitate la copii și adolescenți cu osteogenesisia imperfecta severă sugerează faptul că farmacocinetica acidului zoledronic la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 și 17 ani este similară cu cea observată la adulții cărora li s-au administrat doze echivalente, exprimate în mg/kg. Vârsta, 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 anti-resorbtivă 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 și 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 plămâni, precum și la locul injectării intravenoase.

#### Toxicitate asupra funcției de reproducere

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

#### Potențial mutagen și carcinogen

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

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Manitol  
Citrat de sodiu  
Apă pentru preparate injectabile

### **6.2 Incompatibilități**

Pentru a evita potențialele incompatibilități, Acid zoledronic Hospira trebuie diluat cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 0,9% m/v sau soluție injectabilă de glucoză 5% m/v.

Acest medicament nu trebuie amestecat cu soluții care conțin calciu sau alte soluții perfuzabile care conțin cationi bivalenți, cum este soluția Ringer lactat, ci trebuie administrat intravenos, singur, printr-o linie de perfuzare separată.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

După diluare: din punct de vedere microbiologic, soluția diluată pentru perfuzie trebuie utilizată imediat. 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. Soluția păstrată la frigider trebuie adusă apoi la temperatura camerei anterior administrării.

### **6.4 Precauții speciale de păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

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

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Flacon cu capacitatea de 6 ml din sticlă transparentă tip I sau flacon cu capacitatea de 5 ml din plastic, cu dop din brombutil, acoperit cu un strat de fluoropolimer și capac din aluminiu cu componentă „flip-off”.

#### Mărimea ambalajului

Acid zoledronic Hospira este comercializat în cutii conținând 1 flacon.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

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

Informații suplimentare privind manipularea Acid zoledronic Hospira, inclusiv instrucțiuni 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 soluția limpede, care nu prezintă particule sau modificări de culoare.

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

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

#### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgia

#### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/12/800/001  
EU/1/12/800/002

#### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 19 Noiembrie 2012  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 24 August 2017

#### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

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

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Acid zoledronic Hospira 4 mg/100 ml soluție perfuzabilă

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

O pungă de 100 ml conține acid zoledronic 4 mg (sub formă de monohidrat).

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

Excipienți cu efect cunoscut:

Acid zoledronic Hospira 4 mg/100 ml conține 360 mg sodiu per unitate de dozare.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție perfuzabilă

Soluție limpede și incoloră.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

- Prevenirea manifestărilor osoase (fracturi patologice, compresie spinală, iradiere sau chirurgie la nivel osos sau hipercalcemie indusă de tumori) la 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

Acidul zoledronic trebuie prescris și administrat pacienților numai de către medici cu experiență în administrarea intravenoasă a bifosfonaților. Pacienților tratați cu acid zoledronic trebuie să li se furnizeze prospectul și cardul pacientului.

#### Doze

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

*Adulți și vârstnici*

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

De asemenea, pacienților trebuie să li se administreze zilnic, pe cale orală, un supliment de 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 singură doză de acid zoledronic 4 mg.

### *Insuficiență renală*

#### *HIT:*

Tratamentul cu acid zoledronic la pacienții cu hipercalcemie indusă de tumori și insuficiență renală severă trebuie luat în considerare numai după evaluarea riscurilor și beneficiilor tratamentului. Pacienții cu creatininemia  $> 400$   $\mu\text{mol/l}$  sau  $> 4,5$  mg/dl au fost excluși din studiile clinice. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu HIT cu creatininemie  $< 400$   $\mu\text{mol/l}$  sau  $< 4,5$  mg/dl (vezi pct. 4.4).

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

Când este inițiat tratamentul cu acid zoledronic la pacienții cu mielom multiplu sau leziuni osoase metastatice provenind din tumori solide, trebuie determinate creatininemia și clearance-ul creatininei ( $\text{Cl}_{\text{cr}}$ ).  $\text{Cl}_{\text{cr}}$  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  $\text{Cl}_{\text{cr}} < 30$  ml/min. În studiile clinice efectuate cu acid zoledronic, pacienții cu creatininemia  $> 265$   $\mu\text{mol/l}$  sau  $> 3,0$  mg/dl au fost excluși.

La pacienții cu funcție renală normală (definită prin  $\text{Cl}_{\text{cr}} > 60$  ml/min), acid zoledronic 4 mg soluție perfuzabilă poate fi administrat direct, fără nicio pregătire suplimentară. 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  $\text{Cl}_{\text{cr}} 30-60$  ml/min, este recomandată următoarea doză de Acid zoledronic Hospira (vezi, de asemenea, pct. 4.4):

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

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

După inițierea tratamentului, creatininemia trebuie măsurată înainte de administrarea fiecărei doze de Acid zoledronic Hospira, 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  $< 124$   $\mu\text{mol/l}$ ), o creștere de 0,5 mg/dl sau 44  $\mu\text{mol/l}$ ;
- Pentru pacienții cu o creatininemie inițială anormală ( $> 1,4$  mg/dl sau  $> 124$   $\mu\text{mol/l}$ ), o creștere de 1,0 mg/dl sau 88  $\mu\text{mol/l}$ .

În studiile clinice, tratamentul cu acid zoledronic a fost reluat numai în cazul în care creatininemia a revenit la aproximativ 10% din valoarea inițială (vezi pct. 4.4). Tratamentul cu Acid zoledronic Hospira trebuie reluat cu aceeași doză ca cea administrată anterior întreruperii tratamentului.



## Copii și adolescenți

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

### Mod de administrare

Administrare intravenoasă.

Acid zoledronic Hospira soluție perfuzabilă trebuie administrat sub forma unei perfuzii unice, într-un interval de minimum 15 minute. La pacienții cu funcție renală normală, definită prin  $Cl_{cr} > 60$  ml/min, Acid Zoledronic 4 mg/100 ml soluție perfuzabilă nu trebuie diluată suplimentar.

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

Pentru a pregăti doze reduse pentru pacienții cu valoarea inițială  $Cl_{cr} \leq 60$  ml/min, vezi Tabelul 1 de mai jos. Înainte de administrare, extrageți volumul de Acid zoledronic Hospira indicat pe pungă.

**Tabelul 1:** Pregătirea dozelor reduse de Acid zoledronic Hospira 4 mg/100 ml soluție perfuzabilă

<b>Clearance-ul inițial al creatininei (ml/min)</b>	<b>Extrageți următoarele cantități de Acid zoledronic Hospira 4 mg/100 ml soluție perfuzabilă (ml)</b>	<b>Doză ajustată (mg acid zoledronic)</b>
50-60	12,0	3,5
40-49	18,0	3,3
30-39	25,0	3,0

Acid zoledronic Hospira nu trebuie amestecat cu alte soluții perfuzabile și trebuie administrat sub formă de perfuzie intravenoasă unică printr-o linie separată de perfuzare.

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

### **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 atent supravegheați 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 și, ca urmare, trebuie avută în vedere supravegherea atentă a funcției renale.

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

### Insuficiență renală

Pacienții cu HIT și semne de deteriorare a funcției renale trebuie evaluați adecvat, având în vedere dacă beneficiul potențial al continuării 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 de acid 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 și alți bifosfonați, precum și utilizarea altor medicamente cu potențial nefrototoxic. Deși riscul poate fi redus prin administrarea unei doze de acid zoledronic 4 mg într-un interval de 15 minute, deteriorarea funcției renale se poate produce totuși. Au fost raportate deteriorarea funcției renale, progresia insuficienței renale și necesitatea inițierii procedurii de dializă după administrarea dozei inițiale sau a unei doze unice de acid zoledronic 4 mg. Creșteri ale creatininemiei pot să apară la unii pacienți în cazul administrării cronice a dozelor recomandate de acid zoledronic pentru prevenirea manifestărilor osoase, dar cu o frecvență mai redusă.

Înainte de administrarea fiecărei doze de acid zoledronic, pacienților trebuie să le fie determinată creatinemia. La începutul tratamentului la pacienții cu metastaze osoase cu insuficiență renală ușoară până la moderată, sunt recomandate doze mai scăzute de acid zoledronic. La pacienții care prezintă semne ale unei deteriorări evidente a funcției renale în timpul tratamentului, administrarea de acid zoledronic trebuie întreruptă. Administrarea de acid zoledronic trebuie reluată numai atunci când creatinemia revine la aproximativ 10% din valoarea inițială. Tratamentul cu acid zoledronic 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 creatinemie  $\geq 400 \mu\text{mol/l}$  sau  $\geq 4,5 \text{ mg/dl}$  pentru pacienții cu HIT și  $\geq 265 \mu\text{mol/l}$  sau  $\geq 3,0 \text{ mg/dl}$  pentru pacienții cu cancer și respectiv cu metastaze osoase) 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 acidului 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

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

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

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

Următorii factori de risc trebuie luați în considerare la evaluarea riscului unui pacient de a dezvolta osteonecroză de maxilar:

- Potența bifosfonatului (risc mai mare în cazul substanțelor extrem de potente), modul de administrare (risc mai mare în cazul administrării parenterale) și doza administrată cumulată de bifosfonat.
- Neoplasm, condiții de comorbiditate (de exemplu, anemie, coagulopatii, infecție), fumat.
- Terapii concomitente: chimioterapie, inhibitori ai angiogenezei (vezi pct. 4.5), radioterapie la nivelul capului și gâtului, administrare de corticosteroizi.
- Antecedente de afecțiuni la nivelul dinților, igienă orală necorespunzătoare, boală periodontală, proceduri dentare invazive (de exemplu, extracții dentare) și proteze dentare montate necorespunzător.

Toți pacienții trebuie încurajați să aibă o bună igienă orală, să efectueze examinări stomatologice de rutină și să raporteze imediat orice simptome la nivelul cavității bucale, cum sunt mobilitate dentară, durere sau inflamație sau ulcerații care nu se vindecă sau secreții în timpul tratamentului cu acid zoledronic.

Pe durata tratamentului, procedurile dentare invazive trebuie efectuate numai după o atentă reflecție și trebuie evitate în perioada proximă tratamentului cu acid zoledronic. În cazul pacienților la care apare osteonecroză de maxilar în timpul tratamentului cu un bifosfonat, chirurgia dentară poate agrava afecțiunea. În cazul pacienților care necesită proceduri stomatologice, nu există date disponibile care să sugereze dacă întreruperea tratamentului cu bifosfonat reduce riscul de osteonecroză de maxilar. Schema de tratament pentru pacienții care dezvoltă OM trebuie stabilită prin strânsa colaborare a medicului curant, medicului dentist sau specialistului în chirurgie orală cu experiență în OM. Trebuie avută în vedere întreruperea temporară a tratamentului cu acid zoledronic, până când boala se rezolvă și factorii care contribuie la aceasta sunt atenuați, unde este posibil.

#### Osteonecroza *la nivelul altor părți anatomice*

În cursul tratamentului cu bifosfonați au fost raportate cazuri de osteonecroză a canalului auditiv extern, în special în asociere cu terapia de lungă durată. Factorii de risc posibili pentru osteonecroza canalului auditiv extern includ utilizarea corticosteroizilor și chimioterapia și/sau factorii de risc locali, cum sunt infecțiile sau traumatismele. Trebuie luată în considerare posibilitatea de apariție a osteonecrozei canalului auditiv extern la pacienții cărora li se administrează bifosfonați, care prezintă simptome auriculare, inclusiv infecții cronice ale urechii.

Suplimentar, au existat raportări sporadice privind osteonecroza la nivelul altor părți anatomice, inclusiv șold și femur, cu precădere la pacienți adulți, cu cancer, tratați cu Acid zoledronic Hospira.

#### 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 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 aritmie și reacții adverse neurologice (inclusiv convulsii, hipoestezie și tetanie). Au fost raportate cazuri de hipocalcemie severă care au necesitat spitalizare. În unele cazuri, hipocalcemia poate avea potențial letal (vezi pct. 4.8). Se recomandă precauție când 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.

### Excipienți

Acest produs medicinal conține 360 mg de sodiu pe unitate dozată, echivalentul a 18 % din doza maximă zilnică recomandată de OMS, de 2 g sodiu pentru un adult.

## **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 de disfuncție renală poate fi crescut atunci când acidul zoledronic este administrat în asociere cu talidomidă.

Se recomandă precauție la administrarea de Acid zoledronic Hospira 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 gravide. Studiile cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate la animalele cărora li s-a administrat acid

zoledronic au evidențiat efecte toxice (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. Acidul zoledronic nu trebuie utilizat în timpul sarcinii. Femeilor cu potențial fertil trebuie să li se recomande să evite să rămână gravide.

#### Alăptarea

Nu se știe dacă acidul zoledronic se excretă în laptele matern la om. 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 amețeli și somnolență, 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 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 edemăiere ulterioară a articulațiilor ; aceste simptome dispar, de obicei, în câteva zile (vezi descrierea reacțiilor adverse selectate).

Riscurile majore identificate asociate administrării acidului zoledronic în indicațiile aprobate sunt următoarele:

Insuficiență renală, osteonecroză de maxilar, reacție de fază acută, hipocalcemie, fibrilație atrială, anafilaxie, boală pulmonară interstițială. Frecvențele fiecăruia dintre aceste riscuri identificate sunt indicate în Tabelul 2.

##### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

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

#### **Tabelul 2**

Reacțiile adverse sunt ordonate în funcție de frecvență, primele fiind cele mai frecvente, 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).

