

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

Medicamentul nu mai este autorizat

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Acid zoledronic Teva Generics 5 mg soluție perfuzabilă în flacoane

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

Fiecare ml de soluție conține acid zoledronic 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 osteoporozei

- la femei aflate în post-menopauză
- la bărbați adulți

cu risc crescut de fracturi, inclusiv cazurile cu fractură recentă de șold determinată de un traumatism minor.

Tratamentul osteoporozei asociat cu terapia sistemică pe termen lung cu corticosteroizi

- la femei aflate în post-menopauză
- la bărbați adulți

care prezintă un risc crescut de fracturi.

Tratamentul bolii Paget osoase la adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Pacienții trebuie hidratați adecvat înainte de administrarea acidului zoledronic. Acest lucru este important în special la pacienții vârstnici și la cei care urmează o terapie cu diuretice.

Se recomandă asocierea administrării acidului zoledronic cu aport adecvat de calciu și vitamina D.

Osteoporoză

Pentru tratamentul osteoporozei post-menopauză, al osteoporozei la bărbați și tratamentul osteoporozei asociate cu terapia sistemică pe termen lung cu corticosteroizi, doza recomandată este o singură perfuzie intravenoasă de 5 mg acid zoledronic, administrată o dată pe an.

Nu a fost stabilită durata optimă a tratamentului cu bifosfonați pentru osteoporoză. Necesitatea continuării tratamentului trebuie reevaluată periodic, în funcție de beneficiile și riscurile potențiale ale administrării acid zoledronic, pentru fiecare caz în parte, în special după 5 sau mai mulți ani de utilizare.

La pacienții care au prezentat recent o fractură de șold determinată de un traumatism minor, se recomandă să se administreze perfuzia cu acid zoledronic la interval de cel puțin două săptămâni după remediarea fracturii de șold (vezi pct. 5.1). La pacienții care au prezentat recent o fractură de șold determinată de un traumatism minor, se recomandă ca înainte de prima perfuzie cu acid zoledronic să se administreze o doză de încărcare de vitamina D de 50000 până la 125000 UI, pe cale orală sau intramusculară.

Boala Paget

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 a 5 mg acid zoledronic. 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 elemental, timp de cel puțin 10 zile după administrarea acidului zoledronic (vezi pct. 4.4).

Repetarea tratamentului pentru boala Paget: ca urmare a efectuării tratamentului inițial cu acid zoledronic în boala Paget, s-a observat o perioadă de remisiune prelungită în cazul pacienților care au 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 privind repetarea tratamentului în boala Paget (vezi pct. 5.1).

Grupe speciale de pacienți

Pacienți cu insuficiență renală

Acidul zoledronic este contraindicat la pacienții cu clearance-ul creatininei < 35 ml/min (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Nu este necesară ajustarea dozei în cazul pacienților cu clearance-ul creatininei $\geq$ 35 ml/min.

Pacienți cu insuficiență hepatică

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

Persoane vârstnice ($\geq$ 65 ani)

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

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea acidului zoledronic la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Administrare intravenoasă.

Acid zoledronic (acid zoledronic 5 mg în 100 ml soluție perfuzabilă pentru utilizare imediată) se administrează prin intermediul unei linii de perfuzare separate, prevăzută cu supapă, 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, vezi pct. 6.6.

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

Este contraindicată administrarea de acid zoledronic la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 35 ml/min) din cauza riscului crescut de apariție a insuficienței renale la această grupă de pacienți.

S-a observat insuficiență renală ca urmare a administrării de acid zoledronic (vezi pct. 4.8), mai ales 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 deshidratare 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 rar la pacienții cu afecțiune renală preexistentă sau cu oricare dintre factorii de risc descriși mai sus.

Trebuie luate următoarele precauții pentru a reduce la minimum riscul apariției reacțiilor adverse renale:

- Clearance-ul creatininei trebuie să fie calculat pe baza masei corporale reale, utilizând formula Cockcroft-Gault, înainte de administrarea fiecărei doze de acid zoledronic.
- Creșterea temporară a concentrației plasmatice de creatinină poate fi mai pronunțată la pacienții cu insuficiență renală preexistentă.
- Monitorizarea creatininemiei trebuie avută în vedere la pacienții cu risc.
- Acid zoledronic trebuie utilizat cu precauție când este administrat concomitent cu alte medicamente care ar putea afecta funcția renală (vezi pct. 4.5)
- Pacienții, mai ales cei vârstnici și cei cărora li se administrează terapie cu diuretice, trebuie hidratați în mod adecvat înainte de administrarea de acid zoledronic.
- O doză unică 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. Din cauza 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 cu acid zoledronic (vezi pct. 4.8).

Se recomandă asocierea administrării de acid 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 10 zile după administrarea acid zoledronic (vezi pct. 4.2).

Pacienții trebuie informați asupra simptomelor 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 severe care, ocazional, au dus la incapacitate de muncă (vezi pct. 4.8).

Osteonecroză de maxilar (ONM)

Osteonecroza mandibulară a fost raportată la pacienții tratați cu acid zoledronic. Multe dintre cazurile raportate au fost asociate cu proceduri stomatologice, cum sunt extracțiile dentare. Trebuie avută în vedere o examinare dentară adecvată, la o instituție de stomatologie preventivă, înainte de inițierea tratamentului cu bifosfonați la pacienții cu factori de risc concomitenți (de exemplu: neoplasm, chimioterapie, medicamente anti-angiogenice, utilizare de corticosteroizi, igienă orală necorespunzătoare). În timpul tratamentului, dacă este posibil, acești pacienți trebuie să evite procedurile stomatologice invazive. 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. Decizia clinică a medicului curant trebuie să direcționeze planul de tratament al fiecărui pacient, pe baza evaluării individuale a raportului beneficiu/risc.

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.

Generalități

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

Incidența simptomelor ulterioare administrării dozei, care au apărut în primele trei zile după administrarea de acid zoledronic, poate fi redusă prin administrarea de paracetamol sau ibuprofen la scurt timp după utilizarea de acid zoledronic.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) la 100 ml, adică practic “nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu au fost efectuat studii privind interacțiunile cu alte medicamente. Acidul zoledronic nu este metabolizat sistemic și nu influențează, *in vitro*, enzimele citocromului P 450 uman (vezi pct. 5.2). Acidul zoledronic nu este legat în proporție mare de proteinele plasmatice (legare de aproximativ 43-55%), astfel încât este puțin probabil să apară interacțiuni determinate de deplasarea medicamentelor care se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice.

Acidul zoledronic este eliminat prin excreție renală. Se recomandă prudență la administrarea concomitentă de acid zoledronic 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 și care sunt excretate în principal pe cale renală.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Acidul zoledronic este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3). Nu există date adecvate privind utilizarea acidului zoledronic la femeile gravide. Studiile efectuate cu acid zoledronic la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere, inclusiv malformații congenitale (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om nu este cunoscut.

Alăptarea

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

Femei aflate la vârsta fertilă

Acidul zoledronic nu este recomandat femeilor aflate la vârsta fertilă.

Fertilitatea

Acidul zoledronic a fost evaluat la șobolani pentru posibile reacții adverse asupra potențialului fertil la genitori și prima generație filială F1. Evaluarea a avut ca rezultat efecte farmacologice intense, considerate a fi relaționate cu inhibarea de către medicament a mobilizării calciului de la nivel osos, determinând hipocalcemie peripartum, un efect de clasă al bifosfonaților, distocie și încheierea prematură a studiului. Astfel, aceste rezultate au împiedicat stabilirea unui efect definitiv al acidului zoledronic asupra fertilității la om.

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

Acid zoledronic nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Reacțiile adverse, cum sunt amețelile, pot afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, deși nu s-au efectuat studii privind acest efect în cazul administrării de acid zoledronic.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Procentele totale de pacienți care au prezentat reacții adverse au fost 44,7%, 16,7% și 10,2% după prima, a doua, 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%). Incidența acestor reacții adverse a scăzut marcat în cazul administrărilor ulterioare, anuale, de acid zoledronic. Majoritatea acestor reacții adverse apar în primele trei zile după administrarea de acid zoledronic. Majoritatea acestor reacții adverse au fost ușoare până la moderate și au dispărut în trei zile de la instalarea lor. Procentele de pacienți care au prezentat reacții adverse au fost mai mici într-un studiu de dimensiuni mai reduse (19,5%, 10,4%, 10,7% după prima, a doua, respectiv, a treia perfuzie), atunci când s-au aplicat măsuri profilactice împotriva reacțiilor adverse.

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) la pacienții cărora li s-a administrat acid zoledronic și de 1,9% (75 din 3852) la pacienții cărora li s-a placebo. Procentul evenimentelor adverse grave de fibrilație atrială a fost mai mare la pacienții cărora li s-a administrat acid zoledronic (1,3%) (51 din 3862), comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo (0,6%) (22 din 3852). Nu se cunoaște mecanismul responsabil de creșterea incidenței fibrilației atriale. În studiile efectuate pentru indicația de osteoporoză (PFT, HORIZON – Recurrent Fracture Trial [RFT]) incidențele cumulate ale fibrilației atriale au fost comparabile între grupul de tratament cu acid zoledronic (2,6%) și grupul la care s-a administrat placebo (2,1%). Pentru evenimentele adverse grave de fibrilație atrială,

incidențele cumulate au fost de 1,3% pentru grupul de tratament cu acid zoledronic și de 0,8% pentru grupul la care s-a administrat placebo.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse la medicament prezentate în Tabelul 1 sunt enumerate conform clasificării MedDRA pe aparate, organe și sisteme. Frecvențele sunt definite 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). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1

<i>Infecții și infestări</i>	<i>Mai puțin frecvente</i>	Gripă, rinofaringită
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>	<i>Mai puțin frecvente</i>	Anemie
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	<i>Cu frecvență necunoscută**</i>	Reacții de hipersensibilitate incluzând cazuri rare de bronhoconstricție, urticarie și angioedem, precum și cazuri foarte rare de șoc/reacție anafilactică
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	<i>Frecvente Mai puțin frecvente</i>	Hipocalcemie* Anorexie, apetit alimentar redus
<i>Tulburări psihice</i>	<i>Mai puțin frecvente</i>	Insomnie
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	<i>Frecvente Mai puțin frecvente</i>	Cefalee, amețeli Letargie, parestezie, somnolență, tremor, sincopă, disgeuzie
<i>Tulburări oculare</i>	<i>Frecvente Mai puțin frecvente Rare Cu frecvență necunoscută**</i>	Hiperemie oculară Conjunctivită, dureri oculare Uveită, episclerită, irită Sclerită și inflamare la nivelul orbitelor
<i>Tulburări acustice și vestibulare</i>	<i>Mai puțin frecvente</i>	Vertij
<i>Tulburări cardiace</i>	<i>Frecvente Mai puțin frecvente</i>	Fibrilație atrială Palpitații
<i>Tulburări vasculare</i>	<i>Mai puțin frecvente Cu frecvență necunoscută**</i>	Hipertensiune arterială, hiperemie facială Hipotensiune arterială (unii pacienți au prezentat factori de risc preexistenți)
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>	<i>Mai puțin frecvente</i>	Tuse, dispnee

Tulburări gastro-intestinale	<i>Frecvente</i> <i>Mai puțin frecvente</i>	Greață, vărsături, diaree Dispepsie, dureri în etajul abdominal superior, dureri abdominale, boală de reflux gastroesofagian, constipație, xerostomie, esofagită, dureri dentare, gastrită [#]
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	<i>Mai puțin frecvente</i>	Erupții cutanate tranzitorii, hiperhidroză, prurit, eritem
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	<i>Frecvente</i> <i>Mai puțin frecvente</i> <i>Rare</i> <i>Cu frecvență necunoscută**</i>	Mialgie, artralgie, dureri osoase, dureri la nivelul spatelui, dureri ale extremităților Durere nucală, rigiditate musculo-scheletică, tumefiere a articulațiilor, spasme musculare, dureri la nivelul umerilor, durere musculo-scheletică, rigiditate articulară, artrită, slăbiciune musculară Fracturi subtrochanteriene și fracturi de diafiză femurală atipice† (reacții adverse specifice clasei bifosfonaților) Osteonecroză de maxilar (vezi pct. 4.4 și 4.8. Efecte de clasă)
Tulburări renale și ale căilor urinare	<i>Mai puțin frecvente</i> <i>Cu frecvență necunoscută**</i>	Creștere a creatininemiei, polakiurie, proteinurie 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 cu alți factori de risc, precum vârstă înaintată, medicație nefrototoxică administrată concomitent, terapie concomitentă cu diuretice sau deshidratare în perioada post-perfuzare (vezi pct. 4.4 și 4.8. Efecte de clasă)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	<i>Foarte frecvente</i> <i>Frecvente</i> <i>Mai puțin frecvente</i> <i>Cu frecvență necunoscută**</i>	Febră Simptome asemănătoare gripei, frisoane, oboseală, astenie, durere, stare generală de rău, reacție la locul perfuzării Edem periferic, sete, reacție de fază acută, durere toracică de etiologie non-cardiacă Deshidratare secundară simptomelor apărute după administrarea dozei, cum sunt febră, vărsături sau diaree
Investigații diagnostice	<i>Frecvente</i> <i>Mai puțin frecvente</i>	Creștere a valorii concentrației plasmatică a proteinei C reactive Reducere a calcemiei

[#] Observate la pacienții cărora li se administrează concomitent corticosteroizi.

^{*} Frecvente numai în boala Paget.

** Bazate pe raportări după punerea pe piață. Frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile.
† Identificate în timpul experienței de după punerea pe piață.

