

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

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

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril).

Concentrat pentru soluție perfuzabilă limpede și incolor.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

- Prevenirea manifestărilor osoase (fracturi patologice, compresie spinală, iradiere sau chirurgie la nivel osos sau hipercalcemie indusă de tumori) la pacienți adulți cu tumori maligne în stadiu avansat, cu implicare osoasă.
- Tratamentul pacienților adulți cu hipercalcemie indusă de tumori (HIT).

4.2 Doze și mod de administrare

Acid zoledronic Actavis trebuie prescris și utilizat numai de către medici cu experiență în administrarea intravenoasă a bifosfonaților. Pacienților tratați cu Acid zoledronic Actavis trebuie să li se furnizeze prospectul și cardul pacientului.

Doze

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

Adulți și persoane în vârstă

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

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

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

Tratamentul HIT

Adulți și persoane în vârstă

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

Insuficiență renală

HIT:

Tratamentul cu Acid zoledronic Actavis la pacienții cu HIT și insuficiență renală severă trebuie luat în considerare numai după evaluarea riscurilor și beneficiilor tratamentului. Pacienții cu creatininemia > 400 μmol/l sau > 4,5 mg/dl au fost excluși din studiile clinice. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu HIT a căror creatininemie este < 400 μmol/l sau < 4,5 mg/dl (vezi pct. 4.4).

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

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

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

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

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

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

- Pentru pacienții cu o creatininemie inițială normală (< 1,4 mg/dl sau < 124 μmol/l), o creștere de 0,5 mg/dl sau 44 μmol/l;
- Pentru pacienții cu creatininemie inițială anormală (> 1,4 mg/dl sau > 124 μmol/l), o creștere de 1,0 mg/dl sau 88 μmol/l.

În cadrul studiilor clinice, tratamentul cu Acid zoledronic Actavis a fost reluat numai în cazul în care creatininemia a revenit la o valoare de aproximativ 10% diferență față de valoarea inițială (vezi pct. 4.4). Tratamentul cu Acid zoledronic Actavis trebuie reluat cu aceeași doză ca aceea administrată anterior întreruperii tratamentului.

Copii și adolescenți

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

Mod de administrare

Administrare intravenoasă.

Acid zoledronic Actavis 4 mg/5 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, diluat suplimentar în 100 ml (vezi pct. 6.6) trebuie administrată sub forma unei perfuzii unice, într-un interval de minimum 15 minute.

La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată, se recomandă doze reduse de Acid zoledronic Actavis (vezi pct. „Doze” de mai sus și pct. 6.3).

Instrucțiuni pentru prepararea dozelor reduse de Acid zoledronic Actavis

Se extrage un volum corespunzător din concentrat, conform necesarului:

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

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

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

Pacienții trebuie menținuți bine hidratați înainte și în timpul administrării de Acid zoledronic Actavis.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă, la alți bifosfonați sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Alăptare (vezi pct. 4.6)

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generalități

Pacienții trebuie evaluați înainte de administrarea Acid zoledronic Actavis, în scopul asigurării că aceștia sunt hidratați în mod adecvat.

Hiperhidratarea trebuie evitată la pacienții cu risc de insuficiență cardiacă.

Parametrii metabolici standard asociați hipercalcemiei, cum sunt calcemia, fosfatemia și magneziemia, trebuie supravegheați atent după începerea tratamentului cu Acid zoledronic Actavis. Dacă apare hipocalcemie, hipofosfatemie sau hipomagneziemie, poate fi necesar tratamentul pe termen scurt cu suplimente. În general, pacienții cu hipercalcemie netratată prezintă un anumit grad de insuficiență renală, de aceea trebuie avută în vedere supravegherea atentă a funcției renale.

Pentru indicațiile de osteoporoză și boala Paget a osului, sunt disponibile alte medicamente care conțin acid zoledronic. Pacienții cărora li se administrează Acid zoledronic Actavis nu trebuie tratați concomitent cu astfel de medicamente sau orice alt bifosfonat deoarece efectele combinate ale acestor medicamente sunt necunoscute.