<b><i>Tulburări hematologice și limfatice</i></b>		
	Frecvente:	Anemie
	Mai puțin	Trombocitopenie, leucopenie

	frecvente:	
	Rare:	Pancitopenie
<b><i>Tulburări ale sistemului imunitar</i></b>		
	Mai puțin frecvente:	Reacție de hipersensibilitate
	Rare:	Angioedem
<b><i>Tulburări psihice</i></b>		
	Mai puțin frecvente:	Anxietate, tulburări ale somnului
	Rare:	Confuzie
<b><i>Tulburări ale sistemului nervos</i></b>		
	Frecvente:	Cefalee
	Mai puțin frecvente:	Amețeli, parestezie, disgeuzie, hipoestezie, hiperestezie, tremor, somnolență
	Foarte rare:	Convulsii, hipoestezie și tetanie (secundare hipocalcemiei)
<b><i>Tulburări oculare</i></b>		
	Frecvente:	Conjunctivită
	Mai puțin frecvente:	Vedere încețoșată, sclerită și inflamație la nivelul orbitelor
	Rare:	Uveită
	Foarte rare:	Episclerită
<b><i>Tulburări cardiace</i></b>		
	Mai puțin frecvente:	Hipertensiune arterială, hipotensiune arterială, fibrilație atrială, hipotensiune arterială care duce la sincopă sau colaps circulator
	Rare:	Bradycardie, aritmie cardiacă (secundară hipocalcemiei)
<b><i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i></b>		
	Mai puțin frecvente:	Dispnee, tuse, bronhoconstricție
	Rare:	Boală pulmonară interstițială
<b><i>Tulburări gastro-intestinale</i></b>		
	Frecvente:	Greață, vărsături, apetit alimentar redus
	Mai puțin frecvente:	Diaree, constipație, dureri abdominale, dispepsie, stomatită, xerostomie
<b><i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i></b>		
	Mai puțin frecvente:	Prurit, erupții cutanate (inclusiv erupții cutanate eritematoase și maculare), hipersudorație
<b><i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i></b>		
	Frecvente:	Dureri osoase, mialgie, artralgie, durere generalizată
	Mai puțin	Spasme musculare, osteonecroză de maxilar

	frecvente:	
	Foarte rare	Osteonecroză a canalului auditiv extern (reacții adverse specifice clasei bifosfonaților) și osteonecroză la nivelul altor părți anatomice, inclusiv femur și șold
<b><i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i></b>		
	Frecvente:	Insuficiență renală
	Mai puțin frecvente:	Insuficiență renală acută, hematurie, proteinurie
	Rare	Sindrom Fanconi dobândit
<b><i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i></b>		
	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, îndurație), dureri toracice, creștere în greutate, reacție anafilactică/șoc, urticarie
	Rare:	Artrită și edemație a articulațiilor ca simptom al reacției de fază acută
<b><i>Investigații diagnostice</i></b>		
	Foarte frecvente:	Hipofosfatemie
	Frecvente:	Creatininemie și uremie crescute, hipocalcemie
	Mai puțin frecvente:	Hipomagneziemie, hipokaliemie
	Rare:	Hiperkaliemie, hipernatremie

### Descrierea anumitor reacții adverse

#### *Insuficiență renală*

Acidul zoledronic a fost asociat cu raportări de disfuncție renală. Într-o analiză globală a datelor de siguranță provenite din studii de înregistrare a acidului zoledronic pentru prevenirea evenimentelor aferente sistemului osos la pacienți cu neoplazii avansate, care implică sistemul osos, frecvența reacțiilor adverse de insuficiență renală, suspectate a fi asociate cu administrarea de acid zoledronic (reacții adverse) a fost după cum urmează: mielom multiplu (3,2%), neoplasm de prostată (3,1%), neoplasm mamar (4,3%), tumori pulmonare și alte tumori solide (3,2%). Factorii care pot crește potențialul de deteriorare a funcției renale includ deshidratare, insuficiență renală preexistentă, administrări repetate de acidului zoledronic sau alți 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 unei doze 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 acidul zoledronic (vezi pct. 4.4). Multora dintre acești pacienți li s-au administrat chimioterapie și corticosteroizi și 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 durată de 3 ani, care a evaluat eficacitatea și siguranța administrării dozei de acid zoledronic 5 mg o dată pe an față de 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 în cele în care s-a administrat doza de acid zoledronic 4 mg la interval de 3-4 săptămâni la pacienți cu neoplasm. Mecanismul din spatele incidenței crescute a fibrilațiilor atriale din acest studiu clinic unic nu este cunoscut.

### *Reacția 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 edemă ulterioară a articulațiilor. Debutul are loc la  $\leq 3$  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 de acid 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**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

Experiența clinică privind intoxicația acută cu acid zoledronic este limitată. S-a raportat administrarea accidentală a unor doze de acid zoledronic de până la 48 mg. Pacienții cărora li s-au administrat doze mai mari decât cele recomandate (vezi pct. 4.2) trebuie supravegheați cu atenție, deoarece s-au observat 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, atunci când este indicat din punct de vedere clinic.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**



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

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

Acțiunea selectivă a bifosfonaților la nivelul osului se bazează pe înalta lor afinitate pentru osul mineralizat, dar mecanismul molecular precis care duce la inhibarea activității osteoclastice nu este încă elucidat. În studiile pe termen lung efectuate la animale, acidul zoledronic inhibă resorbția osoasă fără a avea 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 acțiune 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-invasivă.

#### 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 administrarea dozei 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 de pacienți care au prezentat cel puțin o modificare osoasă (MO), a întârziat timpul median până la apariția primei MO cu > 5 luni și a redus incidența anuală a evenimentelor per pacient – procentul morbidității scheletice. Analiza evenimentelor multiple a indicat o reducere a riscului de dezvoltare a MO cu 36% în grupul de tratament cu doza de acid zoledronic 4 mg comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo. Pacienții cărora li s-a administrat doza de acid zoledronic 4 mg au raportat creșteri mai mici ale durerii decât cei cărora li s-a administrat placebo, iar diferențele au devenit semnificative în lunile 3, 9, 21 și 24. Puțini pacienți tratați cu doza de 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 tumori solide altele decât neoplasmul mamar sau neoplasmul de prostată, doza de acid zoledronic 4 mg a redus semnificativ procentul de pacienți cu o MO, a întârziat timpul median până la apariția primei MO cu > 2 luni și a redus procentul de morbiditate scheletică. Analiza evenimentelor multiple a indicat o reducere a riscului de dezvoltare a MO cu 30,7% în grupul de tratament cu doza de acid zoledronic 4 mg comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo. Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în Tabelul 4.

	<u>Orice MO (+HIT)</u>		<u>Fracturi*</u>		<u>Radioterapie osoasă</u>	
	acid zoledronic 4 mg	Placebo	acid zoledronic 4 mg	Placebo	acid zoledronic 4 mg	Placebo
N	214	208	214	208	214	208
Procentul	38	49	17	25	26	33

**Tabelul 3: Rezultate privind eficacitatea (pacienți cu neoplasm de prostată cărora li se administrează terapie hormonală)**

	<u>Orice MO (+HIT)</u>		<u>Fracturi*</u>		<u>Radioterapie osoasă</u>	
	acid zoledronic 4 mg	Placebo	acid zoledronic 4 mg	Placebo	acid zoledronic 4 mg	Placebo
pacienților cu MO (%)						
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

\*\* Repezentă toate manifestările osoase, numărul total, precum și timpul până la fiecare manifestare osoasă din timpul tratamentului

NA Neatins

NApl Neaplicabil

**Tabelul 4: Rezultatele privind eficacitatea (pacienți cu tumori solide altele decât neoplasmul mamar sau neoplasmul de prostată)**

	<u>Orice MO (+HIT)</u>		<u>Fracturi*</u>		<u>Radioterapie osoasă</u>	
	acid zoledronic 4 mg	Placebo	acid zoledronic 4 mg	Placebo	acid zoledronic 4 mg	Placebo
N	257	250	257	250	257	250
Procentul pacienților cu MO (%)	39	48	16	22	29	34
Valoarea p	0,039		0,064		0,173	
Timpul median până la MO (zile)	236	155	NA	NA	424	307
Valoarea p	0,009		0,020		0,079	
Procentul morbidității	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89

**Tabelul 4: Rezultatele privind eficacitatea (pacienți cu tumori solide altele decât neoplasmul mamar sau neoplasmul de prostată)**

	<u>Orice MO (+HIT)</u>		<u>Fracturi*</u>		<u>Radioterapie osoasă</u>	
	acid zoledronic 4 mg	Placebo	acid zoledronic 4 mg	Placebo	acid zoledronic 4 mg	Placebo
scheletice						
Valoarea p	0,012		0,066		0,099	
Reducerea riscului de evenimente multiple** (%)	30,7	-	NApl	NApl	NApl	NApl
Valoarea p	0,003		NApl		NApl	

\* Include fracturi vertebrale și non-vertebrale

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

NA Neatins

NApl Neaplicabil

Într-un studiu de fază III, randomizat, dublu-orb, a fost comparată administrarea dozelor de acid zoledronic 4 mg sau pamidronat 90 mg, la interval de 3 până la 4 săptămâni, la pacienții cu mielom multiplu sau neoplasm mamar cu cel puțin o leziune osoasă. Rezultatele au demonstrat că doza de acid zoledronic 4 mg a prezentat o eficacitate comparabilă cu doza de pamidronat 90 mg în prevenirea MO. Analiza evenimentelor multiple a evidențiat reducerea semnificativă a riscului, cu 16%, la pacienții tratați cu doza de 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)**

	<u>Orice MO (+HIT)</u>		<u>Fracturi*</u>		<u>Radioterapie osoasă</u>	
	acid zoledronic 4 mg	Pamidronat 90 mg	acid zoledronic 4 mg	Pamidronat 90 mg	acid zoledronic 4 mg	Pamidronat 90 mg
N	561	555	561	555	561	555
Procentul pacienților cu MO (%)	48	52	37	39	19	24
Valoarea p	0,198		0,653		0,037	
Timpul median până la MO (zile)	376	356	NA	714	NA	NA
Valoarea p	0,151		0,672		0,026	
Procentul morbidității scheletice	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
Valoarea p	0,084		0,614		0,015	
Reducerea riscului de evenimente multiple** (%)	16	-	NApl	NApl	NApl	NApl
Valoarea p	0,030		NApl		NApl	

\* Include fracturi vertebrale și non-vertebrale

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

NA Neatins

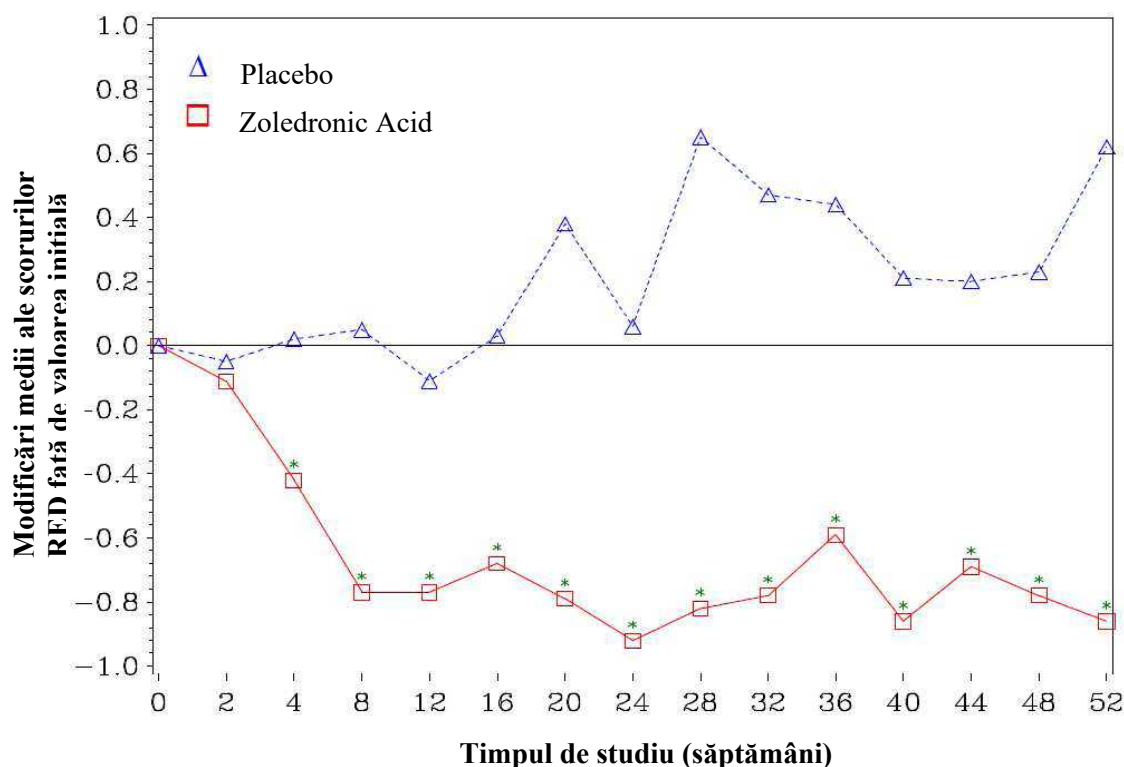
NApl Neaplicabil

De asemenea, doza de acid zoledronic 4 mg a fost investigată într-un studiu dublu orb, randomizat, placebo controlat, care a inclus 228 pacienți diagnosticați cu metastaze osoase, dezvoltate ca urmare a neoplasmului 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 în grupul tratat cu acid zoledronic și a fost semnificativ prelungit comparativ grupul cu administrare de 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 grupul cu administrare de placebo, la 4 săptămâni și la fiecare moment ulterior de evaluare din timpul studiului (Figura 1). Pe toată perioada de evaluare, în grupul tratat cu acid zoledronic, scorul durerii a fost sub valoarea inițială și reducerea durerii a fost însoțită de o tendință de scădere a scorului utilizării analgezicelor.