Descriere a reacțiilor adverse selectate

Efecte de clasă:

Insuficiență renală

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

În studiile clinice efectuate pentru indicația de osteoporoză, modificarea clearance-ului creatininei (măsurat anual înainte de administrare) și incidența insuficienței și disfuncției renale au fost comparabile pentru grupul de tratament cu acid zoledronic și grupul la care s-a administrat 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 studii clinice efectuate pentru indicația de osteoporoză, aproximativ 0,2% dintre pacienți au prezentat scăderi notabile ale concentrațiilor plasmatice ale calciului (mai puțin de 1,87 mmol/l) ca urmare a administrării acidului zoledronic. Nu au fost observate cazuri simptomatice de hipocalcemie.

În studiile efectuate pentru indicația de boală Paget, s-a observat hipocalcemie simptomatică la aproximativ 1% dintre pacienți, aceasta dispărând ulterior, la toți acești pacienți.

Pe baza determinărilor de laborator, s-au observat concentrații plasmatice 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 incluși în studiile efectuate pentru indicația de boală Paget. Frecvența apariției hipocalcemiei a fost mult mai mică după perfuziile ulterioare.

În studiul efectuat pentru indicația de osteoporoză post-menopauză, în studiul efectuat pentru indicația de prevenire a fracturilor clinice după fractura de șold precum și în studiile efectuate pentru indicația de boală Paget, tuturor pacienților li s-au administrat suplimente adecvate de vitamina D și calciu (vezi și pct. 4.2). În studiul efectuat pentru indicația de prevenire a fracturilor clinice ca urmare a 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 încărcare de vitamina D, înainte de administrarea de acid 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, tumefiere și/sau durere (0,7%).

Osteonecroză de maxilar

Cazuri de osteonecroză de maxilar superior și maxilar inferior (în principal la nivelul maxilarului superior) au fost raportate mai puțin frecvent, în special la pacienții cu neoplasm tratați cu bifosfonați, inclusiv acid zoledronic. Mulți dintre acești pacienți au prezentat semne de infecție locală, inclusiv osteomielită și majoritatea raportărilor se referă la pacienții cu neoplasm, după extracții dentare sau alte tipuri de chirurgie dentară. Osteonecroza de maxilar implică mulți factori de risc bine documentați, inclusiv un diagnostic de neoplasm, tratamente concomitente (de exemplu: chimioterapie, medicamente anti-angiogenice, radioterapie, utilizare de corticosteroizi) și afecțiuni

patologice co-morbide (de exemplu: anemie, coagulopatii, infecții, afecțiuni dentare preexistente). Ca măsură de precauție se recomandă evitarea intervențiilor chirurgicale dentare, deoarece recuperarea poate fi prelungită (vezi pct. 4.4). Într-un studiu clinic mare care a inclus 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. Ambele cazuri s-au vindecat.

Fracturi femurale atipice

În timpul experienței de după punerea pe piață, au fost raportate următoarele reacții adverse (frecvență rară): fracturi atipice subtrohanteriene și de diafiză femurală (reacții adverse specifice clasei bifosfonaților).

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 supradozajul acut este limitată. Pacienții cărora li s-au administrat doze mai mari decât cele recomandate trebuie supravegheați cu atenție. În eventualitatea unui supradozaj care determină o hipocalcemie semnificativă clinic, corectarea acesteia poate fi realizată prin administrare 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 asupra osului. 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.

Principală 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-menopauză crescute, cu valoarea minimă pentru marker-ii de resorbție observată la 7 zile și pentru marker-ii de formare la 12 săptămâni. Ulterior, valorile markeriilor osoși s-au stabilizat în intervalul pre-menopauză. Nu a existat o reducere progresivă a marker-ilor turnover-ului osos în cazul administrării repetate anual.

Eficacitatea clinică în tratamentul osteoporozei post-menopauză (PFT)

Eficacitatea și siguranța utilizării dozei de acid zoledronic 5 mg o dată pe an, timp de 3 ani consecutiv, au fost demonstrate la femei aflate în post-menopauză (7736 femei cu vârste cuprinse între 65 și 89 ani), care prezentau: fie densitate minerală osoasă la nivelul colului femural (DMO) cu un scor $T \leq -1,5$ și cel puțin două fracturi vertebrale existente ușoare sau una moderată; fie DMO la

nivelul colului femural cu un scor $T \leq -2,5$ cu sau fără semne ale unei (unor) fracturi vertebrale existente. 85% dintre paciente nu au fost tratate anterior cu bifosfonați. Femeile care au fost evaluate pentru a se stabili incidența fracturilor vertebrale nu au utilizat tratament concomitent pentru osteoporoză, dar această terapie a fost permisă la femeile care au participat la evaluările fracturilor de șold și ale tuturor fracturilor clinice. Tratamentul concomitent pentru osteoporoză a inclus: calcitonină, raloxifen, tamoxifen, terapie de substituție hormonală, tibolonă, dar a exclus alți bifosfonați. La toate femeile s-au administrat 1000 până la 1500 mg calciu elementar și 400 până la 1200 UI vitamina D, ca suplimente, zilnic.

Efectul asupra fracturilor vertebrale morfometrice

Acidul zoledronic a scăzut semnificativ incidența uneia sau mai multor fracturi vertebrale noi în decurs de trei ani și după numai un an (vezi Tabelul 2).

Tabelul 2 Rezumatul parametrilor de eficacitate asupra fracturilor vertebrale după 12, 24 și 36 luni

Rezultat	Acid zoledronic (%)	Placebo (%)	Reducere absolută a incidenței fracturilor % (Î)	Reducere relativă a incidenței fracturilor % (Î)
Cel puțin o fractură vertebrală nouă (0–1 an)	1,5	3,7	2,2 (1,4, 3,1)	60 (43, 72)**
Cel puțin o fractură vertebrală nouă (0–2 ani)	2,2	7,7	5,5 (4,4, 6,6)	71 (62, 78)**
Cel puțin o fractură vertebrală nouă (0–3 ani)	3,3	10,9	7,6 (6,3, 9,0)	70 (62, 76)**
** p < 0.0001				

Pacienții cu vârsta de 75 ani și peste tratați cu acid zoledronic au prezentat o reducere de 60% a riscului de apariție a fracturilor vertebrale, față de pacienții la care s-a administrat placebo (p<0,0001).

Efectul asupra fracturilor de șold

Acidul zoledronic a demonstrat un efect constant în decurs de 3 ani, efect care a determinat reducerea cu 41% a riscului de apariție a fracturilor de șold (Î 95%, 17% până la 58%). Rata de producere a fracturilor de șold a fost de 1,44% la pacienții tratați cu acid zoledronic, față de 2,49% la pacienții la care s-a administrat placebo. Reducerea riscului a fost de 51% la pacienții care nu au fost tratați anterior cu bifosfonați și de 42% la pacienții cărora li s-a permis să utilizeze tratamentul concomitent pentru osteoporoză.

Efectul asupra tuturor fracturilor clinice

Toate fracturile clinice au fost verificate pe baza dovezilor radiografice și/sau clinice. Un rezumat al rezultatelor este prezentat în Tabelul 3.

Tabelul 3 Comparații între tratamente ale incidenței variabilelor principalelor fracturi clinice în decurs de 3 ani

Rezultat	Acid zoledronic (N=3875) frecvență de producere a evenimentului i (%)	Placebo (N=3861) frecvență de producere a evenimentului i (%)	Reducere absolută a frecvenței de producere a fracturilor % (Î)	Reducerea relativă a riscului de incidență a fracturilor % (Î)
Orice fractură clinică (1)	8,4	12,8	4,4 (3,0, 5,8)	33 (23, 42)**
Fractură vertebrală clinică	0,5	2,6	2,1 (1,5, 2,7)	77 (63, 86)**

(2)				
Fractură non-vertebrală (1)	8,0	10,7	2,7 (1,4, 4,0)	25 (13, 36)*
*Valoare p <0,001, **Valoare p <0,0001				
(1) Excluzând fracturile degetelor de la mâini și de la picioare și cele faciale				
(2) Incluzând fracturile vertebrale toracice clinice și lombare clinice				

Efectul asupra densității minerale osoase (DMO)

Acidul zoledronic a crescut semnificativ valoarea DMO în zona lombară a coloanei vertebrale, în regiunea șoldului și în porțiunea distală a radiusului, în comparație cu administrarea de placebo, la toate momentele de determinare (după 6, 12, 24 și 36 luni). În decurs de 3 ani, tratamentul cu acid zoledronic a dus la o creștere cu 6,7% a DMO în zona lombară a coloanei vertebrale, cu 6,0% la nivelul șoldului total, cu 5,1% la nivelul colului femural și cu 3,2% la nivelul porțiunii distale a radiusului, în comparație cu placebo.

Histologie osoasă

Au fost obținute biopsii osoase din creasta iliacă la 1 an după administrarea celei de-a treia doze anuale, de la 152 pacienți cu osteoporoză aflate în post-menopauză cărora li s-au administrat acid zoledronic (N=82) sau placebo (N=70). Analiza histomorfometrică a indicat o reducere de 63% a turnover-ului osos. La pacienții tratați cu acid zoledronic, nu s-au detectat osteomalacie, fibroză a măduvei osoase sau apariția de defecte osoase. Marker-ul de tetraciclină a fost detectabil la toate cele 82 biopsii obținute de la pacienții tratați cu acid zoledronic, cu excepția uneia. Analiza tomografică microcomputerizată (μCT) a demonstrat un volum osos trabecular crescut și menținerea arhitecturii osoase trabeculare la pacienții tratați cu acid zoledronic, în comparație cu placebo.

Marker-ii turnover-ului osos

Fosfataza alcalină specifică osoasă (FASO), propeptida serică N-terminală a colagenului de tip I (PINP) și beta-C-telopeptidele serice (b-CTX) au fost evaluate în subșeturi de 517 până la 1246 pacienți, la intervale periodice, pe durata întregului studiu. Tratamentul cu o doză anuală de 5 mg acid zoledronic a redus semnificativ FASO cu 30% față de valoarea inițială, după 12 luni, valoare care a fost menținută la 28% sub valoarea inițială, după 36 luni. Valoarea PINP a fost redusă semnificativ cu 61% sub valoarea inițială, după 12 luni și a fost menținută la 52% sub valoarea inițială, după 36 luni. Valoarea b-CTX a fost redusă semnificativ cu 61% sub valoarea inițială, după 12 luni și a fost menținută la 55% sub valoarea inițială, după 36 luni. În toată această perioadă, marker-ii turnover-ului osos s-au încadrat în intervalul preclimacteric la sfârșitul fiecărui an. Administrarea repetată nu a condus la o reducere suplimentară a marker-ilor turnover-ului osos.

Efectul asupra înălțimii

În cadrul studiului de trei ani efectuat pentru indicația de osteoporoză, înălțimea în poziție verticală a fost măsurată anual cu ajutorul unui antropometru. Grupul tratat cu acid zoledronic a prezentat o scădere în înălțime mai mică cu aproximativ 2,5 mm, în comparație cu grupul la care s-a administrat placebo (Î 95%: 1,6 mm, 3,5 mm) [p<0,0001].

Zile de incapacitate

Acidul zoledronic a redus semnificativ numărul mediu de zile de activitate limitată și numărul de zile de repaus la pat din cauza durerilor dorsale, cu 17,9 zile, respectiv, cu 11,3 zile, în comparație cu placebo și a redus semnificativ numărul mediu de zile de activitate limitată și numărul de zile de repaus la pat din cauza fracturilor, cu 2,9 zile, respectiv, cu 0,5 zile, în comparație cu placebo (pentru toate p<0,01).

Eficacitatea clinică în tratamentul osteoporozei la pacienți cu risc crescut de fracturi după o fractură de șold recentă (RFT)

S-a evaluat incidența fracturilor clinice, incluzând fracturile vertebrale, non-vertebrale și de șold, la 2127 bărbați și femei cu vârste cuprinse între 50-95 ani (media de vârstă fiind 74,5 ani) cu fractură de șold recentă (în decurs de 90 zile) determinată de un traumatism minor, care au fost urmăritți pe o perioadă medie de 2 ani de administrare a medicamentului studiat. Aproximativ 42% dintre pacienți au avut un scor T al DMO la nivelul colului femural sub -2,5 și aproximativ 45% dintre pacienți au

avut un scor T al DMO la nivelul colului femural de peste -2,5. S-a administrat acid zoledronic o dată pe an, până când cel puțin 211 pacienți din populația de studiu a avut fracturi clinice confirmate. Concentrațiile vitaminei D nu au fost determinate în mod obișnuit, dar majorității pacienților i s-a administrat o doză de încărcare de vitamina D (50000 până la 125000 UI pe cale orală sau intramusculară) cu 2 săptămâni înainte de perfuzie. Tuturor participanților la studiu li s-au administrat doze zilnice suplimentare de 1000 până la 1500 mg calciu elementar, plus 800 până la 1200 UI vitamină D. Unui procent de nouăzeci și cinci la sută dintre pacienți i s-a administrat perfuzia la interval de două sau mai multe săptămâni de la remediarea fracturii de șold, iar mediana duratei până la administrarea perfuziei a fost de aproximativ șase săptămâni de la remediarea fracturii de șold. Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost incidența fracturilor clinice pe durata studiului.

Efectul asupra tuturor fracturilor clinice

Incidențele variabilelor principalelor fracturi clinice sunt prezentate în Tabelul 4.