Insuficiență renală

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

Decizia tratării pacienților cu metastaze osoase pentru prevenirea manifestărilor osoase trebuie să aibă în vedere faptul că instalarea efectului tratamentului se face în 2-3 luni.

Acidul zoledronic, utilizat conform indicațiilor de la pct. 4.1 și 4.2, a fost asociat cu raportări de disfuncție renală. Factorii care pot crește posibilitatea de deteriorare a funcției renale includ deshidratarea, preexistența insuficienței renale, administrări repetate de Acid zoledronic Actavis și alți bifosfonați, precum și utilizarea de alte medicamente cu potențial nefrotic. Deși riscul este redus în cazul administrării dozei de acid zoledronic 4 mg într-un interval de 15 minute, deteriorarea funcției renale se poate totuși produce. Au fost raportate deteriorare a funcției renale, progresie la insuficiență

renală și necesitatea instituirii procedurii de dializă după administrarea dozei inițiale sau a unei doze unice de acid zoledronic 4 mg. În cazul administrării repetate a dozelor recomandate de Acid zoledronic Actavis pentru prevenirea manifestărilor osoase, la unii pacienți pot să apară creșteri ale creatininemiei, însă cu o frecvență mai redusă.

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

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

Insuficiență hepatică

Deoarece la pacienții cu insuficiență hepatică severă datele clinice disponibile sunt limitate, pentru această grupă de pacienți nu se pot face recomandări specifice.

Osteonecroză

Osteonecroză de maxilar

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

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

La evaluarea riscului de apariție a OM la un anumit pacient, trebuie avuți în vedere următorii factori de risc:

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

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

În cazul pacienților la care apare osteonecroză de maxilar în timpul tratamentului cu un bifosfonat, chirurgia dentară poate agrava afecțiunea. În cazul pacienților care necesită proceduri stomatologice, nu există date disponibile care să sugereze dacă întreruperea tratamentului cu bifosfonați reduce riscul de osteonecroză de maxilar.

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

Osteonecroza la nivelul altor părți anatomice

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

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

Dureri musculo-scheletice

În cadrul experienței de după punerea pe piață, au fost raportate dureri osoase, articulare și/sau musculare puternice și ocazional incapacitante la pacienții cărora li se administrează acid zoledronic conform indicațiilor de la pct. 4.1 și 4.2. Cu toate acestea, astfel de raportări au fost rare. Timpul scurs până la declanșarea simptomelor a variat de la o zi până la câteva luni de la începerea tratamentului. Majoritatea pacienților au prezentat o ameliorare a simptomelor după încetarea tratamentului. La un grup de pacienți simptomele au reapărut la reluarea tratamentului cu acid zoledronic sau cu un alt bifosfonat.

Fracturi femurale atipice

În timpul tratamentului cu bifosfonați au fost raportate fracturi atipice subtrohanteriene și de diafiză femurală, în special la pacienții care urmează un tratament pe termen lung pentru osteoporoză. Aceste fracturi transversale sau oblice scurte pot apărea oriunde de-a lungul femurului, imediat de sub trohanterul mic până imediat deasupra platoului supracondilian. Aceste fracturi apar ca urmare a unui traumatism minor sau în absența unui traumatism, iar unii pacienți prezintă durere la nivelul coapsei sau la nivel inghinal, asociată adesea cu aspecte imagistice de fracturi de stres, prezente cu săptămâni până la luni înainte de apariția unei fracturi femurale complete. Fracturile sunt adesea bilaterale; de aceea, la pacienții tratați cu bifosfonați, la care s-a confirmat apariția unei fracturi de diafiză femurală, trebuie examinat femurul contralateral. A fost raportată, de asemenea, vindecarea insuficientă a acestor fracturi. La pacienții la care se suspicionează o fractură femurală atipică, până la finalizarea evaluării, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu bifosfonați, pe baza aprecierii raportului risc-beneficiu individual.