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



#### Studiul CZOL446EUS122/SWOG

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

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

#### Rezultatele studiului clinic în tratamentul HIT

Studiile clinice în hipercalcemia indusă de tumori (HIT) au demonstrat că efectul acidului zoledronic este caracterizat prin scăderea calcemiei și calciuriei. În studii de doză de fază I, la pacienții cu hipercalcemie 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 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 albuminemiee în Ziua 4 pentru doza de acid zoledronic 8 mg și în Ziua 7 pentru dozele de acid zoledronic 4 mg și 8 mg. Au fost observate următoarele procente de răspuns:

**Tabelul 6: Proporția, pe zile, a pacienților cu HIT, care au răspuns complet în studiile combinate**

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

\* Valoarea 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 albuminemiee  $\geq 2,9$  mmol/l) a fost de 30 până la 40 zile la pacienții tratați cu acid zoledronic comparativ cu 17 zile la cei tratați cu doza de 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 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 s-a reluat numai cu doza de 8 mg, nu sunt disponibile date care să permită comparația cu doza de acid zoledronic 4 mg.

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

#### Copii și adolescenți

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

Efectele acidului zoledronic administrat intravenos în tratamentul pacienților copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani) cu osteogenesis imperfecta severă (tipurile I, III și IV) au fost comparate cu administrarea intravenoasă de pamidronat în cadrul unui studiu internațional, multicentric, randomizat, deschis cu 74 și 76 de pacienți în fiecare grup terapeutic. Perioada de tratament din cadrul studiului a fost de 12 luni, precedată de o perioadă de monitorizare de 4-9 săptămâni, timp în care au fost administrate suplimente care conțin vitamina D și calciu elementar timp de cel puțin 2 săptămâni. În cadrul programului clinic, pacienților cu vârsta de 1 la < 3 ani li s-a administrat doza de acid zoledronic 0,025 mg/kg (până la o doză unică maximă de 0,35 mg) la interval de 3 luni, iar pacienților cu 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 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 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%

(tobie) dintre pacienții tratați cu acid zoledronic, față de 12% și 5% dintre pacienții tratați cu pamidronat, diagnosticați cu osteogenesis imperfecta severă, indiferent de tipul bolii și cauzalitate, totuși, incidența generală a fracturilor a fost comparabilă la pacienții tratați cu acid zoledronic și cei tratați cu pamidronat: 43% (32/74) față de 41% (31/76). Interpretarea riscului de fracturi este dificilă din cauza faptului că fracturile sunt evenimente frecvente la pacienții cu osteogenesis imperfecta severă, ca parte a evoluției bolii.

Tipurile de reacții adverse observate la această 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).

<b>Tabelul 7: Reacțiile adverse observate la copii și adolescenți cu osteogenesis imperfecta severă<sup>1</sup></b>		
<b><i>Tulburări ale sistemului nervos</i></b>		
	Frecvente:	Cefalee
<b><i>Tulburări cardiace</i></b>		
	Frecvente:	Tahicardie
<b><i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i></b>		
	Frecvente:	Rinofaringită
<b><i>Tulburări gastro-intestinale</i></b>		
	Foarte frecvente:	Vărsături, greață
	Frecvente:	Durere abdominală
<b><i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i></b>		
	Frecvente:	Durere la nivelul extremităților, artralgie, durere musculo-scheletală
<b><i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i></b>		
	Foarte frecvente:	Febră, oboseală
	Frecvente:	Reacție de fază acută, durere
<b><i>Investigații diagnostice</i></b>		
	Foarte frecvente:	Hipocalcemie
	Frecvente:	Hipofosfatemie

<sup>1</sup> Reacțiile adverse care au apărut cu frecvențe  $< 5\%$  au fost evaluate din punct de vedere medical și s-a arătat că aceste cazuri sunt conforme cu profilul de siguranță bine stabilit al acidului zoledronic (vezi pct. 4.8).

La pacienții copii și adolescenți cu osteogenesis imperfecta severă, acidul zoledronic pare să fie asociat cu riscuri mai pronunțate de reacție de fază acută, hipocalcemie și tahicardie inexplicabilă, în comparație cu pamidronatul, 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 subgrupurile de

copii și adolescenți în tratamentul hipercalcemiei induse de tumori și prevenirea manifestărilor osoase la pacienți cu tumori maligne în stadiu avansat, cu implicare osoasă (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

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

După inițierea perfuziei cu acid zoledronic, 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.

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

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

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

Clearance-ul renal al acidului zoledronic a fost corelat cu clearance-ul creatininei, clearance-ul renal reprezentând  $75 \pm 33\%$  din clearance-ul creatininei, cu o medie de  $84 \pm 29$  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.

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



## Grupe speciale de pacienți

### Copii și adolescenți

Datele farmacocinetice limitate la copii și adolescenți cu osteogenesis imperfecta severă sugerează faptul că farmacocinetica acidului zoledronic la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 și 17 ani este similară cu cea observată la 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 anti-resorbivă 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 și 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 plămâni, precum și la locul injectării intravenoase.

#### Toxicitate asupra funcției de reproducere

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

#### Potențial mutagen și carcinogen

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

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Manitol  
Citrat de sodiu  
Clorură de sodiu

Apă pentru preparate injectabile

## **6.2 Incompatibilități**

Acest medicament nu trebuie amestecat 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**

Punga nedeschisă: 2 ani.

După prima deschidere: din punct de vedere microbiologic, soluția trebuie utilizată imediat. 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. Soluția păstrată la frigider trebuie adusă apoi la temperatura camerei anterior administrării.

## **6.4 Precauții speciale de păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.  
Pentru condițiile de păstrare a medicamentului după prima deschidere, vezi pct. 6.3.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Pungi din polipropilenă de 100 ml, cu un port "twist-off" din polipropilenă cu capac și cu un înveliș din poliester/polipropilenă.

### Mărimea ambalajului

Acid zoledronic Hospira este comercializat în cutii conținând 1 pungă.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

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 Hospira neutilizat pe calea apei menajere.

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

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgia

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/12/800/003

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 19 Noiembrie 2012

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 24 August 2017

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

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

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Acid zoledronic Hospira 5 mg/100 ml soluție perfuzabilă

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon a 100 ml soluție conține acid zoledronic 5 mg (sub formă de monohidrat).

Fiecare ml de soluție conține acid zoledronic anhidru 0,05 mg (sub formă de monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție perfuzabilă

Soluție limpede și incoloră.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul bolii Paget osoase la adulți.

### 4.2 Doze și mod de administrare

#### Doze

Pacienții trebuie hidratați adecvat înaintea administrării acidului zoledronic. Acest lucru este important mai ales în cazul pacienților vârstnici ( $\geq 65$  ani) și la cei care urmează terapie cu diuretice.

La pacienții cu boală Paget, se recomandă asocierea administrării Acidului zoledronic Hospira cu aport adecvat de calciu și vitamina D.

Pentru tratamentul bolii Paget, acidul zoledronic trebuie prescris numai de medici cu experiență în tratamentul bolii Paget osoase. Doza recomandată este o singură perfuzie intravenoasă de acid zoledronic 5 mg. La pacienții cu boală Paget, se recomandă administrarea de două ori pe zi a unui supliment adecvat de calciu, corespunzător la cel puțin 500 mg calciu elementar, timp de cel puțin 10 zile după administrarea Acidului zoledronic Hospira (vezi pct. 4.4).

Repetarea tratamentului pentru boala Paget: După o singură administrare de acid zoledronic în boala Paget, s-a observat o perioadă de remisiune prelungită în cazul pacienților cu răspuns la tratament. Repetarea tratamentului constă în administrarea suplimentară a unei perfuzii intravenoase a 5 mg acid zoledronic după un interval de timp de un an sau mai mult de la tratamentul inițial la pacienții care au prezentat recidiva bolii. Sunt disponibile date limitate cu privire la repetarea tratamentului în boala Paget (vezi pct. 5.1).

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Pacienții cu insuficiență renală*

Acidul zoledronic este contraindicat pacienților cu insuficiență renală, cu clearance-ul creatininei  $< 35$  ml/min (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu clearance-ul creatininei  $\geq 35$  ml/min.

#### *Pacienți cu insuficiență hepatică*

Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

#### *Vârstnici ( $\geq 65$ ani)*

Nu este necesară ajustarea dozei deoarece biodisponibilitatea, distribuția și eliminarea au fost similare la pacienții vârstnici și subiecții tineri.

#### *Copii și adolescenți*

Acidul zoledronic nu trebuie utilizat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Nu există date disponibile la copiii cu vârsta sub 5 ani. Datele disponibile în prezent la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 5 și 17 ani sunt descrise la pct. 5.1.

#### Mod de administrare

Administrare intravenoasă.

Acid zoledronic Hospira (acid zoledronic 5 mg în 100 ml soluție pentru utilizare imediată) se administrează lent prin intermediul unei linii de perfuzare separată prevăzută cu supapă și cu o viteză de perfuzare constantă. Timpul de perfuzare trebuie să fie de minim 15 minute. Pentru informații cu privire la modul de administrare al Acid zoledronic Hospira, vezi pct. 6.6.

Pacienților tratați cu Acid zoledronic Hospira trebuie să li se furnizeze prospectul și cardul pacientului.

### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanța activă, orice bifosfonați sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Pacienți cu hipocalcemie (vezi pct. 4.4).
- Insuficiență renală severă cu clearance-ul creatininei  $< 35$  ml/min (vezi pct. 4.4).
- Sarcină și alăptare (vezi pct. 4.6).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Funcția renală

Utilizarea Acid zoledronic Hospira este contraindicată la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei  $< 35$  ml/min) datorită riscului crescut de insuficiență renală la această grupă de pacienți.

S-a observat insuficiență renală în urma administrării acidului zoledronic (vezi pct. 4.8), în special la pacienții cu disfuncție renală preexistentă sau alți factori de risc, inclusiv vârstă înaintată, medicamente nefrotoxice administrate concomitent, terapie diuretică concomitentă (vezi pct. 4.5) sau deshidratarea care apare după administrarea acidului zoledronic. S-a observat insuficiența renală la pacienți după o singură administrare. Insuficiența renală care necesită dializă sau cu rezultat letal a apărut foarte rar la pacienții cu insuficiență renală preexistentă sau cu orice factori de risc descriși mai sus.

Trebuie luate în considerare următoarele măsuri de precauție pentru a reduce la minim riscul apariției reacțiilor adverse renale:

- Clearance-ul creatininei trebuie să fie calculat pe baza masei corporale reale, utilizând formula Cockcroft-Gault, înainte de fiecare doză de Acid zoledronic Hospira.
- Creșterea tranzitorie a concentrației plasmatice de creatinină poate fi mai pronunțată la pacienții cu insuficiență renală preexistentă.
- Monitorizarea creatininemiei trebuie luată în considerare la pacienții cu risc.
- Acidul zoledronic trebuie utilizat cu precauție atunci când este administrat concomitent cu alte medicamente care pot afecta funcția renală (vezi pct. 4.5).
- Pacienții, în special cei vârstnici și cei cărora li se administrează terapie cu diuretice, trebuie hidratați în mod adecvat înainte de administrarea acidului zoledronic.
- O singură doză de acid zoledronic nu trebuie să depășească 5 mg, iar durata perfuziei trebuie să fie de cel puțin 15 minute (vezi pct. 4.2).

### Hipocalcemie

Hipocalcemia preexistentă trebuie tratată printr-un aport adecvat de calciu și vitamina D înainte de începerea tratamentului cu acid zoledronic (vezi pct. 4.3). De asemenea, trebuie tratate eficient alte tulburări ale metabolismului mineral (de exemplu, rezervă paratiroidiană diminuată, malabsorbție intestinală a calciului). Medicii trebuie să aibă în vedere monitorizarea clinică a acestor pacienți.

Turnover-ul osos crescut este o caracteristică a bolii Paget osoase. Datorită apariției rapide a efectului acidului zoledronic asupra turnover-ului osos, poate apărea hipocalcemie temporară, uneori simptomatică, ale cărei efecte sunt de obicei maxime în primele 10 zile de la administrarea perfuziei de acid zoledronic (vezi pct. 4.8).

Se recomandă asocierea administrării acidului zoledronic cu aport adecvat de calciu și vitamina D. În plus, la pacienții cu boală Paget, se recomandă administrarea de două ori pe zi a unui supliment adecvat de calciu, corespunzător la cel puțin 500 mg calciu elementar, timp de cel puțin zece zile după administrarea de acid zoledronic (vezi pct. 4.2).

Pacienții trebuie informați cu privire la simptomele hipocalcemiei și monitorizați clinic adecvat în timpul perioadei de risc. La pacienții cu boală Paget, se recomandă determinarea calciului seric înainte de administrarea de acid zoledronic sub formă de perfuzie.

Rareori, la pacienții la care se administrează bifosfonați, inclusiv acid zoledronic, s-au raportat dureri osoase, articulare și/sau musculare, uneori incapacitante (vezi pct. 4.8).

### Osteonecroză de maxilar (OM)

Osteonecroza de maxilar a fost raportată după punerea pe piață la pacienții cărora li s-a administrat acid zoledronic pentru tratarea osteoporozei (vezi pct. 4.8).

La pacienții cu leziuni deschise, nevindecate, ale țesuturilor moi de la nivelul cavității bucale, inițierea tratamentului sau introducerea unui nou tratament trebuie amânate. Se recomandă efectuarea unei examinări stomatologice adecvate de prevenție și o evaluare a raportului beneficiu-risc înainte de începerea tratamentului cu Acid zoledronic Hospira la pacienții cu factori concomitenți de risc.

Următorii factori de risc trebuie luați în considerare la evaluarea riscului unui pacient de a dezvolta OM:

- Potența medicamentului care inhibă resorbția osoasă (risc mai mare în cazul substanțelor active extrem de potente), modul de administrare (risc mai mare în cazul administrării parenterale) și doza cumulată a terapiei pentru resorbția osoasă.