Tabelul 4 Comparatii între tratamente ale incidenței variabilelor principalelor fracturi clinice

Rezultat	Acid zoledronic (N=1065) frecvență de producere a evenimentului (%)	Placebo (N=1062) frecvență de producere a evenimentului (%)	Reducere absolută a frecvenței de producere a fracturilor % (ÎÎ)	Reducerea relativă a riscului de incidență a fracturilor % (ÎÎ)
Orice fractură clinică (1)	8,6	13,9	5,3 (2,3, 8,3)	35 (16, 50)**
Fractură vertebrală clinică (2)	1,7	3,8	2,1 (0,5, 3,7)	46 (8, 68)**
Fractură non-vertebrală (1)	7,6	10,7	3,1 (0,3, 5,9)	27 (2, 45)*
*Valoare p <0,05, **valoare p <0,01				
(1) Excluzând fracturile degetelor de la mâini și de la picioare și cele faciale				
(2) Incluzând fracturile vertebrale toracice clinice și lombare clinice				

Studiul nu a fost conceput pentru a măsura diferențe semnificative în ceea ce privește fractura de șold, dar s-a observat o tendință de reducere a apariției de noi fracturi de șold.

Mortalitatea de orice cauză a fost de 10% (101 pacienți) în cadrul grupului de tratament cu acid zoledronic comparativ cu 13% (141 pacienți) în cadrul grupului la care s-a administrat placebo. Aceasta corespunde unei scăderi cu 28% a riscului mortalității de orice cauză (p= 0,01).

Incidența cazurilor de întârziere a vindecării fracturii de șold a fost comparabilă între grupul de tratament cu acid zoledronic (34 [3,2%]) și grupul la care s-a administrat placebo (29 [2,7%]).

Efectul asupra densității minerale osoase (DMO)

În studiul HORIZON-RFT tratamentul cu acid zoledronic a crescut semnificativ DMO la nivelul întregului șold și colului femural, față de administrarea de placebo, la toate momentele de determinare. Tratamentul cu acid zoledronic a determinat o creștere a DMO cu 5,4% la nivelul întregului șold și cu 4,3% la nivelul colului femural, pe durata a 24 luni, comparativ cu placebo.

Eficacitatea clinică la bărbați

În studiul HORIZON-RFT 508 bărbați au fost randomizați în studiu și unui număr de 185 pacienți li s-a determinat DMO la 24 luni. La 24 luni s-a observat o creștere similară semnificativă cu 3,6% a DMO la nivelul întregului șold la pacienții tratați cu acid zoledronic, comparativ cu efectele observate la femeile aflate în post-menopauză, în studiul HORIZON-PFT. Studiul nu a fost ponderat pentru a arăta o reducere a fracturilor clinice la bărbați; incidența fracturilor clinice a fost de 7,5% la bărbații tratați cu acid zoledronic față de 8,7% pentru grupul la care s-a administrat placebo.

Într-un alt studiu efectuat la bărbați (studiul CZOL446M2308), perfuzia anuală cu acid zoledronic nu a prezentat rezultate inferioare față de administrarea săptămânală de alendronat, în ceea ce privește modificarea procentuală a DMO la nivelul coloanei vertebrale lombare după 24 luni față de valoarea inițială.

Eficacitatea clinică în osteoporoza asociată terapiei cronice, sistemice, cu corticosteroizi

Eficacitatea și siguranța acidului zoledronic în tratamentul și prevenirea osteoporozei asociate terapiei sistemice pe termen lung cu corticosteroizi au fost evaluate în cadrul unui studiu randomizat, multicentric, dublu-orb, stratificat, controlat activ, la 833 bărbați și femei cu vârste cuprinse între 18 și 85 ani (vârsta medie pentru bărbați 56,4 ani; pentru femei, 53,5 ani) tratați cu > 7,5 mg pe zi prednison oral (sau echivalent). Pacienții au fost clasificați în funcție de durata utilizării de corticosteroizi anterior randomizării (≤ 3 luni față de > 3 luni). Durata studiului a fost de un an. Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra fie acid zoledronic 5 mg în perfuzie unică, fie o doză de risedronat 5 mg utilizată oral, zilnic, timp de un an. Toți participanții au fost tratați cu 1000 mg calciu elementar plus 400 până la 1000 UI supliment de vitamina D pe zi. Eficacitatea a fost demonstrată dacă s-a evidențiat non-inferioritate față de risedronat, secvențial în raport cu modificarea procentuală a DMO la nivelul coloanei vertebrale lombare după 12 luni față de valoarea inițială la subgrupurile de tratament, respectiv, de prevenție. Majoritatea pacienților au continuat să utilizeze corticosteroizi pe durata de un an a studiului.

Efectul asupra densității minerale osoase (DMO)

Creșterile DMO au fost semnificativ mai mari în grupul tratat cu acid zoledronic, la nivelul zonei lombare a coloanei vertebrale și a colului femural după 12 luni, în comparație cu grupul tratat cu risedronat (p total <0,03). La subgrupul de pacienți care utilizau corticosteroizi mai mult de 3 luni anterior randomizării, acidul zoledronic a crescut DMO la nivelul coloanei vertebrale lombare cu 4,06%, față de 2,71% în cazul risedronatului (diferență medie: 1,36% ; $p < 0,001$). La subgrupul de pacienți tratați cu corticosteroizi timp de 3 luni sau mai puțin anterior randomizării, acidul zoledronic a crescut DMO la nivelul coloanei vertebrale lombare cu 2,60%, față de 0,64% în cazul risedronatului (diferență medie: 1,96% ; $p < 0,001$). Studiul nu a fost ponderat pentru a arăta o reducere a fracturilor clinice, comparativ cu utilizarea de risedronat. Incidența fracturilor a fost de 8 pentru pacienții tratați cu acid zoledronic, față de 7 pentru pacienții tratați cu risedronat ($p = 0,8055$).

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 plasmatice a fosfatazei alcaline a fost de 2,6-3,0 ori mai mare decât valoarea superioară a intervalului de referință al valorilor normale, specific vârstei), confirmată radiografic.

Eficacitatea unei perfuzii cu acid zoledronic 5 mg, 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 concentrației plasmatice a fosfatazei alcaline (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 acid 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 pacienţi care au prezentat răspuns terapeutic la 6 luni după tratamentul cu acid zoledronic şi ulterior au prezentat recurenţa 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 iniţial până la repetarea tratamentului. Cinci din 6 pacienţi au prezentat valori ale FAP cuprinse în intervalul valorilor normale în luna 6 (Ultima observaţie raportată, UOR).

După 6 luni de la tratamentul cu doza de acid zoledronic 5 mg s-a evaluat histologia osoasă la 7 pacienţi cu boala Paget. Rezultatele biopsiei osoase au demonstrat o calitate osoasă normală, fără urme de deteriorare determinată de remodelarea osoasă şi defecte de mineralizare. Aceste rezultate au fost în concordanţă cu marker-ul biochimic care dovedeşte normalizarea turnover-ului osos.

Agenţia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligaţia de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu medicamentul de referinţă care conţine acid zoledronic la toate subgrupele de copii şi adolescenţi în boala Paget a oaselor, la femei aflate în post-menopauză cu osteoporoză cu un risc crescut de fracturi, la bărbaţi cu osteoporoză cu risc crescut de fracturi şi prevenirea fracturilor clinice după fractura şoldului la bărbaţi şi femei (vezi pct. 4.2 pentru informaţii privind utilizarea la copii şi adolescenţi).

5.2 Proprietăţi farmacocinetice

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

Distribuţie

După iniţierea perfuziei cu acid zoledronic, concentraţiile plasmatice ale substanţei active cresc rapid, atingând concentraţia plasmatică maximă la sfârşitul perioadei de perfuzare, urmând o scădere rapidă până la < 10% din valoarea concentraţiei plasmatice maxime după 4 ore şi < 1% din valoarea concentraţiei plasmatice maxime după 24 ore, cu o perioadă ulterioară prelungită de concentraţii foarte mici, care nu depăşesc 0,1% din valoarea concentraţiilor plasmatice maxime.

Acidul zoledronic administrat intravenos se elimină printr-un proces trifazic: o eliminare rapidă bifazică din circulaţia sistemică, cu timpi de înjumătăţire plasmatică $t_{1/2\alpha}$ de 0,24 ore şi $t_{1/2\beta}$ de 1,87 ore, urmată de o fază de eliminare lungă, cu un timp de înjumătăţire plasmatică prin eliminare $t_{1/2\gamma}$ de 146 ore. După administrarea de doze repetate, la interval de 28 zile, nu s-a înregistrat o acumulare a substanţei active în plasmă. Fazele iniţiale de distribuţie (α şi β , cu valorile $t_{1/2}$ de mai sus) reprezintă probabil captarea rapidă în oase şi excreţia pe cale renală.

Eliminare

Acidul zoledronic nu este metabolizat şi se excretă nemodificat pe cale urinară. În timpul primelor 24 ore, $39 \pm 16\%$ din doza administrată se regăseşte în urină, în timp ce cantitatea rămasă este în principal legată la nivelul ţesutului osos. Această captură în oase este comună tuturor bifosfonaţilor şi se presupune că este o consecinţă a analogiei structurale cu pirofosfonaţii. Similar altor bifosfonaţi, timpul de retenţie a acidului zoledronic în oase este foarte lung. De la nivelul ţesutului osos, această cantitate este eliberată foarte lent înapoi în circulaţia sistemică şi este eliminată pe cale urinară. Clearance-ul total corporal este de $5,04 \pm 2,5$ l/oră, este independent de doză şi nu este influenţat de sex, vârstă, rasă sau greutate corporală. Variaţia inter şi intraindividuală a clearance-ului plasmatic al acidului zoledronic a fost de 36%, respectiv de 34%. Creşterea duratei perfuziei de la 5 la 15 minute determină o scădere cu 30% a concentraţiei acidului zoledronic la sfârşitul perfuziei, dar nu are efect asupra ariei de sub curba concentraţiei plasmatice în funcţie de timp.

Relaţii farmacocinetice/farmacodinamice

Nu au fost efectuate studii privind interacţiunile acidului zoledronic cu alte medicamente. Deoarece la om acidul zoledronic nu este metabolizat şi s-a demonstrat că substanţa nu prezintă efect sau are capacitate redusă ca inhibitor care acţionează direct şi/sau ireversibil, dependent de metabolism,

asupra enzimelor citocromului P450, este puțin probabil ca acidul zoledronic să reducă clearance-ul metabolic al substanțelor metabolizate prin intermediul sistemelor enzimactice 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 determinate de deplasarea medicamentelor care se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice.

Grupe speciale de pacienți (vezi pct. 4.2)

Insuficiența renală

Clearance-ul renal al acidului zoledronic a fost corelat cu clearance-ului creatininei, clearance-ul renal reprezentând $75 \pm 33\%$ din clearance-ul creatininei, cu o medie de 84 ± 29 ml/min (între 22 și 143 ml/min) la 64 pacienți incluși în studii. Creșterea mică a $ASC_{(0-24ore)}$, de la aproximativ 30% la 40% observată în cazul insuficienței renale ușoare până la moderate, comparativ cu un pacient cu funcție renală normală și lipsa acumulării medicamentului la administrarea de doze repetate independent de starea funcției renale, sugerează că nu este necesară ajustarea dozelor de acid zoledronic în insuficiența renală ușoară ($Cl_{cr} = 50-80$ ml/min) și moderată până la un clearance al creatininei de 35 ml/min. Este contraindicată administrarea acid zoledronic la pacienți cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 35 ml/min) din cauza riscului crescut de apariție a insuficienței renale la acest grup de pacienți.

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. La câini, în studiile cu doză unică cu administrare perfuzabilă, doza de 1,0 mg/kg (de 6 ori expunerea terapeutică umană recomandată, pe baza ASC), administrată într-un interval mai mare 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 durată de 15 minute, la interval 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 durată de 15 minute a câte 0,25 mg/kg, administrate la interval 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: dozele de 0,2 și 0,02 mg/kg administrate zilnic au fost bine tolerate la șobolan și câine timp de 4 săptămâni, respectiv numai dozele de 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 la nivelul metafizelor oaselor lungi la animalele aflate în perioada de 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, din cauza 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 FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol
Citrat de sodiu
Apă pentru preparate injectabile

Acest medicament conține sodiu, mai puțin de 1 mmol (23 mg) per flacon de 100 ml, adică practic „nu conține sodiu”.

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie să intre în contact cu nicio soluție care conține calciu. Acest medicament nu trebuie amestecat sau administrat intravenos cu niciun alt medicament.

6.3 Perioada de valabilitate

18 luni

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată pentru 24 ore, la temperaturi de 2-8°C și 25°C.

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

6.4 Precauții speciale pentru 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

Flacon din plastic (polimer cicloolefinic), închis cu un dop din cauciuc clorobutilic și un capac din aluminiu, acoperit cu o capsă detașabilă din plastic de culoare violet.

Fiecare flacon conține 100 ml soluție.

Acid zoledronic Teva Generics este disponibil în cutii cu 1, 5 sau 10 flacoane. Mărimile de ambalaj cu 5 și 10 flacoane sunt disponibile numai în ambalaje multiple.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Pentru o singură administrare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale. Soluția trebuie utilizată numai dacă este limpede, fără particule și incoloră.

Dacă se păstrează la frigider, înainte de administrare, se așteaptă ca soluția să revină la temperatura camerei. În timpul preparării perfuziei trebuie utilizate tehnici aseptice.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Olanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/912/001
EU/1/14/912/002
EU/1/14/912/003

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

01/04/2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Acid zoledronic Teva Generics 5 mg soluție perfuzabilă în pungi

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

O pungă conține acid zoledronic 5 mg (sub formă de monohidrat).

Fiecare ml de soluție conține acid zoledronic 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 osteoporozei

- la femei aflate în post-menopauză
- la bărbați adulți

cu risc crescut de fracturi inclusiv cazurile cu fractură recentă de șold determinată de un traumatism minor.

Tratamentul osteoporozei asociat cu terapia sistemică pe termen lung cu corticosteroizi

- la femei aflate în post-menopauză
- la bărbați adulți

care prezintă un risc crescut de fracturi.

Tratamentul bolii Paget osoase la adulți.