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

Hipocalcemie

S-a raportat hipocalcemie la pacienții tratați cu acid zoledronic. Secundar cazurilor de hipocalcemie severă, au fost raportate aritmii și reacții adverse neurologice (inclusiv convulsii, hipoestezie și tetanie). Au fost raportate cazuri de hipocalcemie severă care au necesitat spitalizare. În unele cazuri, hipocalcemia poate avea potențial letal (vezi pct. 4.8).

Se recomandă precauție la administrarea acidului zoledronic în asociere cu medicamente cunoscute pentru potențialul de a determina hipocalcemie, deoarece acestea pot avea efecte sinergice ducând la

hipocalcemie severă (vezi pct. 4.5). Calcemia trebuie determinată, iar hipocalcemia corectată înainte de inițierea tratamentului cu acid zoledronic. Pacienții trebuie să utilizeze în mod adecvat suplimente cu calciu și vitamina D.

Excipient(ți)

Sodiu

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

În studiile clinice, acidul zoledronic, utilizat conform indicațiilor de la pct. 4.1 și 4.2 a fost administrat concomitent cu medicamente citostatice, diuretice, antibiotice și analgezice utilizate în mod curent, fără să apară interacțiuni manifestate clinic. *In vitro*, acidul zoledronic nu prezintă o legare semnificativă de proteinele plasmatică și nu inhibă enzimele citocromului P450 uman (vezi pct. 5.2), dar nu s-au efectuat studii specifice privind interacțiunea clinică.

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

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

La pacienții cu mielom multiplu, riscul de disfuncție renală poate fi crescut atunci când Acid zoledronic Actavis este administrat în asocieră cu talidomidă.

Se recomandă precauție la administrarea Acid zoledronic Actavis cu medicamente antiangiogene, deoarece s-a observat creșterea incidenței OM la pacienții tratați concomitent cu aceste medicamente.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea acidului zoledronic la femeile gravide. Studiile cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate la animalele cărora li s-a administrat acid zoledronic au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om nu este cunoscut. Acid zoledronic Actavis nu trebuie utilizat în timpul sarcinii. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să evite apariția unei sarcini.

Alăptarea

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

Fertilitatea

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

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

Reacțiile adverse, cum sunt amețelile și somnolența, pot influența capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, prin urmare, în cazul administrării de Acid zoledronic Actavis trebuie luate măsuri de precauție în cazul conducerii vehiculelor sau folosirii utilajelor.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În decurs de trei zile de la administrarea acidului zoledronic utilizat conform indicațiilor de la pct. 4.1 și 4.2, a fost raportată frecvent o reacție de fază acută, cu simptome incluzând dureri osoase, febră, oboseală, artralgie, mialgie, frisoane și artrită care determină umflarea articulațiilor; aceste simptome dispar, de obicei, în câteva zile (vezi descrierea reacțiilor adverse selectate).

Riscurile majore identificate a fi asociate administrării de acid zoledronic în indicațiile aprobate sunt următoarele: insuficiență renală, osteonecroză de maxilar, reacție de fază acută, hipocalcemie, fibrilație atrială, anafilaxie, boală pulmonară interstițială. Frecvențele fiecăruia dintre aceste riscuri identificate sunt indicate în tabelul 1.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