- Neoplasm, condiții de comorbiditate (de exemplu, anemie, coagulopatii, infecție), fumat.
- Terapii concomitente: corticosteroizi, chimioterapie, inhibitori ai angiogenezei, radioterapie la nivelul capului și gâtului.
- Igienă orală necorespunzătoare, boală periodontală, proteze dentare montate necorespunzător proceduri dentare invazive (de exemplu, extracții dentare), antecedente de boală dentară.

Toți pacienții trebuie încurajați să aibă o bună igienă orală, să efectueze examinări stomatologice de rutină și să raporteze imediat orice simptome la nivelul cavității bucale, cum sunt mobilitate dentară, durere sau inflamație sau ulcerații care nu se vindecă sau secreții în timpul tratamentului cu acid zoledronic. Pe durata tratamentului, procedurile dentare invazive trebuie efectuate cu precauție și evitate în perioada proximală tratamentului cu acid zoledronic.

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

#### Osteonecroza canalului auditiv extern

În cursul tratamentului cu bifosfonați au fost raportate cazuri de osteonecroză a canalului auditiv extern, în special în asociere cu terapia de lungă durată. Factorii de risc posibili pentru osteonecroza canalului auditiv extern includ utilizarea corticosteroizilor și chimioterapia și/sau factorii de risc locali, cum sunt infecțiile sau traumatismele. Trebuie luată în considerare posibilitatea de apariție a osteonecrozei canalului auditiv extern la pacienții cărora li se administrează bifosfonați, care prezintă simptome auriculare, inclusiv infecții cronice ale urechii.

#### 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.

#### Reacții de fază acută

Au fost observate reacții de fază acută sau simptome post-administrare, cum sunt febră, mialgie, simptome similare gripei, artralgie și cefalee, majoritatea dintre acestea au apărut în decurs de trei zile de la administrarea acid zoledronic Hospira.

Reacțiile de fază acută APRs pot fi uneori grave sau pot avea o durată prelungită. Incidența simptomelor post-administrare poate fi redusă dacă se administrează paracetamol sau ibuprofen imediat după administrarea acid zoledronic Hospira. De asemenea, se recomandă amânarea tratamentului dacă pacientul este clinic instabil din cauza unei afecțiuni acute, situație în care o reacție de fază acută ar putea fi problematică (vezi pct. 4.8).

## Generalități

Sunt disponibile și alte medicamente utilizate în indicații oncologice, care conțin acid zoledronic ca substanță activă. Pacienții tratați cu Acid zoledronic Hospira nu trebuie tratați concomitent cu astfel de medicamente sau cu orice alți bifosfonați, deoarece efectele combinate ale acestor medicamente nu sunt cunoscute.

## Excipienți

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) pe unitate dozată. Pacienții cu dietă cu conținut scăzut în sodiu, pot fi informați că acest produs medicinal este practic “fără sodiu”.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu au fost efectuate studii privind interacțiunile cu alte medicamente. *In vitro*, acidul zoledronic nu este metabolizat sistemic și nu afectează enzimele citocromului P450 uman (vezi pct. 5.2). Acidul zoledronic nu este legat în proporție mare de proteinele plasmatică (legare de aproximativ 43-55%) astfel încât este puțin probabil să apară interacțiuni datorită deplasării medicamentelor care se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică.

Acidul zoledronic este eliminat prin excreție renală. Se recomandă prudență atunci când acidul zoledronic este administrat în asociere cu medicamente care pot influența semnificativ funcția renală (de exemplu, aminoglicozide sau diuretice care pot determina deshidratare) (vezi pct. 4.4).

La pacienții cu insuficiență renală, poate crește expunerea sistemică la medicamentele administrate concomitent, care sunt excretate în principal pe cale renală.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Femei aflate la vârsta fertilă

Acid zoledronic nu este recomandat femeilor aflate la vârsta fertilă.

### Sarcina

Acid zoledronic Hospira este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3). Nu există date adecvate privind utilizarea acidului zoledronic la gravide. Studiile cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate la animalele cărora li s-a administrat acid zoledronic au evidențiat efecte toxice, inclusiv malformații congenitale (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut.

### Alăptarea

Acid zoledronic Hospira este contraindicat în timpul alăptării (vezi pct. 4.3). Nu se știe dacă acidul zoledronic se excretă în laptele matern la om.

### 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 este amețeala, pot avea o influență asupra capacității de a conduce vehicule sau



de a folosi utilaje.

#### 4.8 Reacții adverse

##### Rezumatul profilului de siguranță

În general, procentele de pacienți care au prezentat reacții adverse au fost de 44,7%, 16,7% și 10,2% după prima, a doua și, respectiv, a treia perfuzie. Incidența individuală a reacțiilor adverse după prima perfuzie a fost: febră (17,1%), mialgie (7,8%), simptome asemănătoare gripei (6,7%), artralgie (4,8%) și cefalee (5,1%), a se vedea „Reacții de fază acută” de mai jos.

##### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse prezentate în tabelul 1 sunt enumerate conform clasificării MedDRA pe aparate, organe și sisteme. Frecvențele sunt diferite 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 pot fi estimate din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

**Tabelul 1**

<b><i>Infecții și infestări</i></b>	<i>Mai puțin frecvente</i>	Gripă, nazofaringită
<b><i>Tulburări hematologice și limfatice</i></b>	<i>Mai puțin frecvente</i>	Anemie
<b><i>Tulburări ale sistemului imunitar</i></b>	<i>Cu frecvență necunoscută **</i>	Reacții de hipersensibilitate incluzând cazuri rare de bronhospasm, urticarie și edem angioneurotic și cazuri rare de șoc/reacție anafilactică
<b><i>Tulburări metabolice și de nutriție</i></b>	<i>Frecvente</i>	Hipocalcemie*
	<i>Mai puțin frecvente</i>	Anorexie, apetit alimentar redus
	<i>Rare</i>	Hipofosfatemie
<b><i>Tulburări psihice</i></b>	<i>Mai puțin frecvente</i>	Insomnie
<b><i>Tulburări ale sistemului nervos</i></b>	<i>Frecvente</i>	Cefalee, amețeală
	<i>Mai puțin frecvente</i>	Letargie, parestezie, somnolență, tremor, sincopă, disgeuzie
<b><i>Tulburări oculare</i></b>	<i>Frecvente</i>	Hiperemie oculară
	<i>Mai puțin frecvente</i>	Conjunctivită, durere oculară
	<i>Rare</i>	Uveită, episclerită, irită
	<i>Cu frecvență necunoscută **</i>	Sclerită și paroftalmie
<b><i>Tulburări acustice și vestibulare</i></b>	<i>Mai puțin frecvente</i>	Vertij
<b><i>Tulburări cardiace</i></b>	<i>Frecvente</i>	Fibrilație arterială

	<i>Mai puțin frecvente</i>	Palpitații
<b><i>Tulburări vasculare</i></b>	<i>Mai puțin frecvente</i>	Hipertensiune arterială, hiperemie facială
	<i>Cu frecvență necunoscută **</i>	Hipotensiune arterială (unii pacienți au prezentat factori de risc preexistenți)
<b><i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i></b>	<i>Mai puțin frecvente</i>	Tuse, dispnee
<b><i>Tulburări gastrointestinale</i></b>	<i>Frecvente</i>	Greață, vărsături, diaree
	<i>Mai puțin frecvente</i>	Dispepsie, dureri în etajul abdominal superior, dureri abdominale, boală de reflux gastroesofagian, constipație, xerostomie, esofagită, dureri dentare, gastrită <sup>#</sup>
<b><i>Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat</i></b>	<i>Mai puțin frecvente</i>	Erupții cutanate tranzitorii, hiperhidroză, prurit, eritem
<b><i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i></b>	<i>Frecvente</i>	Mialgie, artralgie, dureri osoase, dureri de spate, dureri ale extremităților
	<i>Mai puțin frecvente</i>	Durere nucală, rigiditate musculo-scheletică, tumefierea articulațiilor, spasme musculare, durere musculo-scheletică toracică, durere musculo-scheletică, rigiditate articulară, artrită, slăbiciune musculară
	<i>Rare</i>	Fracturi atipice subtrohanterice și de diafiză femurală† (reacții adverse la clasa bifosfonaților)
	<i>Foarte rare</i>	Osteonecroza canalului auditiv extern (reacții adverse la clasa bifosfonaților)
	<i>Cu frecvență necunoscută **</i>	Osteonecroza maxilarului (vezi pct. 4.4 și 4.8 Efecte de clasă)
<b><i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i></b>	<i>Mai puțin frecvente</i>	Creșterea creatininemiei, polakiurie, proteinurie
	<i>Cu frecvență necunoscută **</i>	Insuficiență renală. S-au raportat cazuri rare de insuficiență renală care necesită dializă și cazuri rare de insuficiență renală cu evoluție letală la pacienții cu disfuncție renală preexistentă sau alți factori de risc, precum vârsta înaintată, medicație nefrotoxică administrată concomitent, terapie concomitentă cu diuretice sau deshidratare în perioada post-perfuzare (vezi pct. 4.4 și 4.8 Efecte de clasă)
<b><i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i></b>	<i>Foarte frecvente</i>	Febră cu valori mari

	<i>Frecvente</i>	Afecțiuni asemănătoare gripei, frisoane, oboseală, astenie, durere, stare generală de rău, reacție la locul perfuzării
	<i>Mai puțin frecvente</i>	Edem periferic, sete, reacție de fază acută, durere toracică non-cardiacă
	<i>Cu frecvență necunoscută**</i>	Deshidratare secundară reacțiilor de fază acută (simptome post-dozare, cum ar fi febră, vărsături sau diaree)
<b>Investigații diagnostice</b>	<i>Frecvente</i>	Creșterea valorii proteinei C reactive
	<i>Mai puțin frecvente</i>	Concentrație redusă de calciu în sânge
<p># Observate la pacienții cărora li se administrează concomitent glucocorticosteroizi.  * Frecvente numai în boala Paget.  ** Bazate pe raportări după punerea pe piață. Frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile.  † Identificate după punerea pe piață.</p>		

### Descrierea reacțiilor adverse selectate

#### Fibrilație atrială

În studiul clinic HORIZON - Pivotal Fracture Trial [PFT] (vezi pct. 5.1), incidența totală a fibrilației atriale a fost de 2,5% (96 din 3862) și de 1,9% (75 din 3852) la pacienții cărora li s-a administrat acid zoledronic și, respectiv, placebo. Procentul evenimentelor adverse grave de fibrilație atrială a fost mai mare la pacienții tratați cu acid zoledronic (1,3%) (51 din 3862), comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo (0,6%) (22 din 3852). Nu se cunoaște mecanismul responsabil de creșterea incidenței fibrilației atriale. În studiile cu privire la indicația de osteoporoză (PFT, HORIZON – Recurrent Trial Fracture [RTF]) incidențele cumulate ale fibrilației atriale au fost comparabile între grupul de tratament cu acid zoledronic (2,6%) și grupul cu administrare de placebo (2,1%). Pentru evenimentele adverse grave de fibrilație atrială, incidențele cumulate au fost de 1,3% pentru acidul zoledronic și de 0,8% pentru placebo.

#### Efecte de clasă

##### *Insuficiență renală*

Acidul zoledronic a fost asociat cu apariția insuficienței renale manifestată prin deteriorarea funcției renale (respectiv, valoarea crescută a creatininemiei) și în cazuri rare prin insuficiență renală acută. Apariția insuficienței renale a fost observată în urma administrării de acid zoledronic, în special la pacienții cu disfuncție renală preexistentă sau cu factori de risc suplimentari (de exemplu, vârsta înaintată, pacienți cu neoplasm supuși chimioterapiei, medicamente cu potențial nefrototoxic administrate concomitent, terapie concomitentă cu diuretice, deshidratare severă), la majoritatea dintre aceștia fiind administrată o doză de 4 mg la intervale de 3-4 săptămâni, dar a fost observată la pacienți și după o singură administrare.

În studii clinice în osteoporoză, modificarea clearance-ului creatininei (măsurat anual înainte de administrare) și incidența insuficienței și disfuncției renale au fost comparabile pentru grupurile de tratament cu acid zoledronic și placebo în decurs de trei ani. A existat o creștere temporară a creatininemiei observată în decurs de 10 zile la 1,8% dintre pacienții tratați cu acid zoledronic, comparativ cu 0,8% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo.

### *Hipocalcemie*

În studiile clinice în osteoporoză, aproximativ 0,2% dintre pacienți au prezentat scăderi notabile ale concentrațiilor serice ale calciului (mai puțin de 1,87 mmol/l) în urma administrării acidului zoledronic. Nu au fost observate cazuri simptomatice de hipocalcemie.

În studiile privind boala Paget, s-a observat hipocalcemie simptomatică la aproximativ 1% dintre pacienți, acestea dispărând ulterior la toți acești pacienți.

Pe baza determinărilor de laborator, s-au observat concentrații ale calciului sub limita valorii normale (mai puțin de 2,10 mmol/l), asimptomatice, temporare, la 2,3% dintre pacienții tratați cu acid zoledronic din cadrul unui studiu clinic mare, în comparație cu 21% dintre pacienții tratați cu acid zoledronic din cadrul studiilor privind boala Paget. Frecvența apariției hipocalcemiei a fost mult mai mică după perfuziile ulterioare.

Tuturor pacienților li s-au administrat suplimente adecvate de vitamina D și calciu, în studiul osteoporozei post-menopauză, în studiul prevenirii fracturilor clinice după fractura de șold, cât și în studiile bolii Paget (vezi pct. 4.2). În studiul prevenirii fracturilor clinice, în urma unei fracturi de șold recente, concentrațiile vitaminei D nu au fost determinate în mod obișnuit, dar la majoritatea pacienților s-a administrat o doză de vitamina D înainte de administrarea acidului zoledronic (vezi pct. 4.2).