4.3 Doze și mod de administrare

Doze

Pacienții trebuie hidratați adecvat înainte de administrarea acidului zoledronic. Acest lucru este important în special la pacienții vârstnici și la cei care urmează o terapie cu diuretice.

Se recomandă asocierea administrării acidului zoledronic cu aport adecvat de calciu și vitamina D.

Osteoporoză

Pentru tratamentul osteoporozei post-menopauză, al osteoporozei la bărbați și tratamentul osteoporozei asociate cu terapia sistemică pe termen lung cu corticosteroizi, doza recomandată este o singură perfuzie intravenoasă de 5 mg acid zoledronic, administrată o dată pe an.

Nu a fost stabilită durata optimă a tratamentului cu bifosfonați pentru osteoporoză. Necesitatea continuării tratamentului trebuie reevaluată periodic, în funcție de beneficiile și riscurile potențiale ale administrării acid zoledronic, pentru fiecare caz în parte, în special după 5 sau mai mulți ani de utilizare.

La pacienții care au prezentat recent o fractură de șold determinată de un traumatism minor, se recomandă să se administreze perfuzia cu acid zoledronic la interval de cel puțin două săptămâni după remediarea fracturii de șold (vezi pct. 5.1). La pacienții care au prezentat recent o fractură de șold determinată de un traumatism minor, se recomandă ca înainte de prima perfuzie cu acid zoledronic să se administreze o doză de încărcare de vitamina D de 50000 până la 125000 UI, pe cale orală sau intramusculară.

Boala Paget

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 a 5 mg acid zoledronic. 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 elemental, timp de cel puțin 10 zile după administrarea acidului zoledronic (vezi pct. 4.4).

Repetarea tratamentului pentru boala Paget: ca urmare a efectuării tratamentului inițial cu acid zoledronic în boala Paget, s-a observat o perioadă de remisiune prelungită în cazul pacienților care au 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 privind repetarea tratamentului în boala Paget (vezi pct. 5.1).

Grupe speciale de pacienți

Pacienți cu insuficiență renală

Acidul zoledronic este contraindicat la pacienții cu clearance-ul creatininei < 35 ml/min (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Nu este necesară ajustarea dozei în cazul pacienților cu clearance-ul creatininei $\geq$ 35 ml/min.

Pacienți cu insuficiență hepatică

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

Persoane vârstnice ($\geq$ 65 ani)

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

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea acidului zoledronic la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Administrare intravenoasă.

Acid zoledronic (acid zoledronic 5 mg în 100 ml soluție perfuzabilă pentru utilizare imediată) se administrează prin intermediul unei linii de perfuzare separate, prevăzută cu supapă, 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, vezi pct. 6.6.

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

Este contraindicată administrarea de acid zoledronic la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 35 ml/min) din cauza riscului crescut de apariție a insuficienței renale la această grupă de pacienți.

S-a observat insuficiență renală ca urmare a administrării de acid zoledronic (vezi pct. 4.8), mai ales 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 deshidratare 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 rar la pacienții cu afecțiune renală preexistentă sau cu oricare dintre factorii de risc descriși mai sus.

Trebuie luate următoarele precauții pentru a reduce la minimum riscul apariției reacțiilor adverse renale:

- Clearance-ul creatininei trebuie să fie calculat pe baza masei corporale reale, utilizând formula Cockcroft-Gault, înainte de administrarea fiecărei doze de acid zoledronic
- Creșterea temporară a concentrației plasmatice de creatinină poate fi mai pronunțată la pacienții cu insuficiență renală preexistentă.
- Monitorizarea creatininemiei trebuie avută în vedere la pacienții cu risc.
- Acid zoledronic trebuie utilizat cu precauție când este administrat concomitent cu alte medicamente care ar putea afecta funcția renală (vezi pct. 4.5)
- Pacienții, mai ales cei vârstnici și cei cărora li se administrează terapie cu diuretice, trebuie hidratați în mod adecvat înainte de administrarea de acid zoledronic.
- O doză unică 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. Din cauza 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 cu acid zoledronic (vezi pct. 4.8).

Se recomandă asocierea administrării de acid 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 10 zile după administrarea acid zoledronic (vezi pct. 4.2).

Pacienții trebuie informați asupra simptomelor 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 severe care, ocazional, au dus la incapacitate de muncă (vezi pct. 4.8).

Osteonecroză de maxilar (ONM)

Osteonecroza mandibulară a fost raportată la pacienții tratați cu acid zoledronic. Multe dintre cazurile raportate au fost asociate cu proceduri stomatologice, cum sunt extracțiile dentare. Trebuie avută în vedere o examinare dentară adecvată, la o instituție de stomatologie preventivă, înainte de inițierea tratamentului cu bifosfonați la pacienții cu factori de risc concomitenți (de exemplu: neoplasm, chimioterapie, medicamente anti-angiogenice, utilizare de corticosteroizi, igienă orală necorespunzătoare). În timpul tratamentului, dacă este posibil, acești pacienți trebuie să evite procedurile stomatologice invazive. 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. Decizia clinică a medicului curant trebuie să direcționeze planul de tratament al fiecărui pacient, pe baza evaluării individuale a raportului beneficiu/risc.

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.

Generalități

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

Incidența simptomelor ulterioare administrării dozei, care au apărut în primele trei zile după administrarea de acid zoledronic, poate fi redusă prin administrarea de paracetamol sau ibuprofen la scurt timp după utilizarea de acid zoledronic.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) la 100 ml, adică practic “nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu au fost efectuat studii privind interacțiunile cu alte medicamente. Acidul zoledronic nu este metabolizat sistemic și nu influențează, *in vitro*, enzimele citocromului P 450 uman (vezi pct. 5.2). Acidul zoledronic nu este legat în proporție mare de proteinele plasmatice (legare de aproximativ 43-55%), astfel încât este puțin probabil să apară interacțiuni determinate de deplasarea medicamentelor care se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice.

Acidul zoledronic este eliminat prin excreție renală. Se recomandă prudență la administrarea concomitentă de acid zoledronic 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 și care sunt excretate în principal pe cale renală.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Acidul zoledronic este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3). Nu există date adecvate privind utilizarea acidului zoledronic la femeile gravide. Studiile efectuate cu acid zoledronic la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere, inclusiv malformații congenitale (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om nu este cunoscut.

Alăptarea

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

Femei aflate la vârsta fertilă

Acidul zoledronic nu este recomandat femeilor aflate la vârsta fertilă.

Fertilitatea

Acidul zoledronic a fost evaluat la șobolani pentru posibile reacții adverse asupra potențialului fertil la genitori și prima generație filială F1. Evaluarea a avut ca rezultat efecte farmacologice intense, considerate a fi relaționate cu inhibarea de către medicament a mobilizării calciului de la nivel osos, determinând hipocalcemie peripartum, un efect de clasă al bifosfonaților, distocie și încheierea prematură a studiului. Astfel, aceste rezultate au împiedicat stabilirea unui efect definitiv al acidului zoledronic asupra fertilității la om.

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

Acid zoledronic nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Reacțiile adverse, cum sunt amețelile, pot afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, deși nu s-au efectuat studii privind acest efect în cazul administrării de acid zoledronic.

4.9 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Procentele totale de pacienți care au prezentat reacții adverse au fost 44,7%, 16,7% și 10,2% după prima, a doua, 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%). Incidența acestor reacții adverse a scăzut marcat în cazul administrărilor ulterioare, anuale, de acid zoledronic. Majoritatea acestor reacții adverse apar în primele trei zile după administrarea de acid zoledronic. Majoritatea acestor reacții adverse au fost ușoare până la moderate și au dispărut în trei zile de la instalarea lor. Procentele de pacienți care au prezentat reacții adverse au fost mai mici într-un studiu de dimensiuni mai reduse (19,5%, 10,4%, 10,7% după prima, a doua, respectiv, a treia perfuzie), atunci când s-au aplicat măsuri profilactice împotriva reacțiilor adverse.

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) la pacienții cărora li s-a administrat acid zoledronic și de 1,9% (75 din 3852) la pacienții cărora li s-a administrat placebo. Procentul evenimentelor adverse grave de fibrilație atrială a fost mai mare la pacienții cărora li s-a administrat acid zoledronic (1,3%) (51 din 3862), comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo (0,6%) (22 din 3852). Nu se cunoaște mecanismul responsabil de creșterea incidenței fibrilației atriale. În studiile efectuate pentru indicația de osteoporoză (PFT, HORIZON – Recurrent Fracture Trial [RFT]) incidențele cumulate ale fibrilației atriale au fost comparabile între grupul de tratament cu acid zoledronic (2,6%) și grupul la care s-a administrat placebo (2,1%). Pentru evenimentele adverse grave de fibrilație atrială,

incidențele cumulate au fost de 1,3% pentru grupul de tratament cu acid zoledronic și de 0,8% pentru grupul la care s-a administrat placebo.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse la medicament prezentate în Tabelul 1 sunt enumerate conform clasificării MedDRA pe aparate, organe și sisteme. Frecvențele sunt definite 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). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1

<i>Infecții și infestări</i>	<i>Mai puțin frecvente</i>	Gripă, rinofaringită
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>	<i>Mai puțin frecvente</i>	Anemie
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	<i>Cu frecvență necunoscută**</i>	Reacții de hipersensibilitate incluzând cazuri rare de bronhoconstricție, urticarie și angioedem, precum și cazuri foarte rare de șoc/reacție anafilactică
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	<i>Frecvente Mai puțin frecvente</i>	Hipocalcemie* Anorexie, apetit alimentar redus
<i>Tulburări psihice</i>	<i>Mai puțin frecvente</i>	Insomnie
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	<i>Frecvente Mai puțin frecvente</i>	Cefalee, amețeli Letargie, parestezie, somnolență, tremor, sincopă, disgeuzie
<i>Tulburări oculare</i>	<i>Frecvente Mai puțin frecvente Rare Cu frecvență necunoscută**</i>	Hiperemie oculară Conjunctivită, dureri oculare Uveită, episclerită, irită Sclerită și inflamare la nivelul orbitelor
<i>Tulburări acustice și vestibulare</i>	<i>Mai puțin frecvente</i>	Vertij
<i>Tulburări cardiace</i>	<i>Frecvente Mai puțin frecvente</i>	Fibrilație atrială Palpitații
<i>Tulburări vasculare</i>	<i>Mai puțin frecvente Cu frecvență necunoscută**</i>	Hipertensiune arterială, hiperemie facială Hipotensiune arterială (unii pacienți au prezentat factori de risc preexistenți)
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>	<i>Mai puțin frecvente</i>	Tuse, dispnee

Tulburări gastro-intestinale	<i>Frecvente</i> <i>Mai puțin frecvente</i>	Greață, vărsături, diaree Dispepsie, dureri în etajul abdominal superior, dureri abdominale, boală de reflux gastroesofagian, constipație, xerostomie, esofagită, dureri dentare, gastrită [#]
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	<i>Mai puțin frecvente</i>	Erupții cutanate tranzitorii, hiperhidroză, prurit, eritem
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	<i>Frecvente</i> <i>Mai puțin frecvente</i> <i>Rare</i> <i>Cu frecvență necunoscută**</i>	Mialgie, artralgie, dureri osoase, dureri la nivelul spatelui, dureri ale extremităților Durere nucală, rigiditate musculo-scheletică, tumefiere a articulațiilor, spasme musculare, dureri la nivelul umerilor, durere musculo-scheletică, rigiditate articulară, artrită, slăbiciune musculară Fracturi subtrohanteriene și fracturi de diafiză femurală atipice† (reacții adverse specifice clasei bifosfonaților) Osteonecroză de maxilar (vezi pct. 4.4 și 4.8. Efecte de clasă)
Tulburări renale și ale căilor urinare	<i>Mai puțin frecvente</i> <i>Cu frecvență necunoscută**</i>	Creștere a creatininemiei, polakiurie, proteinurie 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 cu alți factori de risc, precum vârstă 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)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	<i>Foarte frecvente</i> <i>Frecvente</i> <i>Mai puțin frecvente</i> <i>Cu frecvență necunoscută**</i>	Febră Simptome asemănătoare gripei, frisoane, oboseală, astenie, durere, stare generală de rău, reacție la locul perfuzării Edem periferic, sete, reacție de fază acută, durere toracică de etiologie non-cardiacă Deshidratare secundară simptomelor apărute după administrarea dozei, cum sunt febră, vărsături sau diaree
Investigații diagnostice	<i>Frecvente</i> <i>Mai puțin frecvente</i>	Creșterea valorii concentrației plasmatică a proteinei C reactive Reducere a calcemiei

[#] Observate la pacienții cărora li se administrează concomitent corticosteroizi.

^{*} Frecvente numai în boala Paget.

** Bazate pe raportări după punerea pe piață. Frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile.
† Identificate în timpul experienței de după punerea pe piață.

Descriere a reacțiilor adverse selectate

Efecte de clasă:

Insuficiență renală

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

În studiile clinice efectuate pentru indicația de osteoporoză, modificarea clearance-ului creatininei (măsurat anual înainte de administrare) și incidența insuficienței și disfuncției renale au fost comparabile pentru grupul de tratament cu acid zoledronic și grupul la care s-a administrat 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 studii clinice efectuate pentru indicația de osteoporoză, aproximativ 0,2% dintre pacienți au prezentat scăderi notabile ale concentrațiilor plasmatice ale calciului (mai puțin de 1,87 mmol/l) ca urmare a administrării acidului zoledronic. Nu au fost observate cazuri simptomatice de hipocalcemie.

În studiile efectuate pentru indicația de boală Paget, s-a observat hipocalcemie simptomatică la aproximativ 1% dintre pacienți, aceasta dispărând ulterior, la toți acești pacienți.

Pe baza determinărilor de laborator, s-au observat concentrații plasmatice 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 incluși în studiile efectuate pentru indicația de boală Paget. Frecvența apariției hipocalcemiei a fost mult mai mică după perfuziile ulterioare.