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

Tabelul 1

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

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

Mai puțin frecvente:	Diaree, constipație, dureri abdominale, dispepsie, stomatită, xerostomie
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	
Mai puțin frecvente:	Prurit, erupții cutanate (inclusiv erupții cutanate eritematoase și maculare), hiperhidroză
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>	
Frecvente:	Dureri osoase, mialgie, artralgie, dureri generalizate
Mai puțin frecvente:	Spasme musculare, osteonecroză a maxilarului
Foarte rare:	Osteonecroza canalului auditiv extern (reacție adversă caracteristică bifosfonaților) și osteonecoză la nivelul altor părți anatomice, inclusiv femur și șold
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>	
Frecvente:	Insuficiență renală
Mai puțin frecvente:	Insuficiență renală acută, hematurie, proteinurie
Rare:	Sindrom Fanconi dobândit
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	
Frecvente:	Febră, sindrom de tip gripal (incluzând oboseală, frisoane, stare generală de rău și înroșirea pielii)
Mai puțin frecvente:	Astenie, edem periferic, reacții la locul de injectare (incluzând durere, iritație, edem, indurație), dureri toracice, creștere în greutate, reacție anafilactică/șoc, urticarie
Rare:	Artrită și umflare a articulațiilor, ca simptom al unei reacții de fază acută
<i>Investigații diagnostice</i>	
Foarte frecvente:	Hipofosfatemie
Frecvente:	Creatininemie și uremie crescute, hipocalcemie
Mai puțin frecvente:	Hipomagneziemie, hipokaliemie
Rare:	Hiperkaliemie, hipernatremie

Descrierea anumitor reacții adverse

Insuficiență renală

Acidul zoledronic, utilizat conform indicațiilor de la pct. 4.1 și 4.2, a fost asociat cu raportări de disfuncție renală. Într-o analiză globală a datelor de siguranță provenite din studii de evaluare a acidului zoledronic pentru prevenirea evenimentelor aferente sistemului osos la pacienți cu neoplazii în stadiu avansat cu implicații osoase, frecvența reacțiilor adverse de insuficiență renală, suspectate a fi asociate cu acid zoledronic (reacții adverse) a fost după cum urmează: mielom multiplu (3,2%), neoplasm de prostată (3,1%), neoplasm mamar (4,3%), tumori pulmonare și alte tumori solide (3,2%). Factorii care ar putea crește potențialul deteriorării funcției renale includ deshidratare, insuficiență renală preexistentă, administrări repetate de acid zoledronic sau alți bifosfonați, precum și utilizarea concomitentă a medicamentelor cu potențial nefrototoxic sau utilizarea unui interval de perfuzare mai scurt decât cel recomandat în prezent. După administrarea dozei inițiale sau a dozei unice de acid zoledronic 4 mg, au fost raportate deteriorare renală, progresie până la insuficiență renală și necesitatea instituirii procedurii de dializă (vezi pct. 4.4).

Osteonecroză de maxilar

Au fost raportate cazuri de osteonecroză (la nivelul maxilarelor), în special la pacienții cu neoplasm tratați cu medicamente care inhibă resorbția osoasă, cum este acidul zoledronic (vezi pct. 4.4). Mulți dintre acești pacienți erau de asemenea tratați cu chimioterapie și corticosteroizi și au prezentat semne de infecție locală, inclusiv osteomielită. Majoritatea raportărilor se referă la pacienții cu neoplasm după extracții dentare sau alte tipuri de chirurgie dentară.

Fibrilație atrială

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

Reacție de fază acută

Această reacție adversă la medicament constă într-un grup de simptome care include febră, mialgie, cefalee, dureri la nivelul extremităților, greață, vărsături, diaree, artralgie și artrită care determină umflarea articulațiilor. Debutul are loc la ≤ 3 zile după administrarea perfuziei cu acid zoledronic (utilizat conform indicațiilor de la pct. 4.1 și 4.2), iar reacția este denumită și folosind termenii de simptome „pseudo-gripale” sau „post-doza”.