### *Reacții locale*

Într-un studiu clinic mare, după administrarea de acid zoledronic, s-au raportat reacții locale la locul de perfuzare, cum sunt eritem, umflături și/sau durere (0,7%).

### *Osteonecroza de maxilar*

Cazuri de osteonecroză (de maxilar) au fost raportate, în special la pacienții cu neoplasm tratați cu medicamente care inhibă resorbția osoasă inclusiv cu acid zoledronic (vezi pct. 4.4). Într-un studiu clinic mare, la 7736 pacienți, osteonecroza de maxilar a fost raportată la un singur pacient tratat cu acid zoledronic și la un singur pacient cărui i s-a administrat placebo. Au fost raportate cazuri de OM asociate cu administrarea de acid zoledronic după punere pe piață.

### *Reacții de fază acută*

Procentele generale de pacienți care au raportat reacții de fază acută sau simptome post-dozare (inclusiv cazuri grave) după administrarea acid zoledronic sunt după cum urmează (frecvențele sunt derivate din studiul privind tratamentul osteoporozei post-menopauză): febră (18,1%), mialgie (9,4%), simptome similare gripei (7,8%), artralgie (6,8%) și cefalee (6,5%), dintre care cele mai multe au apărut în primele 3 zile de la administrarea acid zoledronic. Cele mai multe dintre aceste simptome au fost ușoare până la moderate și s-au remis în 3 zile de la apariție. Incidența acestor simptome a scăzut odată cu dozele anuale ulterioare de acid zoledronic. Procentul de pacienți care au prezentat reacții adverse a fost mai mic într-un studiu de dimensiuni mai mici (19,5%, 10,4%, 10,7% după prima, a doua și a treia perfuzie), în care s-au administrat măsuri profilactice împotriva reacțiilor adverse (vezi pct. 4.4).

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după monitorizarea 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, așa cum este menționat în Anexa V.

## **4.9 Supradozaj**

Experiența clinică privind intoxicația acută este limitată. Pacienții cărora li s-au administrat doze mai

mari decât cele recomandate trebuie supravegheați cu atenție. În cazul unui supradozaj care determină hipocalcemie semnificativă clinic, corectarea acesteia poate fi realizată prin administrarea de suplimente orale de calciu și/sau gluconat de calciu în perfuzie intravenoasă.

## 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 care conțin azot și are acțiune predominantă la nivel osos. Acidul zoledronic este un inhibitor al resorbției osoase osteoclastice.

#### Efecte farmacodinamice

Acțiunea selectivă a bifosfonaților asupra oaselor se bazează pe afinitatea lor mare pentru osul mineralizat.

Principala țintă moleculară a acidului zoledronic din osteoclast este enzima farnesil-pirofosfat sintetaza. Durata lungă de acțiune a acidului zoledronic este atribuibilă afinității sale mari de legare pentru situs-ul activ al farnesil-pirofosfat (FPP) sintetazei și afinității sale puternice de legare de mineralele osoase.

Tratamentul cu acid zoledronic a redus rapid rata turnover-ului osos de la valorile post-menopauzale crescute, cu valoarea minimă pentru marker-ii de resorbție observată la 7 zile și pentru marker-ii de formare la 12 săptămâni. Ulterior, marker-ii osoși s-au stabilizat în intervalul pre-menopauzal. Nu a existat o reducere progresivă a marker-ilor turnover-ului osos în cazul administrării repetate anual.

#### Eficacitatea clinică în tratamentul bolii Paget osoase

Acidul zoledronic a fost studiat la pacienții de sex masculin și feminin, cu vârsta peste 30 de ani, care au prezentat inițial forma ușoară sau moderată a bolii Paget osoase (la intrarea în studiu, mediana concentrației plasmatică a fosfatazei alcaline a fost de 2,6-3,0 ori mai mare decât valoarea superioară a intervalului de referință normal, specific vârstei), confirmată radiografic.

Eficacitatea unei perfuzii cu 5 mg acid zoledronic comparativ cu doze zilnice de 30 mg risedronat, administrate timp de 2 luni, a fost demonstrată în două studii comparative cu durata de 6 luni. După 6 luni, acidul zoledronic a prezentat 96% (169/176) și 89% (156/176) procente de răspuns și normalizare a fosfatazei alcaline plasmatică (FAP), comparativ cu 74% (127/171) și 58% (99/171) pentru risedronat (pentru toate,  $p < 0,001$ ).

În cazul rezultatelor cumulate pentru 6 luni, s-a observat o scădere similară pentru acidul zoledronic și risedronat a severității durerii și scorurilor interferenței durerii, comparativ cu valoarea inițială.

Pacienții care au fost clasificați ca responsivi la sfârșitul celor 6 luni ale studiului principal au fost eligibili pentru o perioadă extinsă de urmărire. După o perioadă medie de urmărire de 3,8 ani de la administrare, din cei 153 pacienți tratați cu acid zoledronic și 115 pacienți tratați cu risedronat, care au intrat în studiul de observare extins, proporția de pacienți care au încheiat Perioada extinsă de urmărire din cauza necesității repetării tratamentului (judecată clinică) a fost mai mare pentru risedronat (48 pacienți sau 41,7%) comparativ cu acidul zoledronic (11 pacienți sau 7,2%). Perioada medie de încheiere a Perioadei extinse de urmărire din cauza necesității repetării tratamentului pentru boala Paget de la administrarea inițială a fost mai mare pentru acidul zoledronic (7,7 ani) decât pentru risedronat (5,1 ani).

Şase pacienți care au prezentat răspuns terapeutic la 6 luni după tratamentul cu acid zoledronic și ulterior au prezentat recurența bolii în timpul perioadei extinse de urmărire, au repetat tratamentul cu acid zoledronic după o perioadă medie de timp de 6,5 ani de la tratamentul inițial până la repetarea tratamentului. Cinci din 6 pacienți au prezentat FAP în intervalul normal în luna 6 (Ultima observație reportată, UOR).

După 6 luni de la tratamentul cu 5 mg acid zoledronic s-a evaluat histologia osoasă la 7 pacienți cu boala Paget. Rezultatele biopsiei osoase au demonstrat o calitate osoasă normală, fără urme de deteriorare datorată remodelării și defecte de mineralizare. Aceste rezultate au fost în concordanță cu marker-ul biochimic care dovedește normalizarea turnover-ului osos.

### Copii și adolescenți

Un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, a fost efectuat la pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 5 și 17 ani, tratați cu glucocorticoizi, care au prezentat densitate minerală osoasă scăzută (scor Z DMO la nivelul coloanei lombare de -0,5 sau mai puțin) și o fractură cauzată de impact redus/fragilitate. Pacienții randomizați în acest studiu (populație cu intenție de tratare/ITT) au inclus pacienți cu câteva subtipuri de afecțiuni reumatice, boală intestinală inflamatorie sau distrofie musculară Duchenne. S-a planificat ca studiul să includă 92 pacienți, cu toate acestea, numai 34 pacienți au fost înrolați și randomizați pentru a li se administra fie o perfuzie intravenoasă cu acid zoledronic de 0,05 mg/kg (max. 5 mg) de două ori pe an, fie placebo timp de un an. Tuturor pacienților au trebuit să li se administreze terapie de susținere cu vitamina D și calciu.

Perfuzia cu acid zoledronic a determinat o creștere a diferenței medii celor mai mici pătrate (LS) a scorului Z DMO la nivelul coloanei lombare de 0,41 în luna 12 față de valoarea inițială comparativ cu placebo (Î 95%: 0,02, 0,81; 18, respectiv 16 pacienți). Nu a fost evident niciun efect asupra scorului Z DMO la nivelul coloanei lombare după 6 luni de tratament. În luna 12, a fost observată o scădere semnificativă din punct de vedere statistic ( $p < 0,05$ ) a valorilor a trei markeri de turnover osos (PINP, BSAP, NTX) în grupul de tratament în care s-a administrat acidul zoledronic comparativ cu grupul în care s-a administrat placebo. Nu au fost observate diferențe semnificative din punct de vedere statistic în ceea ce privește conținutul total de minerale la nivel osos și al întregului organism între pacienții tratați cu acid zoledronic comparativ cu placebo la 6 sau 12 luni. Nu au existat dovezi clare care să stabilească o legătură între modificările DMO și prevenirea fracturilor la copiii în creștere.

Nu au fost observate fracturi noi la nivelul vertebrelor în grupul în care s-a administrat acid zoledronic comparativ cu două noi fracturi apărute în grupul în care s-a administrat placebo.

Cel mai frecvent raportate reacții adverse după perfuzarea acidului zoledronic au fost artralgie (28%), febră (22%), vărsături (22%), cefalee (22%), greață (17%), mialgie (17%), durere (17%), diaree (11%) și hipocalcemie (11%).

Mai mulți pacienți au raportat evenimente adverse grave în grupul în care s-a administrat acid zoledronic decât în grupul în care s-a administrat placebo (5 [27,8%] pacienți față de 1 [6,3%] pacient).

Într-o extensie deschisă a studiului principal menționat mai sus, cu durata de 12 luni, nu au fost observate noi fracturi clinice. Totuși, 2 pacienți, câte unul din fiecare grupă de tratament de studiu (grupa în care s-a administrat acid zoledronic: 1/9, 11,1% și grupa în care s-a administrat placebo: 1/14, 7,1%) au prezentat noi fracturi vertebrale morfometrice. Nu au existat date noi de siguranță.

Datele de siguranță pe termen lung la această categorie de pacienți nu pot fi stabilite pe baza acestor studii.

Agenția Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu medicamentul de referință care conține acid zoledronic la toate subgrupurile de copii și adolescenți în boala Paget a oaselor (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.

### 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. Primele faze de distribuție ( $\alpha$  și  $\beta$ , cu valorile  $t_{1/2}$  de mai sus) reprezintă probabil captarea rapidă în oase și excreția pe cale renală.

Acidul zoledronic nu este metabolizat și se excretă nemetabolizat pe cale renală. În timpul primelor 24 ore,  $39 \pm 16\%$  din doza administrată se regăsește în urină, în timp ce cantitatea rămasă este în principal legată la nivelul țesutului osos. Această captare în oase este comună tuturor bifosfonaților și se presupune că este o consecință a analogiei structurale cu pirofosfati. Ca și în cazul altor bifosfonați, timpul de retenție a acidului zoledronic în oase este foarte lung. De la nivelul țesutului osos, această cantitate este eliberată foarte lent înapoi în circulația sistemică și este eliminată pe cale urinară. Clearance-ul total corporal este de  $5,04 \pm 2,5$  l/oră, independent de doză și nu este influențat de sex, vârstă, rasă și greutate corporală. Variația inter și intraindividuală a clearance-ului plasmatic al acidului zoledronic a fost de 36% și, respectiv, 34%. Creșterea duratei perfuziei de la 5 la 15 minute determină o scădere cu 30% a concentrației acidului zoledronic la sfârșitul perfuziei, dar nu are efect asupra ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp.

### Relații farmacocinetice/farmacodinamice

Nu au fost efectuate studii privind interacțiunea cu alte medicamente. Deoarece acidul zoledronic nu este metabolizat la om, iar substanța nu prezintă sau are o capacitate redusă ca inhibitor, care acționează direct și/sau ireversibil dependent de metabolismul enzimelor citocromului P450, este puțin probabil ca acidul zoledronic să reducă clearance-ul metabolic al substanțelor metabolizate prin cu ajutorul sistemelor enzimatice ale citocromului P450. Acidul zoledronic nu este legat în proporție mare de proteinele plasmatice (legare de aproximativ 43-55%), legarea de proteinele plasmatice fiind independentă de concentrație. De aceea, este puțin probabil să apară interacțiuni datorită deplasării medicamentelor care se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice.

### Grupe speciale de pacienți (vezi pct. 4.2)

#### *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  $84 \pm 29$  ml/min (între 22 și 143 ml/min) la 64 de pacienți. Creșterea mică a  $ASC_{(0-24ore)}$ , de la aproximativ 30% la 40% observată în cazul insuficienței renale ușoare până la moderate, comparativ cu pacienții cu funcție renală normală și lipsa de acumulare a medicamentului la administrarea de doze repetate, independent de starea funcției renale, sugerează că nu este necesară ajustarea dozelor de acid zoledronic în cazul insuficienței renale ușoare ( $Cl_{cr} = 50-80$  ml/min) și moderate, cu un clearance al creatininei de 35 ml/min. Este contraindicată administrarea acidului zoledronic la pacienți cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 35 ml/min) din cauza riscului crescut de insuficiență renală la această grupă de pacienți.

### 5.3 Date preclinice de siguranță

#### Toxicitate acută

Cea mai mare doză unică non-lethală administrată intravenos a fost de 10 mg/kg la șoarece și de 0,6 mg/kg la șobolani. În studiile cu doză unică perfuzată la câine, doza de 1,0 mg/kg (de 6 ori expunerea terapeutică recomandată la om, pe baza ASC), administrată timp de 15 minute, a fost bine tolerată, fără efecte renale.

#### Toxicitate subcronică și cronică

În studii cu administrare în perfuzie intravenoasă, la șobolan s-a stabilit tolerabilitatea renală a acidului zoledronic în condițiile administrării a 0,6 mg/kg în perfuzii cu durata de 15 minute, la intervale de 3 zile, șase perfuzii în total (pentru o doză cumulată care corespunde la valori ale ASC de aproximativ 6 ori mai mari decât expunerea terapeutică la om), în timp ce la câine 5 perfuzii intravenoase cu durata de 15 minute a câte 0,25 mg/kg, administrate la intervale de 2-3 săptămâni (o doză cumulată care corespunde unei valori de 7 ori mai mari decât expunerea terapeutică la om), au fost bine tolerate. În studiile privind administrarea intravenoasă *in bolus*, dozele care au fost bine tolerate au scăzut odată cu creșterea duratei studiului: 0,2 și 0,02 mg/kg zilnic au fost bine tolerate la șobolan și câine timp de 4 săptămâni, respectiv numai 0,01 mg/kg și 0,005 mg/kg au fost bine tolerate la șobolan și câine timp de 52 săptămâni.