În studiul efectuat pentru indicația de osteoporoză post-menopauză, în studiul efectuat pentru indicația de prevenire a fracturilor clinice după fractura de șold precum și în studiile efectuate pentru indicația de boală Paget, tuturor pacienților li s-au administrat suplimente adecvate de vitamina D și calciu (vezi și pct. 4.2). În studiul efectuat pentru indicația de prevenire a fracturilor clinice ca urmare a 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 încărcare de vitamina D, înainte de administrarea de acid 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, tumefiere și/sau durere (0,7%).

Osteonecroză de maxilar

Cazuri de osteonecroză de maxilar superior și maxilar inferior (în principal la nivelul maxilarului superior) au fost raportate mai puțin frecvent, în special la pacienții cu neoplasm tratați cu bifosonați, inclusiv acid zoledronic. Mulți dintre acești pacienți au prezentat semne de infecție locală, inclusiv osteomielită și majoritatea raportărilor se referă la pacienții cu neoplasm, după extracții dentare sau alte tipuri de chirurgie dentară. Osteonecroza de maxilar implică mulți factori de risc bine documentați, inclusiv un diagnostic de neoplasm, tratamente concomitente (de exemplu: chimioterapie, medicamente anti-angiogenice, radioterapie, utilizare de corticosteroizi) și afecțiuni

patologice co-morbide (de exemplu: anemie, coagulopatii, infecții, afecțiuni dentare preexistente). Ca măsură de precauție se recomandă evitarea intervențiilor chirurgicale dentare, deoarece recuperarea poate fi prelungită (vezi pct. 4.4). Într-un studiu clinic mare care a inclus 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. Ambele cazuri s-au vindecat.

Fracturi femurale atipice

În timpul experienței de după punerea pe piață, au fost raportate următoarele reacții adverse (frecvență rară): fracturi atipice subtrohanteriene și de diafiză femurală (reacții adverse specifice clasei bifosfonaților).

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 supradozajul acut este limitată. Pacienții cărora li s-au administrat doze mai mari decât cele recomandate trebuie supravegheați cu atenție. În eventualitatea unui supradozaj care determină o hipocalcemie semnificativă clinic, corectarea acesteia poate fi realizată prin administrare 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 asupra osului. 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.

Principală 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-menopauză crescute, cu valoarea minimă pentru marker-ii de resorbție observată la 7 zile și pentru marker-ii de formare la 12 săptămâni. Ulterior, valorile markeriilor osoși s-au stabilizat în intervalul pre-menopauză. Nu a existat o reducere progresivă a marker-ilor turnover-ului osos în cazul administrării repetate anual.

Eficacitatea clinică în tratamentul osteoporozei post-menopauză (PFT)

Eficacitatea și siguranța utilizării dozei de acid zoledronic 5 mg o dată pe an, timp de 3 ani consecutiv, au fost demonstrate la femei aflate în post-menopauză (7736 femei cu vârste cuprinse între 65 și 89 ani), care prezentau: fie densitate minerală osoasă la nivelul colului femural (DMO) cu un scor $T \leq -1,5$ și cel puțin două fracturi vertebrale existente ușoare sau una moderată; fie DMO la

nivelul colului femural cu un scor $T \leq -2,5$ cu sau fără semne ale unei (unor) fracturi vertebrale existente. 85% dintre paciente nu au fost tratate anterior cu bifosfonați. Femeile care au fost evaluate pentru a se stabili incidența fracturilor vertebrale nu au utilizat tratament concomitent pentru osteoporoză, dar această terapie a fost permisă la femeile care au participat la evaluările fracturilor de șold și ale tuturor fracturilor clinice. Tratamentul concomitent pentru osteoporoză a inclus: calcitonină, raloxifen, tamoxifen, terapie de substituție hormonală, tibolonă, dar a exclus alți bifosfonați. La toate femeile s-au administrat 1000 până la 1500 mg calciu elementar și 400 până la 1200 UI vitamina D, ca suplimente, zilnic.

Efectul asupra fracturilor vertebrale morfometrice

Acidul zoledronic a scăzut semnificativ incidența uneia sau mai multor fracturi vertebrale noi în decurs de trei ani și după numai un an (vezi Tabelul 2).

Tabelul 2 Rezumatul parametrilor de eficacitate asupra fracturilor vertebrale după 12, 24 și 36 luni

Rezultat	Acid zoledronic (%)	Placebo (%)	Reducere absolută a incidenței fracturilor % (Î)	Reducere relativă a incidenței fracturilor % (Î)
Cel puțin o fractură vertebrală nouă (0–1 an)	1,5	3,7	2,2 (1,4, 3,1)	60 (43, 72)**
Cel puțin o fractură vertebrală nouă (0–2 ani)	2,2	7,7	5,5 (4,4, 6,6)	71 (62, 78)**
Cel puțin o fractură vertebrală nouă (0–3 ani)	3,3	10,9	7,6 (6,3, 9,0)	70 (62, 76)**
** p < 0.0001				

Pacienții cu vârsta de 75 ani și peste tratați cu acid zoledronic au prezentat o reducere de 60% a riscului de apariție a fracturilor vertebrale, față de pacienții la care s-a administrat cu placebo (p<0,0001).

Efectul asupra fracturilor de șold

Acidul zoledronic a demonstrat un efect constant în decurs de 3 ani, efect care a determinat reducerea cu 41% a riscului de apariție a fracturilor de șold (Î 95%, 17% până la 58%). Rata de producere a fracturilor de șold a fost de 1,44% la pacienții tratați cu acid zoledronic, față de 2,49% la pacienții la care s-a administrat placebo. Reducerea riscului a fost de 51% la pacienții care nu au fost tratați anterior cu bifosfonați și de 42% la pacienții cărora li s-a permis să utilizeze tratamentul concomitent pentru osteoporoză.

Efectul asupra tuturor fracturilor clinice

Toate fracturile clinice au fost verificate pe baza dovezilor radiografice și/sau clinice. Un rezumat al rezultatelor este prezentat în Tabelul 3.

Tabelul 3 Comparații între tratamente ale incidenței variabilelor principalelor fracturi clinice în decurs de 3 ani

Rezultat	Acid zoledronic (N=3875) frecvență de producere a evenimentului (%)	Placebo (N=3861) frecvență de producere a evenimentului (%)	Reducere absolută a frecvenței de producere a fracturilor % (Î)	Reducerea relativă a riscului de incidență a fracturilor % (Î)
Orice fractură clinică (1)	8,4	12,8	4,4 (3,0, 5,8)	33 (23, 42)**
Fractură vertebrală clinică	0,5	2,6	2,1 (1,5, 2,7)	77 (63, 86)**

(2)				
Fraktură non-vertebrală (1)	8,0	10,7	2,7 (1,4, 4,0)	25 (13, 36)*
*Valoare p <0,001, **Valoare p <0,0001				
(1) Excluzând fracturile degetelor de la mâini și de la picioare și cele faciale				
(2) Incluzând fracturile vertebrale toracice clinice și lombare clinice				

Efectul asupra densității minerale osoase (DMO)

Acidul zoledronic a crescut semnificativ valoarea DMO în zona lombară a coloanei vertebrale, în regiunea șoldului și în porțiunea distală a radiusului, în comparație cu administrarea de placebo, la toate momentele de determinare (după 6, 12, 24 și 36 luni). În decurs de 3 ani, tratamentul cu acid zoledronic a dus la o creștere cu 6,7% a DMO în zona lombară a coloanei vertebrale, cu 6,0% la nivelul șoldului total, cu 5,1% la nivelul colului femural și cu 3,2% la nivelul porțiunii distale a radiusului, în comparație cu placebo.

Histologie osoasă

Au fost obținute biopsii osoase din creasta iliacă la 1 an după administrarea celei de-a treia doze anuale, de la 152 pacienți cu osteoporoză aflate în post-menopauză cărora li s-au administrat acid zoledronic (N=82) sau placebo (N=70). Analiza histomorfometrică a indicat o reducere de 63% a turnover-ului osos. La pacienții tratați cu acid zoledronic, nu s-au detectat osteomalacie, fibroză a măduvei osoase sau apariția de defecte osoase. Marker-ul de tetraciclină a fost detectabil la toate cele 82 biopsii obținute de la pacienții tratați cu acid zoledronic, cu excepția uneia. Analiza tomografică microcomputerizată (μCT) a demonstrat un volum osos trabecular crescut și menținerea arhitecturii osoase trabeculare la pacienții tratați cu acid zoledronic, în comparație cu placebo.

Marker-ii turnover-ului osos

Fosfataza alcalină specifică osoasă (FASO), propeptida serică N-terminală a colagenului de tip I (P1NP) și beta-C-telopeptidele serice (b-CTX) au fost evaluate în subșeturi de 517 până la 1246 pacienți, la intervale periodice, pe durata întregului studiu. Tratamentul cu o doză anuală de 5 mg acid zoledronic a redus semnificativ FASO cu 30% față de valoarea inițială, după 12 luni, valoare care a fost menținută la 28% sub valoarea inițială, după 36 luni. Valoarea P1NP a fost redusă semnificativ cu 61% sub valoarea inițială, după 12 luni și a fost menținută la 52% sub valoarea inițială, după 36 luni. Valoarea b-CTX a fost redusă semnificativ cu 61% sub valoarea inițială, după 12 luni și a fost menținută la 55% sub valoarea inițială, după 36 luni. În toată această perioadă, marker-ii turnover-ului osos s-au încadrat în intervalul preclimacteric la sfârșitul fiecărui an. Administrarea repetată nu a condus la o reducere suplimentară a marker-ilor turnover-ului osos.

Efectul asupra înălțimii

În cadrul studiului de trei ani efectuat pentru indicația de osteoporoză, înălțimea în poziție verticală a fost măsurată anual cu ajutorul unui antropometru. Grupul tratat cu acid zoledronic a prezentat o scădere în înălțime mai mică cu aproximativ 2,5 mm, în comparație cu grupul la care s-a administrat placebo (Î 95%: 1,6 mm, 3,5 mm) [p<0,0001].

Zile de incapacitate

Acidul zoledronic a redus semnificativ numărul mediu de zile de activitate limitată și numărul de zile de repaus la pat din cauza durerilor dorsale, cu 17,9 zile, respectiv, cu 11,3 zile, în comparație cu placebo și a redus semnificativ numărul mediu de zile de activitate limitată și numărul de zile de repaus la pat din cauza fracturilor, cu 2,9 zile, respectiv, cu 0,5 zile, în comparație cu placebo (pentru toate p<0,01).

Eficacitatea clinică în tratamentul osteoporozei la pacienți cu risc crescut de fracturi după o fractură de șold recentă (RFT)

S-a evaluat incidența fracturilor clinice, incluzând fracturile vertebrale, non-vertebrale și de șold, la 2127 bărbați și femei cu vârste cuprinse între 50-95 ani (media de vârstă fiind 74,5 ani) cu fractură de șold recentă (în decurs de 90 zile) determinată de un traumatism minor, care au fost urmăritți pe o perioadă medie de 2 ani de administrare a medicamentului studiat. Aproximativ 42% dintre pacienți au avut un scor T al DMO la nivelul colului femural sub -2,5 și aproximativ 45% dintre pacienți au

avut un scor T al DMO la nivelul colului femural de peste -2,5. S-a administrat acid zoledronic o dată pe an, până când cel puțin 211 pacienți din populația de studiu a avut fracturi clinice confirmate. Concentrațiile vitaminei D nu au fost determinate în mod obișnuit, dar majorității pacienților i s-a administrat o doză de încărcare de vitamina D (50000 până la 125000 UI pe cale orală sau intramusculară) cu 2 săptămâni înainte de perfuzie. Tuturor participanților la studiu li s-au administrat doze zilnice suplimentare de 1000 până la 1500 mg calciu elementar, plus 800 până la 1200 UI vitamină D. Unui procent de nouăzeci și cinci la sută dintre pacienți i s-a administrat perfuzia la interval de două sau mai multe săptămâni de la remediarea fracturii de șold, iar mediana duratei până la administrarea perfuziei a fost de aproximativ șase săptămâni de la remediarea fracturii de șold. Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost incidența fracturilor clinice pe durata studiului.

Efectul asupra tuturor fracturilor clinice

Incidențele variabilelor principalelor fracturi clinice sunt prezentate în Tabelul 4.

Tabelul 4 Comparatii între tratamente ale incidenței variabilelor principalelor fracturi clinice

Rezultat	Acid zoledronic (N=1065) frecvență de producere a evenimentului (%)	Placebo (N=1062) frecvență de producere a evenimentului (%)	Reducere absolută a frecvenței de producere a fracturilor % (ÎÎ)	Reducerea relativă a riscului de incidență a fracturilor % (ÎÎ)
Orice fractură clinică (1)	8,6	13,9	5,3 (2,3, 8,3)	35 (16, 50)**
Fractură vertebrală clinică (2)	1,7	3,8	2,1 (0,5, 3,7)	46 (8, 68)**
Fractură non-vertebrală (1)	7,6	10,7	3,1 (0,3, 5,9)	27 (2, 45)*
*Valoare p <0,05, **valoare p <0,01				
(1) Excluzând fracturile degetelor de la mâini și de la picioare și cele faciale				
(2) Incluzând fracturile vertebrale toracice clinice și lombare clinice				

Studiul nu a fost conceput pentru a măsura diferențe semnificative în ceea ce privește fractura de șold, dar s-a observat o tendință de reducere a apariției de noi fracturi de șold.

Mortalitatea de orice cauză a fost de 10% (101 pacienți) în cadrul grupului de tratament cu acid zoledronic comparativ cu 13% (141 pacienți) în cadrul grupului la care s-a administrat placebo. Aceasta corespunde unei scăderi cu 28% a riscului mortalității de orice cauză (p= 0,01).