Fracturi femurale atipice

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

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

Reacții adverse asociate hipocalcemiei

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

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

ATC: M05BA08

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

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

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

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

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

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

În cadrul unui al doilea studiu care a inclus pacienți cu tumori solide, altele decât neoplasm mamar sau neoplasm de prostată, doza de acid zoledronic 4 mg a redus semnificativ procentul pacienților cu o MO, a întârziat timpul median până la apariția primei MO cu > 2 luni și a redus procentul de morbiditate scheletică. Analiza multiplă a evenimentelor a indicat o reducere a riscului de dezvoltare a MO cu 30,7% în grupul de tratament cu acid zoledronic 4 mg comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo. Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în tabelul 3.

Tabelul 2: Rezultate privind eficacitatea (pacienți cu neoplasm de prostată cărora li se administrează terapie hormonală)

	Orice MO (+HIT)		Fracturi*		Radioterapie osoasă	
	acid zoledronic 4 mg	Placebo	acid zoledronic 4 mg	Placebo	acid zoledronic 4 mg	Placebo
N	214	208	214	208	214	208
Procentul pacienților cu MO (%)	38	49	17	25	26	33
Valoarea p	0,028		0,052		0,119	
Timpul median până la MO (zile)	488	321	NA	NA	NA	640
Valoarea p	0,009		0,020		0,055	
Procentul morbidității	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89

scheletice						
Valoarea p	0,005		0,023		0,060	
Reducerea riscului de evenimente multiple** (%)	36	-	NC	NC	NC	NC
Valoarea p	0,002		NC		NC	

* Include fracturi vertebrale și non-vertebrale

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

NA Neatins

NC Neaplicabil

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

	Orice MO (+HIT)		Fracturi*		Radioterapie osoasă	
	acid zoledronic 4 mg	Placebo	acid zoledronic 4 mg	Placebo	acid zoledronic 4 mg	Placebo
N	257	250	257	250	257	250
Procentul pacienților cu MO (%)	39	48	16	22	29	34
Valoarea p	0,039		0,064		0,173	
Timpul median până la MO (zile)	236	155	NA	NA	424	307
Valoarea p	0,009		0,020		0,079	
Procentul morbidității scheletice	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
Valoarea p	0,012		0,066		0,099	
Reducerea riscului de evenimente multiple** (%)	30,7	-	NC	NC	NC	NC
Valoarea p	0,003		NC		NC	

* Include fracturi vertebrale și non-vertebrale

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

NA Neatins

NC Nu este cazul

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

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

	Orice MO (+HIT)		Fracturi*		Radioterapie osoasă	
	Acid zoledronic 4 mg	Pamidronat 90 mg	Acid zoledronic 4 mg	Pamidronat 90 mg	Acid zoledronic 4 mg	Pamidronat 90 mg
N	561	555	561	555	561	555
Procentul pacienților cu MO (%)	48	52	37	39	19	24

Valoarea p	0,198		0,653		0,037	
Timpul median până la MO (zile)	376	356	NA	714	NA	NA
Valoarea p	0,151		0,672		0,026	
Procentul morbidității scheletice	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
Valoarea p	0,084		0,614		0,015	
Reducerea riscului de evenimente multiple** (%)	16	-	NC	NC	NC	NC
Valoarea p	0,030		NC		NC	