Administrarea repetată, pe termen lung, care a dus la expuneri cumulate ce au depășit expunerea maximă intenționată la om a produs efecte toxicologice în alte organe, inclusiv tractul gastro-intestinal, ficatul și la locul de administrare intravenoasă. Nu este cunoscută relevanța clinică a acestor rezultate. Cel mai frecvent efect observat în studiile cu doze repetate a fost creșterea țesutului spongios primar al metafizelor oaselor lungi la animalele în creștere, pentru aproape toate dozele, rezultat ce reflectă activitatea farmacologică anti-resorbtivă a substanței.

#### Toxicitate asupra funcției de reproducere

Au fost efectuate studii privind teratogenitatea la două specii, la ambele prin administrare subcutanată. La șobolan s-a observat teratogenitate la doze  $\geq 0,2$  mg/kg și s-a manifestat prin malformații externe, viscerale și scheletice. La șobolan s-a observat distocie la cea mai mică doză testată (0,01 mg/kg). Nu s-au observat teratogenitate sau reacții embrionare/fetale la iepure, deși toxicitatea maternă a fost marcată la 0,1 mg/kg datorită scăderii calcemiei.

#### 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 FARMACOLOGICE

### 6.1 Lista excipienților

Manitol

Citrat de sodiu

Apă pentru preparate injectabile

### 6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie să vină în contact cu soluții care conțin calciu. Acid zoledronic Hospira nu trebuie amestecat sau administrat intravenos cu alte medicamente.



### **6.3 Perioada de valabilitate**

Pungă închisă: 2 ani

După deschidere: 24 ore la 2°C - 8°C

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpii și condițiile de păstrare sunt responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească 24 ore la 2°C - 8°C.

### **6.4 Precauții speciale de păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

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

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Pungă din polipropilenă a 100 ml soluție cu un port twist-off de polipropilenă prevăzut cu un capac, cu un înveliș de poliester/polipropilenă.

#### Mărimea ambalajului

Zoledronic Acid Hospira este comercializat în cutii care conțin o pungă.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Pentru o singură utilizare.

Trebuie utilizată numai soluția limpede, fără particule și incoloră.

Dacă se păstrează la frigider, înainte de administrare, se așteaptă ca soluția să revină la temperatura camerei. Trebuie respectate tehnicile aseptice în timpul pregătirii perfuziei.

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

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUENERE PE PIAȚĂ**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgia

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/12/800/004

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 19 Noiembrie 2012

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 24 August 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. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) 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

Pfizer Service Company BVBA  
Hoge Wei 10  
1930 Zaventem  
Belgia

## **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 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 PRIVIND 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 PRM-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și cu orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

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 în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

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

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**  
**CUTIE CU 1 FLACON CA UNITATE COMERCIALĂ**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

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

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

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

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține și manitol, citrat de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Concentrat pentru soluție perfuzabilă  
4 mg/5 ml  
1 flacon

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

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Numai pentru administrare intravenoasă.  
A se dilua înainte de utilizare.  
Pentru o singură administrare.

**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  
După diluare, soluția este stabilă timp de 24 ore la temperaturi cuprinde între 2°C – 8°C.

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

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

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgia

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ**

EU/1/12/800/001  
EU/1/12/800/002

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

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

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informațiilor în Braille

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN



**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA FLACONULUI**

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

Acid zoledronic Hospira 4 mg/5 ml concentrat steril  
iv

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

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

**6. ALTE INFORMAȚII**

A se dilua înainte de utilizare

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

**CUTIE CU 1 FLACON CA UNITATE COMERCIALĂ**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

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

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

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

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține, de asemenea, manitol, citrat de sodiu, apă pentru preparate injectabile și clorură de sodiu.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Soluție perfuzabilă  
4 mg/100 ml  
1 pungă

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

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Numai pentru administrare intravenoasă.  
Pentru o singură administrare.

**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**

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

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

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgia

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/12/800/003

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

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

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informațiilor în Braille

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA PUNGII**

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

Acid zoledronic Hospira 4 mg/100 ml soluție perfuzabilă  
acid zoledronic  
Administrare intravenoasă

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

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

*(inclus în secțiunea 1 text)*

**6. ALTE INFORMAȚII**

Pfizer Europe MA EEIG

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

**CUTIE DE CARTON CU 1 PUNGĂ CA UNITATE COMERCIALĂ**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Acid zoledronic Hospira 5 mg/100 ml soluție perfuzabilă  
acid zoledronic

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare flacon de 100 ml conține acid zoledronic 5 mg (sub formă de monohidrat).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Manitol, citrat de sodiu, apă pentru preparate injectabile.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Soluție perfuzabilă  
1 pungă

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINSTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Numai pentru utilizare intravenoasă.  
Pentru o singură administrare.

**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  
După deschidere: timp de 24 ore la temperaturi cuprinse între 2°C – 8°C.

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

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

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

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgia

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/12/800/004

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

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

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informațiilor în Braille

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA FLACONULUI**

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

Acid zoledronic Hospira 5 mg/100 ml soluție perfuzabilă  
acid zoledronic  
Utilizare intravenoasă

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

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

*(inclus în secțiunea 1 text)*

**6. ALTE INFORMAȚII**

Pfizer Europe MA EEIG

## **B. PROSPECTUL**



## Prospect: Informații pentru utilizator

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

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

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să îl recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect

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

#### 1. Ce este Acid zoledronic Hospira și pentru ce se utilizează

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

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

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

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

#### Nu trebuie să vi se administreze Acid zoledronic Hospira:

- dacă alăptați.
- dacă sunteți alergic la acidul zoledronic, la alți bifosfonați (grupul de substanțe cărui îi aparține acidul zoledronic) sau la oricare dintre celelalte componente ale Acid zoledronic Hospira (enumerat la pct. 6).

#### Atenționări și precauții

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

- dacă aveți sau ați avut **probleme ale rinichilor**.
- dacă resimțiți sau ați resimțit **o durere, o umflare sau amorțeală** la nivelul maxilarului sau o senzație de greutate la nivelul maxilarului sau v-a căzut un dinte. Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă recomande să efectuați o examinare stomatologică înainte de a începe tratamentul cu acid zoledronic.

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

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

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

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

La pacienții tratați cu acid zoledronic au fost raportate concentrații scăzute de calciu în sânge (hipocalcemie), care determină uneori 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 Hospira. Vi se vor administra suplimente adecvate de calciu și vitamina D.

#### **Pacienți cu vârsta de 65 ani și peste**

Acid zoledronic Hospira poate fi administrat persoanelor cu vârsta de 65 ani. Nu există nicio dovadă care să sugereze necesitatea oricăror precauții suplimentare.

#### **Copii și adolescenți**

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

#### **Acid zoledronic Hospira 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.
- Orice alte medicamente care conțin de asemenea și acid zoledronic, utilizat în tratamentul osteoporozei și al altor afecțiuni necanceroase ale sistemului osos, sau alți bifosfonați, deoarece efectele combinate ale acestor medicamente administrate concomitent cu Acid zoledronic Hospira nu sunt cunoscute.
- Medicamente anti-angiogene (utilizate pentru tratamentul cancerului), deoarece administrarea concomitentă a acestora cu Acid zoledronic Hospira a fost asociată cu un risc crescut de osteonecroză de maxilar (OM).

#### **Sarcina și alăptarea**

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

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

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

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

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

### **Acid zoledronic Hospira conține sodiu**

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

## **3. Cum vi se administrează Acid zoledronic Hospira**

- Acid zoledronic Hospira trebuie administrat numai de profesioniști în domeniul sănătății, instruiți pentru administrarea intravenoasă a bifosfonaților, și anume în venă (menționat, de asemenea, ca administrare ‘IV’).
- 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 asistentă.

### **Ce cantitate de Acid zoledronic Hospira se administrează**

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

### **Cât de des se administrează Acid zoledronic Hospira**

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

### **Cum se administrează Acid zoledronic Hospira**

- Acid zoledronic Hospira 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, de asemenea, doze suplimentare de calciu și vitamina D, care vor fi luate zilnic.

### **Dacă vi se administrează mai mult Acid zoledronic Hospira 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 rinichilor, inclusiv insuficiență renală severă. Dacă valoarea concentrației calciului scade prea mult, vi se poate administra calciu elementar în perfuzie intravenoasă.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, 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 medicului dumneavoastră despre oricare dintre următoarele reacții adverse grave:**

**Frecvente (pot afecta până la 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 până la 1 din 100 persoane):**

- Durere la nivelul gurii, dinților și/sau maxilarului, umflături sau afte în interiorul gurii sau la nivelul maxilarului, care nu se vindecă, amorțeală sau senzație de greutate la nivelul maxilarului sau pierdere a unui dinte. Acestea pot fi semne ale deteriorării oaselor de la nivelul maxilarului (osteonecroză). Spuneți imediat medicului dumneavoastră și dentistului dacă prezentați astfel de simptome în timpul tratamentului cu Acid zoledronic Hospira sau după întreruperea 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 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 concentrațiilor scăzute de calciu: convulsii, amorțeală și tetanie (secundare hipocalcemiei).
- Discuțați cu medicul dumneavoastră dacă aveți durere la nivelul urechii, secreție din ureche și/sau infecție a urechii. Acestea ar putea fi semne ale deteriorării oaselor de la nivelul urechi
- 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 Hospira sau după oprirea tratamentului.

**Spuneți medicului 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 reduse de fosfat în sânge.

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

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

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

- Reacții de hipersensibilitate.
- Tensiune arterială mică.
- Durere toracică.
- Reacții pe piele (înroșire și edem) la locul de administrare a perfuziei, erupții pe piele, mâncărimi.

- Tensiune arterială mare, senzație de lipsă de aer, amețeli, anxietate, tulburări ale somnului, tulburări ale gustului, tremurături, furnicături sau amorțeală la nivelul mâinilor și picioarelor, diaree, constipație, durere abdominală, senzație de gură uscată.
- Număr redus de celule albe și plachete în sânge.
- Concentrații reduse de magneziu și potasiu în sânge. Medicul dumneavoastră va monitoriza aceste concentrații și va lua orice măsuri necesare.
- Creștere în greutate.
- Transpirație crescută.
- Somnolență.
- Vedere încetoșată, 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 până la 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 ale ochilor, însoțite de durere.

**Foarte rare (pot afecta până la 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 reacție adversă, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

Raportând aceste reacții adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## 5. Cum se păstrează Acid zoledronic Hospira

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

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține Acid zoledronic Hospira

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

### Cum arată Acid zoledronic Hospira și conținutul ambalajului

Acid zoledronic Hospira este disponibil sub formă de concentrat lichid (menționat drept ‘concentrat pentru soluție perfuzabilă’ sau ‘concentrat steril’) într-un flacon. Un flacon conține acid zoledronic 4 mg.

Fiecare ambalaj conține un flacon cu concentrat.

**Deținătorul autorizației de punere pe piață**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgia

**Fabricantul**

Pfizer Service Company BVBA  
Hoge Wei 10  
1930 Zaventem  
Belgia

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

**BE/LU**

Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0) 2 554 62 11

**LT**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. + 370 52 51 4000

**BG**

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България  
Тел.: +359 2 970 4333

**CZ**

Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**HU**

Pfizer Kft.  
Tel: + 36 1 488 37 00

**DK**

Pfizer ApS  
Tlf: + 45 44 20 11 00

**MT**

Drugsales Ltd  
Tel: +356 21 419 070/1/2

**DE**

PFIZER PHARMA GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**NL**

Pfizer bv  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

**EE**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**NO**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**EL**

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 6785 800

**AT**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**ES**

Pfizer, S.L.  
Tel: +34 91 490 99 00

**PL**

Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 335 61 00

**FR**

Pfizer  
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

**PT**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: +351 21 423 55 00

**HR**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**RO**

Pfizer România S.R.L.  
Tel: +40 (0)21 207 28 00

**IE**  
Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: 1800 633 363 (toll free)  
+44 (0) 1304 616161

**SI**  
Pfizer Luxembourg SARL  
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja  
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 52 11 400

**IS**  
Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**SK**  
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421-2-3355 5500

**IT**  
Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**FI**  
Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**CY**  
Pharmaceutical Trading Co Ltd  
Τηλ: 24656165

**SE**  
Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**LV**  
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel.: + 371 670 35 775

**UK(Northern Ireland)**  
Pfizer Limited  
Tel: + 44 (0) 1304 616161

### **Acest prospect a fost revizuit în**

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

---

## **INFORMAȚII PENTRU PROFESIONISTUL DIN DOMENIUL SĂNĂTĂȚII**

### **Cum se prepară și se administrează Acid zoledronic Hospira**

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

### **Nu amestecați concentratul de Acid zoledronic Hospira cu soluții care conțin calciu sau alte soluții care conțin cationi bivalenți, cum este soluția Ringer lactat.**

Instrucțiuni pentru prepararea dozelor reduse de Acid zoledronic Hospira:

Extrageți volumul corespunzător din concentrat, 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 o singură administrare. 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, reconstituită și diluată, trebuie utilizată imediat. Dacă soluția 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 ore, la temperaturi cuprinse între 2°C – 8°C. Soluția păstrată la frigider trebuie adusă apoi la temperatura camerei, anterior administrării.
- Soluția conținând acid zoledronic 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 de acid zoledronic, pentru a se asigura faptul că sunt hidratați adecvat.
- Studiile efectuate cu diferite tipuri de linii de perfuzare fabricate din clorură de polivinil, polietilenă și polipropilenă nu au dovedit incompatibilitate cu acidul zoledronic.
- Deoarece nu există date disponibile privind compatibilitatea dintre Acid zoledronic Hospira și alte substanțe administrate intravenos, Acid zoledronic Hospira nu trebuie amestecat cu alte medicamente/substanțe și trebuie administrat întotdeauna printr-o linie de perfuzare separată.