Incidența cazurilor de întârziere a vindecării fracturii de șold a fost comparabilă între grupul de tratament cu acid zoledronic (34 [3,2%]) și grupul la care s-a administrat placebo (29 [2,7%]).

Efectul asupra densității minerale osoase (DMO)

În studiul HORIZON-RFT tratamentul cu acid zoledronic a crescut semnificativ DMO la nivelul întregului șold și colului femural, față de administrarea de placebo, la toate momentele de determinare. Tratamentul cu acid zoledronic a determinat o creștere a DMO cu 5,4% la nivelul întregului șold și cu 4,3% la nivelul colului femural, pe durata a 24 luni, comparativ cu placebo.

Eficacitatea clinică la bărbați

În studiul HORIZON-RFT 508 bărbați au fost randomizați în studiu și unui număr de 185 pacienți li s-a determinat DMO la 24 luni. La 24 luni s-a observat o creștere similară semnificativă cu 3,6% a DMO la nivelul întregului șold la pacienții tratați cu acid zoledronic, comparativ cu efectele observate la femeile aflate în post-menopauză, în studiul HORIZON-PFT. Studiul nu a fost ponderat pentru a arăta o reducere a fracturilor clinice la bărbați; incidența fracturilor clinice a fost de 7,5% la bărbații tratați cu acid zoledronic față de 8,7% pentru grupul la care s-a administrat placebo.

Într-un alt studiu efectuat la bărbați (studiul CZOL446M2308), perfuzia anuală cu acid zoledronic nu a prezentat rezultate inferioare față de administrarea săptămânală de alendronat, în ceea ce privește modificarea procentuală a DMO la nivelul coloanei vertebrale lombare după 24 luni față de valoarea inițială.

Eficacitatea clinică în osteoporoza asociată terapiei cronice, sistemice, cu corticosteroizi

Eficacitatea și siguranța acidului zoledronic în tratamentul și prevenirea osteoporozei asociate terapiei sistemice pe termen lung cu corticosteroizi au fost evaluate în cadrul unui studiu randomizat, multicentric, dublu-orb, stratificat, controlat activ, la 833 bărbați și femei cu vârste cuprinse între 18 și 85 ani (vârsta medie pentru bărbați 56,4 ani; pentru femei, 53,5 ani) tratați cu > 7,5 mg pe zi prednison oral (sau echivalent). Pacienții au fost clasificați în funcție de durata utilizării de corticosteroizi anterior randomizării (≤ 3 luni față de > 3 luni). Durata studiului a fost de un an. Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra fie acid zoledronic 5 mg în perfuzie unică, fie o doză de risedronat 5 mg utilizată oral, zilnic, timp de un an. Toți participanții au fost tratați cu 1000 mg calciu elementar plus 400 până la 1000 UI supliment de vitamina D pe zi. Eficacitatea a fost demonstrată dacă s-a evidențiat non-inferioritate față de risedronat, secvențial în raport cu modificarea procentuală a DMO la nivelul coloanei vertebrale lombare după 12 luni față de valoarea inițială la subgrupurile de tratament, respectiv, de prevenție. Majoritatea pacienților au continuat să utilizeze corticosteroizi pe durata de un an a studiului.

Efectul asupra densității minerale osoase (DMO)

Creșterile DMO au fost semnificativ mai mari în grupul tratat cu acid zoledronic, la nivelul zonei lombare a coloanei vertebrale și a colului femural după 12 luni, în comparație cu grupul tratat cu risedronat (p total $<0,03$). La subgrupul de pacienți care utilizau corticosteroizi mai mult de 3 luni anterior randomizării, acidul zoledronic a crescut DMO la nivelul coloanei vertebrale lombare cu 4,06%, față de 2,71% în cazul risedronatului (diferență medie: 1,36% ; $p<0,001$). La subgrupul de pacienți tratați cu corticosteroizi timp de 3 luni sau mai puțin anterior randomizării, acidul zoledronic a crescut DMO la nivelul coloanei vertebrale lombare cu 2,60%, față de 0,64% în cazul risedronatului (diferență medie: 1,96% ; $p<0,001$). Studiul nu a fost ponderat pentru a arăta o reducere a fracturilor clinice, comparativ cu utilizarea de risedronat. Incidența fracturilor a fost de 8 pentru pacienții tratați cu acid zoledronic, față de 7 pentru pacienții tratați cu risedronat ($p=0,8055$).

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 al valorilor normale, specific vârstei), confirmată radiografic.

Eficacitatea unei perfuzii cu acid zoledronic 5 mg, 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 concentrației plasmatică a fosfatazei alcaline (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 acid 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 pacienţi care au prezentat răspuns terapeutic la 6 luni după tratamentul cu acid zoledronic şi ulterior au prezentat recurenţa 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 iniţial până la repetarea tratamentului. Cinci din 6 pacienţi au prezentat valori ale FAP cuprinse în intervalul valorilor normale în luna 6 (Ultima observaţie raportată, UOR).

După 6 luni de la tratamentul cu doză de acid zoledronic 5 mg s-a evaluat histologia osoasă la 7 pacienţi cu boala Paget. Rezultatele biopsiei osoase au demonstrat o calitate osoasă normală, fără urme de deteriorare determinată de remodelarea osoasă şi defecte de mineralizare. Aceste rezultate au fost în concordanţă cu marker-ul biochimic care dovedeşte normalizarea turnover-ului osos.

Agenţia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligaţia de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu medicamentul de referinţă care conţine acid zoledronic la toate subgrupele de copii şi adolescenţi în boala Paget a oaselor, la femei aflate în post-menopauză cu osteoporoză cu un risc crescut de fracturi, la bărbaţi cu osteoporoză cu risc crescut de fracturi şi prevenirea fracturilor clinice după fractura şoldului la bărbaţi şi femei (vezi pct. 4.2 pentru informaţii privind utilizarea la copii şi adolescenţi).

5.2 Proprietăţi farmacocinetice

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

Distribuţie

După iniţierea perfuziei cu acid zoledronic, concentraţiile plasmatice ale substanţei active cresc rapid, atingând concentraţia plasmatică maximă la sfârşitul perioadei de perfuzare, urmând o scădere rapidă până la < 10% din valoarea concentraţiei plasmatice maxime după 4 ore şi < 1% din valoarea concentraţiei plasmatice maxime după 24 ore, cu o perioadă ulterioară prelungită de concentraţii foarte mici, care nu depăşesc 0,1% din valoarea concentraţiilor plasmatice maxime.

Acidul zoledronic administrat intravenos se elimină printr-un proces trifazic: o eliminare rapidă bifazică din circulaţia sistemică, cu timpi de înjumătăţire plasmatică $t_{1/2\alpha}$ de 0,24 ore şi $t_{1/2\beta}$ de 1,87 ore, urmată de o fază de eliminare lungă, cu un timp de înjumătăţire plasmatică prin eliminare $t_{1/2\gamma}$ de 146 ore. După administrarea de doze repetate, la interval de 28 zile, nu s-a înregistrat o acumulare a substanţei active în plasmă. Fazele iniţiale de distribuţie (α şi β , cu valorile $t_{1/2}$ de mai sus) reprezintă probabil captarea rapidă în oase şi excreţia pe cale renală.

Eliminare

Acidul zoledronic nu este metabolizat şi se excretă nemodificat pe cale urinară. În timpul primelor 24 ore, $39 \pm 16\%$ din doza administrată se regăseşte în urină, în timp ce cantitatea rămasă este în principal legată la nivelul ţesutului osos. Această captură în oase este comună tuturor bifosfonaţilor şi se presupune că este o consecinţă a analogiei structurale cu pirofosfonaţii. Similar altor bifosfonaţi, timpul de retenţie a acidului zoledronic în oase este foarte lung. De la nivelul ţesutului osos, această cantitate este eliberată foarte lent înapoi în circulaţia sistemică şi este eliminată pe cale urinară. Clearance-ul total corporal este de $5,04 \pm 2,5$ l/oră, este independent de doză şi nu este influenţat de sex, vârstă, rasă sau greutate corporală. Variaţia inter şi intraindividuală a clearance-ului plasmatic al acidului zoledronic a fost de 36%, respectiv de 34%. Creşterea duratei perfuziei de la 5 la 15 minute determină o scădere cu 30% a concentraţiei acidului zoledronic la sfârşitul perfuziei, dar nu are efect asupra ariei de sub curba concentraţiei plasmatice în funcţie de timp.

Relaţii farmacocinetice/farmacodinamice

Nu au fost efectuate studii privind interacţiunile acidului zoledronic cu alte medicamente. Deoarece la om acidul zoledronic nu este metabolizat şi s-a demonstrat că substanţa nu prezintă efect sau are capacitate redusă ca inhibitor care acţionează direct şi/sau ireversibil, dependent de metabolism,

asupra enzimelor citocromului P450, este puțin probabil ca acidul zoledronic să reducă clearance-ul metabolic al substanțelor metabolizate prin intermediul sistemelor enzimaticale 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 determinate de deplasarea medicamentelor care se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice.

Grupe speciale de pacienți (vezi pct. 4.2)

Insuficiența renală

Clearance-ul renal al acidului zoledronic a fost corelat cu clearance-ului creatininei, clearance-ul renal reprezentând $75 \pm 33\%$ din clearance-ul creatininei, cu o medie de 84 ± 29 ml/min (între 22 și 143 ml/min) la 64 pacienți incluși în studii. Creșterea mică a $ASC_{(0-24ore)}$, de la aproximativ 30% la 40% observată în cazul insuficienței renale ușoare până la moderate, comparativ cu un pacient cu funcție renală normală și lipsa acumulării medicamentului la administrarea de doze repetate independent de starea funcției renale, sugerează că nu este necesară ajustarea dozelor de acid zoledronic în insuficiența renală ușoară ($Cl_{cr} = 50-80$ ml/min) și moderată până la un clearance al creatininei de 35 ml/min. Este contraindicată administrarea acid zoledronic la pacienți cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 35 ml/min) din cauza riscului crescut de apariție a insuficienței renale la acest grup de pacienți.

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. La câini, în studiile cu doză unică cu administrare perfuzabilă, doza de 1,0 mg/kg (de 6 ori expunerea terapeutică umană recomandată, pe baza ASC), administrată într-un interval mai mare 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 durată de 15 minute, la interval 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 durată de 15 minute a câte 0,25 mg/kg, administrate la interval 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: dozele de 0,2 și 0,02 mg/kg administrate zilnic au fost bine tolerate la șobolan și câine timp de 4 săptămâni, respectiv numai dozele de 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 la nivelul metafizelor oaselor lungi la animalele aflate în perioada de 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, din cauza 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 FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol
Citrat de sodiu
Apă pentru preparate injectabile

Acest medicament conține sodiu, mai puțin de 1 mmol (23 mg) per flacon de 100 ml, adică practic „nu conține sodiu”.

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie să intre în contact cu nicio soluție care conține calciu. Acest medicament nu trebuie amestecat sau administrat intravenos cu niciun alt medicament.

6.3 Perioada de valabilitate

18 luni

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată pentru 24 ore, la temperaturi de 2-8°C și 25°C.

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

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C. Pentru condițiile de păstrare a medicamentului după prima deschidere, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Pungă pluristratificată din copolimer poliolefinic/stiren-etilenă-butilenă (SEB), cu port de perfuzie din polipropilenă, închis cu dop din cauciuc și capac.

Fiecare pungă conține 100 ml soluție.

Acid zoledronic Teva Generics este disponibil în ambalaje multiple conținând 5 sau 10 pungi.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Pentru o singură administrare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale. Soluția trebuie utilizată numai dacă este limpede, fără particule și incoloră.

Dacă se păstrează la frigider, înainte de administrare, se așteaptă ca soluția să revină la temperatura camerei. În timpul preparării perfuziei trebuie utilizate tehnici aseptice.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Olanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/912/004
EU/1/14/912/005

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

01/04/2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>

Medicamentul nu mai este autorizat

ANEXA II

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

A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(ților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Olanda

TEVA Gyógyszergyár Zrt.
Táncsics Mihály út 82.,
Gödöllő 2100
Ungaria

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul Caracteristicilor Produsului, pct. 4.2).

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

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța

La momentul acordării autorizației de punere pe piață, nu este necesară depunerea de rapoarte periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament. Deținătorul autorizației de punere pe piață depune însă pentru acest medicament rapoarte periodice actualizate privind siguranța dacă medicamentul este inclus 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 publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și 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).

Dacă data pentru depunerea RPAS-ului coincide cu data pentru actualizarea PMR-ului, acestea trebuie depuse în același timp.