* Include fracturi vertebrale și non-vertebrale

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

NA Neatins

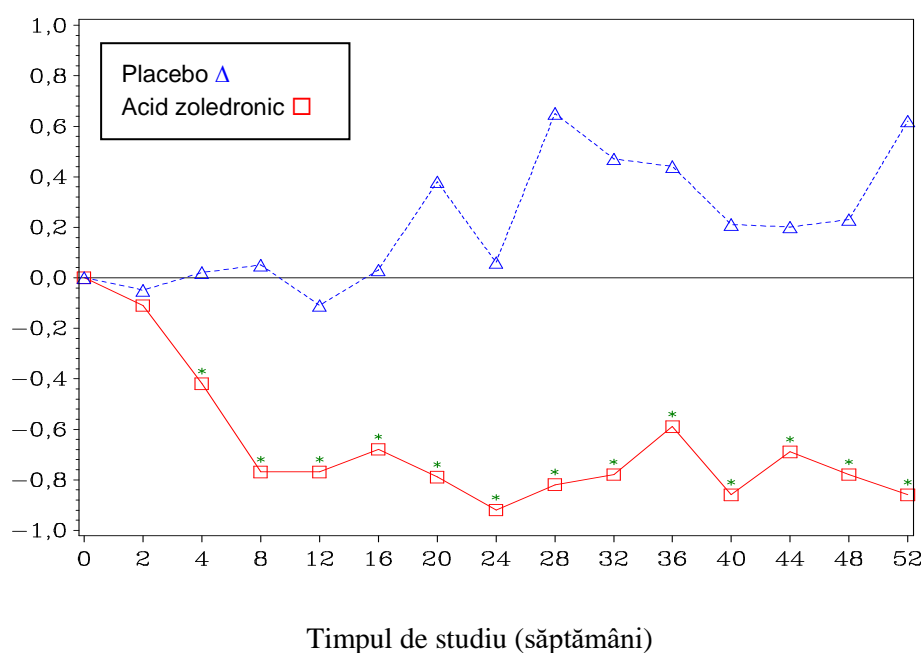
NC Neaplicabil

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

Procentul MO (evenimente/persoană an) a fost de 0,628 în grupul de tratament cu acid zoledronic și de 1,096 în grupul placebo. Procentul pacienților cu cel puțin o MO (excluzând calcemia) a fost de 29,8% în grupul tratat cu acid zoledronic, comparativ cu 49,6% în grupul placebo (p=0,003). Timpul median până la apariția primei MO nu a fost atins la sfârșitul studiului pentru grupul tratat cu acid zoledronic și a fost semnificativ prelungit comparativ cu placebo (p=0,007). Într-o analiză multiplă a evenimentelor, doza de acid zoledronic 4 mg a redus riscul MO cu 41% (rată de risc=0,59, p=0,019), comparativ cu placebo.

În grupul tratat cu acid zoledronic s-a observat o îmbunătățire semnificativă statistic a scorurilor de durere (utilizând Registrul de Evidență a Durerii, RED) comparativ cu placebo, la 4 săptămâni și la fiecare moment ulterior de evaluare din timpul studiului (Figura 1). Pe toată perioada de evaluare, în grupul tratat cu acid zoledronic, scorul de durere a fost sub valoarea inițială și reducerea durerii a fost însoțită de o tendință de scădere a scorului de utilizare a analgezicelor.

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



Studiul CZOL446EUS122/SWOG

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

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

Rezultatele studiului clinic în tratamentul HIT

Studiile clinice în hipercalemia indusă de tumori (HIT) au demonstrat că efectul acidului zoledronic este caracterizat prin scăderea calcemiei și calciuriei. În studii de doză de fază I, la pacienții cu hipercalemie indusă de tumori (HIT) ușoară până la moderată, dozele eficiente testate au avut valori cuprinse în intervalul 1,2-2,5 mg.

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

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

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

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

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

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

Copii și adolescenți

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

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

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

Tipurile de reacții adverse observate la această grupă de pacienți au fost similare celor observate anterior la pacienți adulți cu tumori maligne în stadiu avansat care implică sistemul osos (vezi pct. 4.8). Reacțiile adverse enumerate în funcție de frecvență sunt prezentate în tabelul 6. Se folosește

următoarea clasificare convențională: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 6: Reacțiile adverse observate la copii și adolescenți cu osteogeneză imperfectă severă¹

<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	Frecvente:	Cefalee
<i>Tulburări cardiace</i>	Frecvente:	Tahicardie
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>	Frecvente:	Rinofaringită
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	Foarte frecvente: Frecvente:	Vărsături, greață Durere abdominală
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>	Frecvente:	Durere la nivelul extremităților, artralgie, durere musculo-scheletală
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	Foarte frecvente: Frecvente:	Febră, oboseală Reacție de fază acută, durere
<i>Investigații diagnostice</i>	Foarte frecvente: Frecvente:	Hipocalcemie Hipofosfatemie