### **Cum se păstrează Acid zoledronic Hospira**

- A nu se lăsa Acid zoledronic Hospira la îndemâna și vederea copiilor.
- Nu utilizați Acid zoledronic Hospira după data de expirare înscrisă pe ambalaj.
- Flaconul sigilat nu necesită condiții speciale de păstrare.
- Soluția perfuzabilă diluată care conține Acid zoledronic Hospira trebuie utilizată imediat pentru a se evita contaminarea microbiană.



## Prospect: Informații pentru utilizator

### Acid zoledronic Hospira 4 mg/100 ml soluție perfuzabilă acid zoledronic

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

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să îl 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 Hospira și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Acid zoledronic Hospira
3. Cum vi se administrează Acid zoledronic Hospira
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Acid zoledronic Hospira
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este Acid zoledronic Hospira și pentru ce se utilizează

Substanța activă din Acid zoledronic Hospira 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 Hospira

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

#### Nu trebuie să vi se administreze Acid zoledronic Hospira:

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

#### Atenționări și precauții

Înainte de a vi se administra Acid zoledronic Hospira, spuneți medicului dumneavoastră:

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

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

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

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

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

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

La pacienții tratați cu acid zoledronic au fost raportate concentrații scăzute de calciu în sânge (hipocalcemie), care determină uneori crampe musculare, uscarea pielii, senzație de arsură. Secundar hipocalcemiei severe, au fost raportate bătăi neregulate ale inimii (aritmii cardiace), convulsii, spasme și contracturi musculare (tetanie). În unele cazuri, hipocalcemia poate avea potențial letal. Dacă 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 Hospira. Vi se vor administra suplimente adecvate de calciu și vitamina D.

#### **Pacienți cu vârsta de 65 ani și peste**

Acid zoledronic Hospira poate fi administrat persoanelor cu vârsta de 65 ani. Nu există nicio dovadă care să sugereze necesitatea oricăror precauții suplimentare.

#### **Copii și adolescenți**

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

#### **Acid zoledronic Hospira împreună cu alte medicamente**

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

- Aminoglicozide (un tip de medicamente utilizate pentru tratarea infecțiilor severe), calcitonină (un tip de medicament utilizat pentru a trata osteoporoza post-menopauzală și hipercalemia), 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.
- Orice alte medicamente care conțin de asemenea și acid zoledronic, care este utilizat în tratamentul osteoporozei și a altor afecțiuni necanceroase ale sistemului osos, sau alți bifosfonați, deoarece efectele combinate ale acestor medicamente administrate concomitent cu Acid zoledronic Hospira nu sunt cunoscute.
- Medicamente anti-angiogene (utilizate pentru tratamentul cancerului), deoarece administrarea concomitentă a acestora cu Acid zoledronic Hospira a fost asociată cu un risc crescut de osteonecroză de maxilar (OM).

### **Sarcina și alăptarea**

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

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

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

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

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

### **Acid zoledronic Hospira conține sodiu**

Acest produs medicinal conține 360 mg de sodiu (componenta principală din sarea de masă/gătit) pe unitate dozată. Aceasta este echivalentul a 18 % din doza maximă zilnică recomandată, de sodiu pentru un adult.

## **3. Cum vi se administrează Acid zoledronic Hospira**

- Acid zoledronic Hospira 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 asistentă.

### **Ce cantitate de Acid zoledronic Hospira se administrează**

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

### **Cât de des se administrează Acid zoledronic Hospira**

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

### **Cum se administrează Acid zoledronic Hospira**

- Acid zoledronic Hospira 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, de asemenea, doze suplimentare de calciu și vitamina D, care vor fi luate zilnic.

### **Dacă vi se administrează mai mult Acid zoledronic Hospira 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 plasmatiche ale electroliților (de exemplu, modificări ale valorilor concentrațiilor calciului, fosforului și magneziului) și/sau modificări ale funcției rinichilor, inclusiv insuficiență renală severă. Dacă valoarea concentrației calciului scade prea mult, vi se poate administra calciu elementar în perfuzie intravenoasă.

#### **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, 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 medicului dumneavoastră despre oricare dintre următoarele reacții adverse grave:**

##### **Frecvente (pot afecta până la 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 până la 1 din 100 persoane):**

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

**Spuneți medicului 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 reduse de fosfat în sânge.

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

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

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

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

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

- Bătăi lente ale inimii.
- Confuzie.
- Rareori poate să apară 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 ale ochilor, însoțite de durere.

**Foarte rare (pot afecta până la 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 reacție adversă, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. 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 Hospira**

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

**6. Conținutul ambalajului și alte informații****Ce conține Acid zoledronic Hospira**

- Substanța activă a Acid zoledronic Hospira 4 mg/100 ml soluție perfuzabilă este acidul zoledronic. Fiecare pungă a 100 ml soluție conține acid zoledronic 4 mg (sub formă de monohidrat). Un ml soluție conține acid zoledronic 0,04 mg (sub formă de monohidrat).

– Celelalte componente sunt: manitol, citrat de sodiu, clorură de sodiu și apă pentru preparate injectabile (vezi secțiunea 2, acid zoledronic Hospira, soluție perfuzabilă, conține sodiu).

### **Cum arată Acid zoledronic Hospira și conținutul ambalajului**

Acid zoledronic Hospira este o soluție limpede și incoloră limpede. Medicamentul este ambalat în pungi din plastic a 100 ml soluție perfuzabilă pentru utilizare imediată. Fiecare ambalaj conține o pungă care conține acid zoledronic 4 mg.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgia

### **Fabricantul**

Pfizer Service Company BVBA  
Hoge Wei 10  
1930 Zaventem  
Belgia

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

#### **BE/LU**

Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0) 2 554 62 11

#### **LT**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. + 370 52 51 4000

#### **BG**

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България  
Тел.: +359 2 970 4333

#### **CZ**

Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

#### **HU**

Pfizer Kft.  
Tel: + 36 1 488 37 00

#### **DK**

Pfizer ApS  
Tlf: + 45 44 20 11 00

#### **MT**

Drugsales Ltd  
Tel: +356 21 419 070/1/2

#### **DE**

PFIZER PHARMA GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

#### **NL**

Pfizer bv  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

#### **EE**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

#### **NO**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

#### **EL**

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 6785 800

#### **AT**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

#### **ES**

Pfizer, S.L.  
Tel: +34 91 490 99 00

#### **PL**

Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 335 61 00

**FR**  
Pfizer  
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

**HR**  
Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**IE**  
Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: 1800 633 363 (toll free)  
+44 (0) 1304 616161

**IS**  
Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**IT**  
Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**CY**  
Pharmaceutical Trading Co Ltd  
Τηλ: 24656165

**LV**  
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel.: + 371 670 35 775

**PT**  
Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: +351 21 423 55 00

**RO**  
Pfizer România S.R.L.  
Tel: +40 (0)21 207 28 00

**SI**  
Pfizer Luxembourg SARL  
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja  
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 52 11 400

**SK**  
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421-2-3355 5500

**FI**  
Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**SE**  
Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**UK (Northern Ireland)**  
Pfizer Limited  
Tel: + 44 (0) 1304 616161

### **Acest prospect a fost revizuit în**

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

---

## **INFORMAȚII PENTRU PROFESIONISTUL DIN DOMENIUL SĂNĂTĂȚII**

### **Cum se prepară și se administrează Acid zoledronic Hospira**

– Acid zoledronic Hospira 4 mg/100 ml soluție perfuzabilă conține 4 mg acid zoledronic în 100 ml de soluție perfuzabilă pentru utilizare imediată la pacienți cu funcție renală normală. Pentru o singură administrare. Orice soluție neutilizată trebuie eliminată. Trebuie utilizată numai soluția limpede, care nu prezintă particule și modificări de culoare. În timpul preparării perfuziei trebuie utilizate tehnici aseptice.

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

– Soluția conținând acid zoledronic nu trebuie diluată suplimentar sau amestecată cu alte soluții perfuzabile. Ea 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 de acid zoledronic, pentru a se asigura faptul că sunt hidratați adecvat.

– La pacienții cu funcție renală normală, Acid zoledronic Hospira 4 mg/100 ml soluție perfuzabilă poate fi administrat direct, fără nicio pregătire suplimentară. La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată, se recomandă administrarea de doze reduse, conform instrucțiunilor de mai jos.

Pentru a pregăti doze reduse pentru pacienții cu valoarea inițială  $Cl_{cr} \leq 60$  ml/min, vezi Tabelul 1 de mai jos. Înainte de administrare, extrageți volumul de Acid zoledronic Hospira indicat pe pungă.

**Tabelul 1:** Pregătirea dozelor reduse de Acid zoledronic Hospira 4 mg/100 ml soluție perfuzabilă

Clearance-ul inițial al creatininei (ml/min)	Extrageți următoarele cantități de Acid zoledronic Hospira 4 mg/100 ml soluție perfuzabilă (ml)	Doza ajustată (mg acid zoledronic)*
50-60	12,0	3,5
40-49	18,0	3,3
30-39	25,0	3,0

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

– Studiile efectuate cu diferite tipuri de linii de perfuzare fabricate din clorură de polivinil, polietilenă și polipropilenă nu au dovedit incompatibilitate cu acidul zoledronic.

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

### Cum se păstrează Acid zoledronic Hospira

- A nu se lăsa Acid zoledronic Hospira la îndemâna și vederea copiilor.
- Nu utilizați Acid zoledronic Hospira după data de expirare înscrisă pe ambalaj.
- Punga nu necesită condiții speciale de păstrare
- După deschiderea flaconului, produsul trebuie utilizat imediat, pentru a evita contaminarea microbială.



## Prospect: Informații pentru utilizator

### Acid zoledronic Hospira 5 mg/100 ml soluție perfuzabilă acid zoledronic

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

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să îl recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect

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

#### 1. Ce este Acid zoledronic Hospira și pentru ce se utilizează

Acid zoledronic Hospira conține ca substanță activă acidul zoledronic. Acesta face dintr-un grup de medicamente denumite bifosfonați și este utilizat pentru tratarea bolii Paget osoase la adulți.

Este normal ca vechiul material osos să fie îndepărtat și înlocuit de către unul nou. Acest proces se numește remodelare. În cazul bolii Paget, remodelarea osoasă este prea rapidă și noul material osos se formează în mod dezorganizat, ceea ce îl face mai puțin rezistent decât cel normal. Dacă boala nu este tratată, oasele se deformează, se produc dureri și se pot rupe. Acid zoledronic Hospira acționează prin aducerea la normal a procesului de remodelare, asigurând formarea de material osos normal, astfel refăcând duritatea osului.

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

Urmați cu atenție toate instrucțiunile pe care vi le dă medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta înainte de a vi se administra Acid zoledronic Hospira.

##### **Nu trebuie să vi se administreze Acid zoledronic Hospira:**

- dacă sunteți alergic la acid zoledronic, la alți bifosfonați sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă aveți hipocalcemie (aceasta înseamnă că valoarea calciului din sânge este prea mică).
- dacă aveți probleme renale severe.
- dacă sunteți gravidă.
- dacă alăptați.

#### Atenționări și precauții

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

- dacă sunteți în tratament cu orice medicament care conține acid zoledronic, care este și substanța activă din Acid zoledronic Hospira (acidul zoledronic se utilizează la pacienții adulți cu

anumite tipuri de cancer pentru prevenirea complicațiilor osoase sau pentru reducerea cantității de calciu din sânge).

- dacă aveți sau ați avut probleme ale rinichilor.
- dacă nu puteți lua suplimente zilnice de calciu.
- dacă vi s-au extirpat parțial sau total pe cale chirurgicală glandele paratiroide din regiunea gâtului.
- dacă vi s-au extirpat părți din intestin.

După punerea pe piață a fost raportată o reacție adversă numită osteonecroză de maxilar (OM) (deteriorare a oaselor de la nivelul maxilarului) la pacienții cărora li s-a administrat acid zoledronic pentru tratarea osteoporozei. OM poate apărea și după oprirea tratamentului.

Este important să încercați să preveniți apariția OM, deoarece aceasta este o boală dureroasă, care poate fi dificil de tratat. Pentru a reduce riscul apariției osteonecrozei de maxilar, există câteva măsuri de precauție pe care trebuie să le luați.

Înainte de a vi se administra tratamentul cu Acid zoledronic Hospira, spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă

- aveți orice probleme la nivelul gurii sau dinților, cum ar fi igienă dentară necorespunzătoare, o boală a gingiilor sau aveți planificată extracția unui dinte;
- nu ați beneficiat de asistență stomatologică de rutină sau nu ați mai efectuat de mult timp o examinare stomatologică;
- sunteți fumător (deoarece aceasta ar putea crește riscul apariției problemelor dentare);
- ați fost tratat anterior cu un bifosfonat (utilizat pentru a trata sau preveni bolile osoase);
- luați medicamente numite corticosteroizi (sunt sunt prednisolon sau dexametazonă);
- aveți cancer.

Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă ceară să efectuați o examinare stomatologică înainte de a începe tratamentul cu Acid zoledronic Hospira.

În timpul tratamentului cu Acid zoledronic Hospira, trebuie să aveți o bună igienă orală (inclusiv periaj regulat) și examinări dentare de rutină. Dacă purtați proteză, trebuie să vă asigurați că aceasta este potrivită. Dacă faceți un tratament stomatologic sau urmează să vi se efectueze o intervenție chirurgicală stomatologică (de exemplu, extracții de dinți), spuneți medicului dumneavoastră despre acest tratament stomatologic și spuneți medicului dumneavoastră dentist că sunteți tratați cu Acid zoledronic Hospira. Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau medicului dumneavoastră dentist dacă aveți orice probleme la nivelul gurii sau dinților, cum sunt un dinte care se clatină, durere sau umflare, ulceratii care nu se vindecă sau secreții, deoarece acestea pot fi semne ale osteonecrozei de maxilar.