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să asigure că se actualizează programul educațional implementat pentru indicațiile autorizate de tratament al osteoporozei la femei aflate în post-menopauză și la bărbați cu risc crescut de fracturi, inclusiv cazurile cu fractură recentă de șold, determinată de un traumatism minor, și tratamentul osteoporozei asociate cu terapia sistemică, pe termen lung, cu corticosteroizi, la femeile aflate în post-menopauză și la bărbații care prezintă un risc crescut de fracturi. Materialul educațional conține următoarele:

- Informații pentru medic
- Pachet cu informații pentru pacient

Informațiile pentru medic trebuie să conțină următoarele elemente cheie:

- Rezumatul caracteristicilor produsului
- Broșură cu următoarele mesaje cheie:
 - Necesitatea calculării clearance-ului creatininei pe baza masei corporale reale, utilizând formula Cockcroft-Gault, înaintea fiecărei sesiuni de tratament cu Acid zoledronic Teva Generics
 - Contraindicație la pacienți cu clearance-ul creatininei < 35 ml/min
 - Contraindicație la femeile gravide și care alăptează, din cauza potențialului teratogen
 - Necesitatea de a sigura o hidratare adecvată a pacientului, mai ales la pacienții cu o vârstă avansată și la pacienții cărora li se administrează tratament cu diuretice
 - Necesitatea de a perfuza Acid zoledronic Teva Generics lent, în decurs de cel puțin 15 minute
 - Tratament cu administrare o dată pe an
 - Se recomandă asocierea administrării de acid zoledronic cu aport adecvat de calciu și vitamina D
 - Necesitatea efectuării exercițiilor fizice adecvate, renunțarea la fumat și regim alimentar sănătos
- Pachet cu informații pentru pacient

Pachetul cu informații pentru pacient trebuie distribuit și conține următoarele elemente cheie:

- Prospectul cu informații pentru utilizator
- Contraindicație la pacienți cu probleme renale severe
- Contraindicație la femeile gravide și care alăptează
- Necesitatea administrării de suplimente adecvate de calciu și vitamina D, efectuării exercițiilor fizice adecvate, renunțarea la fumat și regim alimentar sănătos
- Principalele semne și simptome ale evenimentelor adverse grave
- Când trebuie solicitată asistență medicală din partea personalului medical

Medicamentul nu mai este autorizat

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE (fără chenar albastru)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Acid zoledronic Teva Generics 5 mg soluție perfuzabilă în flacoane
acid zoledronic

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține acid zoledronic 5 mg (sub formă de monohidrat).
Fiecare ml de soluție conține acid zoledronic 0,05 mg (sub formă de monohidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

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

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție perfuzabilă

1 flacon a100 ml

Componentă a unui ambalaj multiplu, care nu poate fi comercializată separat.

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă

Pentru o singură administrare.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

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: 24 ore la 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 medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/912/001
EU/1/14/912/002
EU/1/14/912/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

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

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE PENTRU AMBALAJE MULTIPLE (cu chenar albastru)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Acid zoledronic Teva Generics 5 mg soluție perfuzabilă în flacoane
acid zoledronic

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține acid zoledronic 5 mg (sub formă de monohidrat).
Fiecare ml de soluție conține acid zoledronic 0,05 mg (sub formă de monohidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

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

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție perfuzabilă

ambalaj multiplu: 5 flacoane x 100 ml
ambalaj multiplu: 10 flacoane x 100 ml

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

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

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: 24 ore la 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 medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/912/001
EU/1/14/912/002
EU/1/14/912/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

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

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE (cu chenar albastru)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Acid zoledronic Teva Generics 5 mg soluție perfuzabilă în flacoane
acid zoledronic

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține acid zoledronic 5 mg (sub formă de monohidrat).
Fiecare ml de soluție conține acid zoledronic 0,05 mg (sub formă de monohidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

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

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție perfuzabilă
1 flacon a 100 ml.

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

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

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: 24 ore la 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 medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/912/001
EU/1/14/912/002
EU/1/14/912/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

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

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**ETICHETA FLACONULUI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Acid zoledronic Teva Generics 5 mg soluție perfuzabilă
acid zoledronic

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține acid zoledronic 5 mg (sub formă de monohidrat).
Fiecare ml de soluție conține acid zoledronic 0,05 mg (sub formă de monohidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți Manitol, citrat de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție perfuzabilă
100 ml

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

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

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:
După deschidere: 24 ore la 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 PIAȚĂ

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Olanda

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/912/001
EU/1/14/912/002
EU/1/14/912/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI PE AMBALAJUL PRIMAR

PUNGĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Acid zoledronic Teva Generics 5 mg soluție perfuzabilă
acid zoledronic

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare pungă conține acid zoledronic 5 mg (sub formă de monohidrat).
Fiecare ml de soluție conține acid zoledronic 0,05 mg (sub formă de monohidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

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

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție perfuzabilă
100 ml

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

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

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: 24 ore la 2°C - 8°C.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/912/004
EU/1/14/912/005

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

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

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL INTERMEDIAR

Învelișul exterior al pungii (fără chenar albastru)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Acid zoledronic Teva Generics 5 mg soluție perfuzabilă
acid zoledronic

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare pungă conține acid zoledronic 5 mg (sub formă de monohidrat).
Fiecare ml de soluție conține acid zoledronic 0,05 mg (sub formă de monohidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

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

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție perfuzabilă

1 pungă a 100 ml

Componentă a unui ambalaj multiplu, care nu poate fi comercializată separat.

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă

Pentru o singură administrare.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

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: 24 ore la 2°C - 8°C.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/912/004
EU/1/14/912/005

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

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

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI PE AMBALAJUL PRIMAR

CUTIE (cu chenar albastru)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Acid zoledronic Teva Generics 5 mg soluție perfuzabilă
acid zoledronic

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare pungă conține acid zoledronic 5 mg (sub formă de monohidrat).
Fiecare ml de soluție conține acid zoledronic 0,05 mg (sub formă de monohidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

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

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție perfuzabilă

ambalaj multiplu: 5 pungi x 100 ml
ambalaj multiplu: 10 pungi x 100 ml

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

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

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: 24 ore la 2°C - 8°C.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

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

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Olanda

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

EU/1/14/912/004
EU/1/14/912/005

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

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

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

B. PROSPECTUL

Medicamentul nu mai este autorizat

Prospect: Informații pentru utilizator

Acid zoledronic Teva Generics 5 mg soluție perfuzabilă în flacoane acid zoledronic

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

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

Ce găsiți în acest prospect

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

1. Ce este Acid zoledronic Teva Generics și pentru ce se utilizează

Acid zoledronic Teva Generics conține ca substanță activă acidul zoledronic. Acesta face parte dintr-un grup de medicamente denumite bifosfonați și este utilizat pentru tratamentul femeilor cu osteoporoză aflate în post-menopauză, al bărbaților adulți cu osteoporoză sau al osteoporozei cauzate de tratamentul cu steroizi și al bolii Paget osoase la adulți.

Osteoporoza

Osteoporoza este o boală care implică subțierea și slăbirea oaselor și este frecventă la femeile aflate la menopauză, dar poate apărea și la bărbați. La menopauză, ovarele femeii nu mai produc hormonul feminin estrogen, care ajută la menținerea sănătății oaselor. După menopauză, se produce o pierdere a țesutului osos, oasele devin mai slabe și se rup mai ușor. Osteoporoza se poate produce, de asemenea, la bărbați și femei din cauza utilizării pe termen lung a steroizilor care pot afecta rezistența oaselor. Numeroși pacienți cu osteoporoză nu prezintă simptome, dar, cu toate acestea, sunt expuși riscului de rupere a oaselor, deoarece osteoporoza le-a slăbit oasele. Concentrațiile plasmatice scăzute ale hormonilor sexuali, mai ales estrogeni proveniți din androgeni, joacă, de asemenea, un rol în pierderea gradată a țesutului osos observată la bărbați. Atât la femei cât și la bărbați, Acid zoledronic Teva Generics întărește oasele și, prin urmare, reduce probabilitatea de rupere a acestora. Acid zoledronic Teva Generics este utilizat, de asemenea, la pacienții care și-au fracturat de curând șoldul ca urmare a unui traumatism minor, cum ar fi o căzătură, și, de aceea, prezintă risc pentru fracturi ulterioare ale oaselor.

Boala Paget osoasă

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, apar dureri și oasele se pot rupe. Acid zoledronic Teva Generics acționează prin aducerea la normal a procesului de remodelare, asigurând formarea de material osos normal, refăcând astfel duritatea osului.

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

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

Nu trebuie să vi se administreze Acid zoledronic Teva Generics:

- 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 severe ale rinichilor.
- dacă sunteți gravidă.
- dacă alăptați.

Atenționări și precauții

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

- dacă urmați un tratament cu un alt medicament care conține bifosfonați, deoarece efectele combinate ale acestor medicamente administrate concomitent cu Acid zoledronic Teva Generics nu sunt cunoscute. Acestea includ de exemplu Zometa sau Aclasta (medicamente care conțin acid zoledronic și care sunt utilizate pentru a trata aceeași boală sau osteoporoza și alte afecțiuni benigne ale sistemului osos).
- 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.

Înainte de a urma tratamentul cu Acid zoledronic Teva Generics, spuneți medicului dumneavoastră dacă resimțiți (sau ați resimțit) o durere, o umflare sau o amorțeală la nivelul gingiilor sau maxilarului sau a ambelor, dacă aveți o senzație de greutate la nivelul maxilarului 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 Teva Generics.

Analize ale sângelui pentru supraveghere

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

Copii și adolescenți

Nu se recomandă administrarea Acid zoledronic Teva Generics la persoanele cu vârsta sub 18 ani. Nu s-a studiat utilizarea Acid zoledronic Teva Generics la copii și adolescenți.

Acid zoledronic Teva Generics 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 deosebit de 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 Teva Generics 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

Acid zoledronic Teva Generics nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Dacă vă simțiți amețit în timpul administrării Acid zoledronic Teva Generics, nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje până când nu vă simțiți mai bine.

Acid zoledronic Teva Generics conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) la 100 ml, adică practic “nu conține sodiu”.

3. Cum vi se administrează Acid zoledronic Teva Generics

Urmați cu atenție toate instrucțiunile pe care vi le dă medicul dumneavoastră sau asistenta medicală. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală dacă nu sunteți sigur.

Osteoporoză

Doza uzuală este de 5 mg, administrată o dată pe an de medicul dumneavoastră sau de asistentă, ca o singură perfuzie în venă. Perfuzia va dura cel puțin 15 minute.

În cazul în care v-ați fracturat recent șoldul, se recomandă ca Acid zoledronic Teva Generics să fie administrat la două sau mai multe săptămâni de la operația care vi s-a efectuat pentru remedierea fracturii de șold.

Este important să luați suplimente de calciu și vitamina D (de exemplu, comprimate) conform recomandărilor medicului dumneavoastră.

În cazul osteoporozei, Acid zoledronic Teva Generics acționează timp de un an. Medicul dumneavoastră vă va spune când să reveniți pentru administrarea dozei următoare.

Boală Paget

Doza uzuală este de 5 mg, administrată de medicul dumneavoastră sau de asistentă ca perfuzie inițială în venă. Perfuzia va dura cel puțin 15 minute. Este posibil ca efectul Acid zoledronic Teva Generics 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 Teva Generics. 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 Teva Generics împreună cu alimente și băuturi

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

Dacă nu vi s-a administrat o doză de Acid zoledronic Teva Generics

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

Înainte de a înceta tratamentul cu Acid zoledronic Teva Generics

Dacă vă gândiți să încetați tratamentul cu Acid zoledronic Teva Generics, 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 Teva Generics.

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.

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 Teva Generics. 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 Teva Generics.

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 Teva Generics pentru tratamentul osteoporozei post-menopauză. În prezent, nu este clar dacă Acid zoledronic Teva Generics cauzează aceste bătăi neregulate; cu toate acestea, trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă prezentați astfel de simptome după ce vi s-a administrat Acid zoledronic Teva Generics.

Pot apărea umflare și/sau durere la locul administrării perfuziei.

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

Reacții la nivelul pielii, cum este înroșire.

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

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

Durere la nivelul gurii, dinților și maxilarului, umflare sau ulceratii la nivelul gurii, amorțeală sau senzație de greutate la nivelul maxilarului sau slăbire a unui dinte. Acestea pot fi semne ale afectării oaselor de la nivelul maxilarului (osteonecroză). Spuneți imediat dentistului dumneavoastră dacă prezentați aceste simptome.

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 administrarea fiecărei doze de Acid zoledronic Teva Generics. Este important să beți cel puțin 2 pahare cu lichide (de exemplu, apă) cu câteva ore înainte de a vi se administra Acid zoledronic Teva Generics, conform recomandărilor profesionistului din domeniul sănătății.

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

De asemenea, Acid zoledronic Teva Generics 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, amețeli, 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 generală de rău.

La pacienții cu boală Paget au fost raportate simptome asociate valorii mici a calciului din sânge, cum sunt spasme musculare, sau amorțeli, 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, pierdere a poftei de mâncare, 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 înroșire, senzație de învârtire, tensiune arterială mare, înroșire a feței, tuse, senzație de lipsă de aer, indigestie, dureri abdominale, constipație, senzație de uscăciune la nivelul gurii, arsuri în capul pieptului, erupții trecătoare pe piele, transpirație excesivă, mâncărimi, înroșire a pielii, dureri la nivelul gâtului, rigiditate a mușchilor, oaselor și/sau articulațiilor, umflare la nivelul articulațiilor, spasme musculare, dureri la nivelul umerilor, dureri la nivelul mușchilor toracici și cutiei toracice, inflamare a articulațiilor, slăbiciune musculară, rezultate anormale ale testelor funcției rinichilor, urinare frecventă anormală, umflare a mâinilor, gleznelor sau picioarelor, senzație de sete, dureri de dinți, 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 pacienții cărora li se administrează tratament pe termen lung pentru osteoporoză. Contactați-l pe medicul dumneavoastră dacă prezentați durere, slăbiciune sau disconfort la nivelul coapsei, soldului sau la nivel inghinal deoarece acestea pot fi un prim semn al unei posibile fracturi la nivelul osului coapsei.

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

Reacții alergice severe, inclusiv amețeli și dificultate la respirație, umflare în principal a feței și gâtului, scădere a tensiunii arteriale, deshidratare secundară simptomelor apărute după administrarea dozei 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 Teva Generics

Medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală știu cum se păstrează adecvat Acid zoledronic Teva Generics.

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe flacon și pe cutie după “EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- Flaconul sigilat nu necesită condiții speciale de păstrare.
- După deschiderea flaconului, stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată pentru 24 ore la temperaturi de 2-8°C și 25°C. Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. 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 2-8°C. Așteptați ca soluția ținută la frigider să atingă temperatura camerei înainte de administrare.
- Nu utilizați acest medicament dacă observați modificări de culoare sau particule în soluție.