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

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

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

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

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

Acidul zoledronic administrat intravenos se elimină printr-un proces trifazic: o eliminare rapidă bifazică din circulația sistemică, cu timpi de înjumătățire plasmatică $t_{1/2\alpha}$ de 0,24 ore și $t_{1/2\beta}$ de 1,87 ore, urmată de o fază lungă de eliminare, cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare $t_{1/2\gamma}$ de 146 ore. După administrarea de doze repetate de acid zoledronic, la intervale de 28 zile, nu a existat o acumulare a acidului zoledronic în plasmă. Acidul zoledronic nu este metabolizat și se excretă nemetabolizat pe cale renală. În timpul primelor 24 ore, $39 \pm 16\%$ din doza administrată se regăsește

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

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

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

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

În cadrul unui studiu *in vitro*, acidul zoledronic a prezentat afinitate mică pentru componentele celulare ale sângelui uman, având un raport al concentrațiilor sangvine/plasmatice de 0,59, într-un interval al concentrațiilor situat între 30 ng/ml și 5000 ng/ml. Legarea la proteinele plasmatice este redusă, fracția liberă variind de la 60% pentru 2 ng/ml până la 77% pentru 2000 ng/ml acid zoledronic..

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Datele farmacocinetice limitate privind copiii și adolescenții cu osteogeneză imperfectă severă sugerează faptul că farmacocinetica acidului zoledronic la copiii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 și 17 este similară cu cea observată la adulții cărora li s-au administrat doze echivalente, exprimate în mg/kg. Vârsta, masa corporală, sexul și clearance-ul creatininei par să nu aibă niciun efect asupra expunerii sistemice la acid zoledronic.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate acută

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

Toxicitate subcronică și cronică

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

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

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

(NOAEL) cumulative, în studiile cu doză unică (1,6 mg/kg) și în studiile cu doze repetate, cu durată de până la o lună (0,06-0,6 mg/kg/zi), nu au indicat efecte renale la doze echivalente cu sau care depășesc cea mai mare doză terapeutică preconizată la om. Administrarea repetată pe termen lung de doze care se apropie de cea mai mare doză terapeutică de acid zoledronic preconizată la om a produs efecte toxice în alte organe, incluzând tractul gastro-intestinal, ficatul, splina și plămânii, precum și la locul injectării intravenoase.

Toxicitate asupra funcției de reproducere

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

Potențial mutagen și carcinogenitate

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol

Citrat de sodiu

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Pentru a evita potențialele incompatibilități, Acid zoledronic Actavis 4 mg/5 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie diluat cu soluție de clorură de sodiu 0,9% m/v sau soluție de glucoză 5% m/v.

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

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

După diluare: Stabilitatea fizico-chimică a soluției a fost demonstrată pentru 24 de ore la 2°C - 8°C și la 25°C, după diluare în 100 ml soluție de clorură de sodiu 0,9% m/v sau 100 ml soluție de glucoză 5% m/v. Din punct de vedere microbiologic, soluția perfuzabilă trebuie utilizată imediat. Dacă nu este utilizată imediat, timpii și condițiile de păstrare anterior utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului, și nu trebuie să depășească 24 de ore, la 2°C - 8°C. Soluția păstrată la frigider trebuie adusă apoi la temperatura camerei, anterior administrării.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Pentru condițiile de păstrare a Acid zoledronic Actavis după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon de 5 ml din plastic transparent, incolor, din copolimer cicloolefinic cu dop din brombutil acoperit cu un strat de fluoropolimer, și capac din aluminiu cu componentă „flip-off” din plastic.

Mărimi de ambalaj: 1, 4 sau 10 flacoane.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Înainte de administrare, 5 ml concentrat dintr-un flacon sau volumul de concentrat extras conform necesităților se diluează cu 100 ml de soluție perfuzabilă fără calciu (soluție de clorură de sodiu 0,9% m/v sau soluție de glucoză 5% m/v).