Înainte de a urma tratamentul cu Acid zoledronic Hospira, spuneți medicului dumneavoastră dacă resimțiți (sau ați resimțit) o durere, o umflare sau o amorțeală a gingiilor sau mandibulei sau a ambelor, dacă mandibula dumneavoastră pare grea sau dacă ați pierdut un dinte. Înainte de a urma un tratament stomatologic sau de a vi se efectua o intervenție chirurgicală dentară, spuneți dentistului dumneavoastră că vi se administrează tratament cu Acid zoledronic Hospira.

### **Analize ale sângelui pentru supraveghere**

Medicul dumneavoastră vă va face analize de sânge pentru a verifica cum vă funcționează rinichii (concentrațiile de creatinină) înaintea fiecărei doze de Acid zoledronic Hospira. Este important să beți cel puțin 2 pahare cu lichide (de exemplu, apă) cu câteva ore înainte de a vi se administra Acid zoledronic Hospira, conform recomandărilor profesionistului din domeniul sănătății.

### **Copii și adolescenți**

Nu se recomandă administrarea Acid zoledronic Hospira la persoanele cu vârste mai mici de 18 ani.

### **Acid zoledronic Hospira împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Este important ca medicul dumneavoastră să știe toate medicamentele pe care le luați, în special dacă luați medicamente cunoscute că sunt periculoase pentru rinichi (de exemplu, antibiotice aminoglicozide) sau diuretice (medicamente pentru eliminarea excesului de apă din organism), care pot cauza deshidratare.

### **Sarcina și alăptarea**

Nu trebuie să vi se administreze Acid zoledronic Hospira dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă.

Adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Dacă vă simțiți amețit în timpul administrării Acid zoledronic Hospira, nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje până când nu vă simțiți mai bine.

### **Acid zoledronic Hospira conține sodiu**

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

## **3. Cum vi se administrează Acid zoledronic Hospira**

Urmați cu atenție instrucțiunile pe care vi le dă medicul dumneavoastră sau asistenta. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta dacă nu sunteți sigur.

Pentru tratamentul bolii Paget, acid zoledronic Hospira trebuie prescris numai de medici cu experiență în tratamentul bolii Paget osoase.

Doza uzuală este de 5 mg, administrată de medicul dumneavoastră sau asistentă ca perfuzie inițială în venă. Perfuzia va dura cel puțin 15 minute. Este posibil ca efectul Acid zoledronic Hospira să dureze mai mult de un an, iar medicul dumneavoastră vă va anunța când trebuie să reluați tratamentul.

Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă sfătuiască să luați suplimente de calciu și vitamina D (de exemplu, comprimate) timp de cel puțin zece zile după ce vi se administrează Acid zoledronic Hospira. Este important să urmați cu atenție acest sfat pentru ca valoarea calciului din sângele dumneavoastră să nu devină prea mică în perioada ulterioară administrării perfuziei. Medicul dumneavoastră vă va informa care sunt simptomele asociate hipocalcemiei.

### **Acid zoledronic Hospira cu alimente și băuturi**

Aveți grijă să consumați suficiente lichide (cel puțin unul sau două pahare) înainte și după tratamentul cu Acid zoledronic Hospira, conform recomandărilor medicului dumneavoastră. Acest lucru va ajuta la prevenirea deshidratării. Puteți mânca normal în ziua în care vi se administrează Acid zoledronic Hospira. Acest lucru este foarte important în cazul pacienților care iau diuretice (medicamente pentru eliminarea apei) și la pacienții vârstnici (vârstă 65 de ani sau peste).

### **Dacă nu vi s-a administrat o doză de Acid zoledronic Hospira**

Contactați medicul sau spitalul cât mai curând posibil pentru a stabili o altă programare.

### **Înainte de a înceta tratamentul cu Acid zoledronic Hospira**

Dacă vă gândiți să încetați tratamentul cu Acid zoledronic Hospira, vă rugăm să mergeți la următoarea

programare și să discutați acest lucru cu medicul dumneavoastră. Medicul vă va sfătui și va decide cât timp ar trebui să dureze tratamentul dumneavoastră cu Acid zoledronic Hospira.

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

#### **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. În majoritatea cazurilor, nu este necesar un tratament specific.

Reacțiile adverse asociate primei perfuzii sunt foarte frecvente (apărând la mai mult de 30% dintre pacienți), dar sunt mai puțin frecvente după perfuziile ulterioare. Majoritatea reacțiilor adverse, cum sunt febra și frisoanele, durerile musculare sau articulare și durerea de cap, apar în primele trei zile după administrarea Acid zoledronic Hospira. Simptomele sunt, de obicei, ușoare până la moderate și dispar în decurs de trei zile. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda un analgezic ușor, cum sunt ibuprofenul sau paracetamolul, pentru a atenua aceste reacții adverse. Posibilitatea de manifestare a acestor reacții adverse scade la administrările următoare de Acid zoledronic Hospira.

##### **Unele reacții adverse pot fi grave**

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

S-au observat bătăi neregulate ale inimii (fibrilație atrială) la pacienții cărora li s-a administrat acid zoledronic pentru tratarea osteoporozei postmenopauzale. În prezent, este neclar dacă acidul zoledronic cauzează aceste bătăi neregulate, dar, cu toate acestea, trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă prezentați astfel de simptome după ce vi s-a administrat Acid zoledronic Hospira.

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

Umflare, înroșire, durere și mâncărime la nivelul ochilor sau sensibilitate a ochilor la lumină.

###### **Foarte rare (pot afecta până la 1 din 10.000 persoane)**

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.

###### **Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)**

Durere la nivelul gurii și/sau maxilarului, umflare sau ulceratii la nivelul gurii sau maxilarului, care nu se vindecă, amorțeală sau senzație de greutate la nivelul maxilarului sau slăbire a unui dinte; acestea pot fi semne ale afectării osoase de la nivelul maxilarului (osteonecroză). Spuneți imediat medicului și dentistului dumneavoastră dacă prezentați aceste simptome în timpul tratamentului cu Acid zoledronic Hospira sau după întreruperea tratamentului.

Pot apărea tulburări ale rinichilor (de exemplu, volum scăzut de urină). Medicul dumneavoastră trebuie să vă facă un test al sângelui pentru a verifica cum vă funcționează rinichii înainte de fiecare doză de Acid zoledronic Hospira. Este important să beți cel puțin 2 pahare cu lichide (de exemplu, apă) cu câteva ore înainte de a vi se administra Acid zoledronic Hospira, conform recomandărilor profesionistului din domeniul sănătății.

Dacă prezentați oricare dintre reacțiile adverse de mai sus, trebuie să contactați imediat medicul.

##### **De asemenea, Acid zoledronic Hospira poate cauza alte reacții adverse**

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

Febră

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

Dureri de cap, amețală, greață, vărsături, diaree, dureri la nivelul mușchilor, dureri la nivelul oaselor

și/sau articulațiilor, dureri la nivelul spatelui, brațelor sau picioarelor, simptome asemănătoare gripei (de exemplu, oboseală, frisoane, dureri articulare și musculare), frisoane, senzație de oboseală și lipsă de interes, slăbiciune, durere, stare de rău, umflare și/sau durere la locul administrării perfuziei.

La pacienții cu boală Paget au fost raportate simptome asociate valorii mici a calciului din sânge, cum sunt spasme musculare, sau amorțeală, sau o senzație de mâncărime în special în zona din jurul gurii.

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

Gripă, infecții ale căilor respiratorii superioare, număr scăzut de globule roșii, pierderea apetitului alimentar, insomnie, somnolență care poate include stare de vigilență și conștientizare redusă, senzație de mâncărime sau amorțeală, oboseală extremă, tremor, pierdere temporară a conștienței, infecție, iritație sau inflamare la nivelul ochilor însoțite de durere și roșeață, senzație de învârtire, tensiune arterială crescută, înroșirea feței, tuse, lipsă de aer, indigestie, dureri abdominale, constipație, uscarea gurii, arsuri în capul pieptului, erupții trecătoare pe piele, transpirație excesivă, mâncărimi, înroșirea pielii, dureri la nivelul gâtului, rigiditate a mușchilor, oaselor și/sau articulațiilor, umflarea articulațiilor, spasme musculare, dureri la nivelul umerilor, dureri la nivelul mușchilor toracici și a cutiei toracice, inflamarea articulațiilor, slăbiciune musculară, rezultate anormale ale testelor renale, urinare frecventă anormală, umflarea mâinilor, gleznelor sau picioarelor, senzație de sete, durere dentară, tulburări de gust.

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

Rar, pot apărea fracturi neobișnuite ale osului de la nivelul coapsei, mai ales la pacientele cărora li se administrează tratament pe termen lung pentru osteoporoză.

Contactați-l pe medicul dumneavoastră dacă prezentați durere, slăbiciune sau disconfort la nivelul coapsei, șoldului sau la nivel inghinal, deoarece acestea pot fi un prim semn al unei posibile fracturi la nivelul osului coapsei. Valori scăzute de fosfat în sânge

#### **Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)**

Reacții alergice severe, inclusiv amețeli și dificultate la respirare, umflare în principal a feței și gâtului, scăderea tensiunii arteriale, deshidratare secundară simptomelor post-dozare cum sunt febră, vărsături și diaree.

#### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice 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 Hospira**

Medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta știu cum se păstrează adecvat Acid zoledronic Hospira.

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie.
- Flaconul nedeschis nu necesită condiții speciale de păstrare.

După deschiderea flaconului, produsul trebuie utilizat imediat pentru a evita contaminarea microbiană. În cazul în care nu se utilizează imediat, durata și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 24 ore la o temperatură de 2°C – 8°C. Așteptați ca soluția ținută la frigider să atingă temperatura camerei înainte de administrare.

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține Acid zoledronic Hospira 5 mg/100 ml soluție perfuzabilă

- Substanța activă este acidul zoledronic. Fiecare pungă a 100 ml soluție conține acid zoledronic anhidru 5 mg (sub formă de monohidrat).  
Un ml soluție conține acid zoledronic 0,05 mg (sub formă de monohidrat).
- Celelalte componente sunt manitol, citrat de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

### Cum arată Acid zoledronic Hospira și conținutul ambalajului

Acid zoledronic Hospira este o soluție limpede și incoloră. El este disponibil în pungi din plastic a 100 ml soluție perfuzabilă pentru utilizare imediată. Fiecare pachet conține o pungă.

### Deținătorul autorizației de punere pe piață

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgia

### Fabricantul

Pfizer Service Company BVBA  
Hoge Wei 10  
1930 Zaventem  
Belgia

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

### BE/LU

Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0) 2 554 62 11

### LT

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. + 370 52 51 4000

### BG

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България  
Тел.: +359 2 970 4333

### CZ

Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

### HU

Pfizer Kft.  
Tel: + 36 1 488 37 00

### DK

Pfizer ApS  
Tlf: + 45 44 20 11 00

### MT

Drugsales Ltd  
Tel: +356 21 419 070/1/2

### DE

PFIZER PHARMA GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

### NL

Pfizer bv  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

### EE

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

### NO

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**EL**

Pfizer Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 6785 800

**ES**

Pfizer, S.L.  
Tel: +34 91 490 99 00

**FR**

Pfizer  
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

**HR**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**IE**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: 1800 633 363 (toll free)  
+44 (0) 1304 616161

**IS**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**IT**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**CY**

Pharmaceutical Trading Co Ltd  
Τηλ: 24656165

**LV**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel.: + 371 670 35 775

**AT**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**PL**

Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 335 61 00

**PT**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: +351 21 423 55 00

**RO**

Pfizer România S.R.L.  
Tel: +40 (0)21 207 28 00

**SI**

Pfizer Luxembourg SARL  
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja  
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 52 11 400

**SK**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421-2-3355 5500

**FI**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**SE**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**UK (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: + 44 (0) 1304 616161

**Acest prospect a fost revizuit în**

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

---

**INFORMAȚII PENTRU PROFESIONISTUL DIN DOMENIUL SĂNĂTĂȚII****Cum se prepară și se administrează Acid zoledronic Hospira**

– Acid zoledronic Hospira este o soluție perfuzabilă pentru utilizare imediată.

Pentru o singură administrare. Orice soluție neutilizată trebuie eliminată. Trebuie utilizată numai soluția limpede, care nu prezintă particule și modificări de culoare. Acid zoledronic Hospira nu trebuie

amestecată cu alte soluții perfuzabile și trebuie administrată sub formă de injecție intravenoasă unică pe linie separată de perfuzie prevăzută cu supapă. Durata de perfuzare nu trebuie să fie mai mică de 15 minute. Acid zoledronic Hospira nu trebuie să intre în contact cu soluții care conțin calciu. Dacă este refrigerată, permiteți soluției să ajungă la temperatura camerei anterior administrării. Trebuie respectate tehnicile aseptice în timpul pregătirii perfuziei. Perfuzia trebuie realizată conform practicilor medicale standard.

#### **Cum se păstrează Acid zoledronic Hospira**

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe ambalaj și pungă după EXP.
- Punga nedeschisă nu necesită condiții speciale de păstrare.
- După deschiderea flaconului, medicamentul trebuie utilizat imediat pentru a se evita contaminarea microbiană. Dacă nu este utilizată imediat, timpii și condițiile de păstrare anterior utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului, iar soluția ar trebui refrigerată nu mai mult de 24 de ore, la 2°C - 8°C. Soluția refrigerată trebuie adusă apoi la temperatura camerei anterior administrării.