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

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Acid zoledronic Teva Generics

- Substanța activă este acidul zoledronic. Un flacon conține acid zoledronic 5 mg (sub formă de monohidrat). Fiecare ml de 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 Teva Generics și conținutul ambalajului

Acid zoledronic Teva Generics este o soluție perfuzabilă limpede și incoloră. Medicamentul este ambalat în flacoane din plastic transparent. Fiecare flacon conține 100 ml soluție perfuzabilă. Medicamentul este disponibil în cutii cu 1, 5 și 10 flacoane. Mărimile de ambalaj cu 5 și 10 flacoane sunt disponibile numai în ambalaje multiple, conținând 5 sau 10 ambalaje separate, fiecare cu câte un flacon.

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Olanda

Fabricanți

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Táncsics Mihály út 82
2100 Gödöllő
Ungaria

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Olanda

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V.
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium S.A.
Tél: +32 3 820 73 73

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt
Tel.: +36 1 288 64 00

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Malta

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

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228400

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech Eesti
filiaal
Tel: +372 661 0801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Österreich

ratiopharm Arzenimittel
Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97007-0

España

Teva Pharma S.L.U.
Tél: +34 91 387 32 80

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 476 75 50

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o
Tel: + 385 1 6274220

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +40 21 230 65 24

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Ísland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5726 7911

Italia

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

Latvija

Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628 500

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

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

Medicamentul nu mai este autorizat

INFORMAȚII PENTRU PERSONALUL MEDICAL

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Cum se prepară și se administrează Acid zoledronic Teva Generics în flacoane

- Acid zoledronic Teva Generics 5 mg este o soluție perfuzabilă în flacoane pentru utilizare imediată.

Pentru o singură administrare. Cantitatea de soluție neutilizată trebuie aruncată. Soluția trebuie utilizată numai dacă este limpede, fără particule și incoloră. Acid zoledronic Teva Generics nu trebuie amestecat sau administrat intravenos cu niciun alt medicament și trebuie administrat printr-o linie de perfuzare separată, prevăzută cu supapă, cu o viteză de perfuzare constantă. Timpul de perfuzare nu trebuie să fie mai scurt de 15 minute. Acid zoledronic Teva Generics nu trebuie să intre în contact cu nicio soluție care conține calciu. Dacă se păstrează la frigider, înainte de administrare, se așteaptă ca soluția să revină la temperatura camerei. În timpul preparării perfuziei trebuie utilizate tehnici aseptice. Perfuzia trebuie administrată conform practicilor medicale standard.

Cum se păstrează Acid zoledronic Teva Generics

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și flacon după EXP..
- Flaconul sigilat nu necesită condiții speciale de păstrare.
- După deschiderea flaconului, medicamentul trebuie utilizat imediat pentru a evita contaminarea microbiană. 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. Înainte de administrare, se așteaptă ca soluția să revină la temperatura camerei.

Prospect: Informații pentru utilizator

Acid zoledronic Teva Generics 5 mg soluție perfuzabilă în pungi acid zoledronic

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

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

Ce găsiți în acest prospect

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

1. Ce este Acid zoledronic Teva Generics și pentru ce se utilizează

Acid zoledronic Teva Generics conține ca substanță activă acidul zoledronic. Acesta face parte dintr-un grup de medicamente denumite bifosfonați și este utilizat pentru tratamentul femeilor cu osteoporoză aflate în post-menopauză, al bărbaților adulți cu osteoporoză sau al osteoporozei cauzate de tratamentul cu steroizi și al bolii Paget osoase la adulți.

Osteoporoza

Osteoporoza este o boală care implică subțierea și slăbirea oaselor și este frecventă la femeile aflate la menopauză, dar poate apărea și la bărbați. La menopauză, ovarele femeii nu mai produc hormonul feminin estrogen, care ajută la menținerea sănătății oaselor. După menopauză, se produce o pierdere a țesutului osos, oasele devin mai slabe și se rup mai ușor. Osteoporoza se poate produce, de asemenea, la bărbați și femei din cauza utilizării pe termen lung a steroizilor care pot afecta rezistența oaselor. Numeroși pacienți cu osteoporoză nu prezintă simptome, dar, cu toate acestea, sunt expuși riscului de rupere a oaselor, deoarece osteoporoza le-a slăbit oasele. Concentrațiile plasmatice scăzute ale hormonilor sexuali, mai ales estrogeni proveniți din androgeni, joacă, de asemenea, un rol în pierderea gradată a țesutului osos observată la bărbați. Atât la femei cât și la bărbați, Acid zoledronic Teva Generics întărește oasele și, prin urmare, reduce probabilitatea de rupere a acestora. Acid zoledronic Teva Generics este utilizat, de asemenea, la pacienții care și-au fracturat de curând șoldul ca urmare a unui traumatism minor, cum ar fi o căzătură, și, de aceea, prezintă risc pentru fracturi ulterioare ale oaselor.

Boala Paget osoasă

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, apar dureri și oasele se pot rupe. Acid zoledronic Teva Generics acționează prin aducerea la normal a procesului de remodelare, asigurând formarea de material osos normal, refăcând astfel duritatea osului.

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

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

Nu trebuie să vi se administreze Acid zoledronic Teva Generics:

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

Atenționări și precauții

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

- dacă urmați un tratament cu un alt medicament care conține bifosfonați, deoarece efectele combinate ale acestor medicamente administrate concomitent cu Acid zoledronic Teva Generics nu sunt cunoscute. Acestea includ de exemplu Zometa sau Aclasta (medicamente care conțin acid zoledronic și care sunt utilizate pentru a trata aceeași boală sau osteoporoza și alte afecțiuni benigne ale sistemului osos).
- 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.

Înainte de a urma tratamentul cu Acid zoledronic Teva Generics, spuneți medicului dumneavoastră dacă resimțiți (sau ați resimțit) o durere, o umflare sau o amorțeală la nivelul gingiilor sau maxilarului sau a ambelor, dacă aveți o senzație de greutate la nivelul maxilarului 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 Teva Generics.

Analize ale sângelui pentru supraveghere

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

Copii și adolescenți

Nu se recomandă administrarea Acid zoledronic Teva Generics la persoanele cu vârsta sub 18 ani. Nu s-a studiat utilizarea Acid zoledronic Teva Generics la copii și adolescenți.

Acid zoledronic Teva Generics 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 deosebit de 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 Teva Generics 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

Acid zoledronic Teva Generics nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Dacă vă simțiți amețit în timpul administrării Acid zoledronic Teva Generics, nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje până când nu vă simțiți mai bine.

Acid zoledronic Teva Generics conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) la 100 ml, adică practic “nu conține sodiu”.

3. Cum vi se administrează Acid zoledronic Teva Generics

Urmați cu atenție toate instrucțiunile pe care vi le dă medicul dumneavoastră sau asistenta medicală. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală dacă nu sunteți sigur.

Osteoporoză

Doza uzuală este de 5 mg, administrată o dată pe an de medicul dumneavoastră sau de asistentă, ca o singură perfuzie în venă. Perfuzia va dura cel puțin 15 minute.

În cazul în care v-ați fracturat recent șoldul, se recomandă ca Acid zoledronic Teva Generics să fie administrat la două sau mai multe săptămâni de la operația care vi s-a efectuat pentru remedierea fracturii de șold.

Este important să luați suplimente de calciu și vitamina D (de exemplu, comprimate) conform recomandărilor medicului dumneavoastră.

În cazul osteoporozei, Acid zoledronic Teva Generics acționează timp de un an. Medicul dumneavoastră vă va spune când să reveniți pentru administrarea dozei următoare.

Boală Paget

Doza uzuală este de 5 mg, administrată de medicul dumneavoastră sau de asistentă ca perfuzie inițială în venă. Perfuzia va dura cel puțin 15 minute. Este posibil ca efectul Acid zoledronic Teva Generics 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 Teva Generics. 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 Teva Generics împreună cu alimente și băuturi

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

Dacă nu vi s-a administrat o doză de Acid zoledronic Teva Generics

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

Înainte de a înceta tratamentul cu Acid zoledronic Teva Generics

Dacă vă gândiți să încetați tratamentul cu Acid zoledronic Teva Generics, 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 Teva Generics.

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.

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 Teva Generics. 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 Teva Generics.

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 Teva Generics pentru tratamentul osteoporozei post-menopauză. În prezent, nu este clar dacă Acid zoledronic Teva Generics cauzează aceste bătăi neregulate; cu toate acestea, trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă prezentați astfel de simptome după ce vi s-a administrat Acid zoledronic Teva Generics.

Pot apărea umflare și/sau durere la locul administrării perfuziei.

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

Reacții la nivelul pielii, cum este înroșire.

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

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

Durere la nivelul gurii, dinților și maxilarului, umflare sau ulceratii la nivelul gurii, amorțeală sau senzație de greutate la nivelul maxilarului sau slăbire a unui dinte. Acestea pot fi semne ale afectării oaselor de la nivelul maxilarului (osteonecroză). Spuneți imediat dentistului dumneavoastră dacă prezentați aceste simptome.

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 administrarea fiecărei doze de Acid zoledronic Teva Generics. Este important să beți cel puțin 2 pahare cu lichide (de exemplu, apă) cu câteva ore înainte de a vi se administra Acid zoledronic Teva Generics, conform recomandărilor profesionistului din domeniul sănătății.

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

De asemenea, Acid zoledronic Teva Generics 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, amețeli, 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 generală de rău.

La pacienții cu boală Paget au fost raportate simptome asociate valorii mici a calciului din sânge, cum sunt spasme musculare, sau amorțeli, 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, pierdere a poftei de mâncare, 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 înroșire, senzație de învârtire, tensiune arterială mare, înroșire a feței, tuse, senzație de lipsă de aer, indigestie, dureri abdominale, constipație, senzație de uscăciune la nivelul 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, umflare la nivelul articulațiilor, spasme musculare, dureri la nivelul umerilor, dureri la nivelul mușchilor toracici și cutiei toracice, inflamarea articulațiilor, slăbiciune musculară, rezultate anormale ale testelor funcției rinichilor, urinare frecventă anormală, umflarea mâinilor, gleznelor sau picioarelor, senzație de sete, dureri de dinți, 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 pacienții cărora li se administrează tratament pe termen lung pentru osteoporoză. Contactați-l pe medicul dumneavoastră dacă prezentați durere, slăbiciune sau disconfort la nivelul coapsei, soldului sau la nivel inghinal deoarece acestea pot fi un prim semn al unei posibile fracturi la nivelul osului coapsei.

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

Reacții alergice severe, inclusiv amețeli și dificultate la respirație, umflare în principal a feței și gâtului, scădere a tensiunii arteriale, deshidratare secundară simptomelor apărute după administrarea dozei 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 nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Acid zoledronic Teva Generics

Medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală știu cum se păstrează adecvat Acid zoledronic Teva Generics.

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe pungă și pe cutie după “EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- A se păstra la temperaturi sub 30°C.
- După deschiderea pungii, stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată pentru 24 ore la temperaturi de 2-8°C și 25°C. Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. 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 2-8°C. Așteptați ca soluția ținută la frigider să atingă temperatura camerei înainte de administrare.
- Nu utilizați acest medicament dacă observați modificări de culoare sau particule în soluție.

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

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Acid zoledronic Teva Generics

- Substanța activă este acidul zoledronic. O pungă conține acid zoledronic 5 mg (sub formă de monohidrat). Fiecare ml de 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 Teva Generics și conținutul ambalajului

Acid zoledronic Teva Generics este o soluție perfuzabilă limpede și incoloră. Medicamentul este ambalat în pungi din copolimer poliolefinic/stiren-etilenă-butilenă (SEB), acoperite cu folie. Fiecare pungă conține 100 ml soluție perfuzabilă. Medicamentul este disponibil în ambalaje multiple, conținând 5 sau 10 pungi.

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul Deținătorul autorizației de punere pe piață

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Olanda

Fabricanți

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Táncsics Mihály út 82
2100 Gödöllő
Ungaria

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Olanda

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V.
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium S.A.
Tél: +32 3 820 73 73

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt
Tel.: +36 1 288 64 00

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech Eesti
filiaal
Tel: +372 661 0801

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España

Teva Pharma S.L.U.
Tél: +34 91 387 32 80

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o
Tel: + 385 1 6274220

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Ísland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Italia

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

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666

Malta

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

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

ratiopharm Arzenimittel
Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97007-0

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 476 75 50

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +40 21 230 65 24

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5726 7911

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628 500

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

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

INFORMAȚII PENTRU PERSONALUL MEDICAL

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Cum se prepară și se administrează Acid zoledronic Teva Generics în pungi

- Acid zoledronic Teva Generics 5 mg este o soluție perfuzabilă în pungi pentru utilizare imediată.

Pentru o singură administrare. Cantitatea de soluție neutilizată trebuie aruncată. Soluția trebuie utilizată numai dacă este limpede, fără particule și incoloră. Acid zoledronic Teva Generics nu trebuie amestecat sau administrat intravenos cu niciun alt medicament și trebuie administrat printr-o linie de perfuzare separată, prevăzută cu supapă, cu o viteză de perfuzare constantă. Timpul de perfuzare nu trebuie să fie mai scurt de 15 minute. Acid zoledronic Teva Generics nu trebuie să intre în contact cu nicio soluție care conține calciu. Dacă se păstrează la frigider, înainte de administrare, se așteaptă ca soluția să revină la temperatura camerei. În timpul preparării perfuziei trebuie utilizate tehnici aseptice. Perfuzia trebuie administrată conform practicilor medicale standard.

Cum se păstrează Acid zoledronic Teva Generics

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe pungă.
- A se păstra la temperaturi sub 30°C.
- Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată pentru 24 ore la 2-8°C și 25°C. Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 24 ore la 2-8°C.