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

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

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

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

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76-78
220 Hafnarfjörður
Islanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/759/001
EU/1/12/759/002
EU/1/12/759/003

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 20 aprilie 2012
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 09 decembrie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

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

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL 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. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Actavis Italy S.p.A
Via Pasteur, 10
20014 Nerviano (MI)
Italia

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

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

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

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Deținătorul autorizației de punere pe piață depune pentru acest medicament RPAS privind siguranța, conform cerințelor din lista de date de referință 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)

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

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

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

Dacă datele de depunere a RPAS-ului coincid cu actualizarea PMR-ului, acestea pot fi depuse în același timp.

Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului

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

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTII PENTRU FLACOANE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

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

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

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

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

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

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă

1 flacon x 5 ml

4 flacoane x 5 ml

10 flacoane x 5 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Numai pentru utilizare unică.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare intravenoasă după diluare.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

EXP

Perioada de valabilitate după diluare: A se vedea prospectul.

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

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Islanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/759/001 un flacon
EU/1/12/759/002 4 flacoane
EU/1/12/759/003 10 flacoane

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

<Cod de bare bidimensional cu identificator unic inclus. >

<Nu este cazul.>

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

<PC {număr} [cod medicament]
SN {număr} [număr de serie]
NN {număr} >

<Nu este cazul.>

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

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

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

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se dilua înainte de administrare

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

4 mg/5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

[Actavis logo]

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator
Acid zoledronic Actavis 4 mg/5 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
acid zoledronic

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

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

Ce găsiți în acest prospect

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

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

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

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

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

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

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

Nu trebuie să vi se administreze Acid zoledronic Actavis

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

Atenționări și precauții

Adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a vi se administra Acid zoledronic Actavis:

- dacă aveți sau ați avut **probleme cu rinichii**.

- dacă resimțiți sau ați resimțit **durere, umflare sau amorțeală** la nivelul maxilarului sau senzație de greutate la nivelul maxilarului sau v-a căzut un dinte. Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă recomande să efectuați o examinare stomatologică înainte de a începe tratamentul cu Acid zoledronic Actavis.
- dacă urmați un **tratament stomatologic** sau vi se va efectua o intervenție chirurgicală stomatologică, spuneți dentistului dumneavoastră că urmați tratament cu Acid zoledronic Actavis și informați-l pe medicul dumneavoastră cu privire la tratamentul stomatologic.

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

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

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

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

Pacienți cu vârsta de cel puțin 65 ani

Acid zoledronic Actavis poate fi administrat persoanelor cu vârsta de cel puțin 65 ani. Nu există dovezi care să sugereze necesitatea oricăror precauții suplimentare.

Copii și adolescenți

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

Acid zoledronic Actavis împreună cu alte medicamente

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

- Aminoglicozide (un tip de medicamente utilizate pentru tratamentul infecțiilor severe), calcitonină (un tip de medicament utilizat în tratamentul osteoporozei post-menopauză și al hipercalcemiei), diuretice de ansă (un tip de medicamente pentru tratamentul tensiunii arteriale ridicate sau al edemelor) sau alte medicamente care reduc concentrația de calciu din sânge, deoarece asocierea acestora cu bifosfonați poate determina o concentrație prea mică a calciului în sânge.
- Talidomidă (un medicament utilizat pentru tratamentul unui anumit tip de cancer al sângelui, cu manifestări la nivel osos) sau orice alte medicamente care pot fi nocive pentru rinichii dumneavoastră.
- Alte medicamente care conțin acid zoledronic și care sunt utilizate pentru tratamentul osteoporozei și al altor afecțiuni necanceroase ale sistemului osos sau orice alți bifosfonați, deoarece efectele combinate ale acestor medicamente administrate concomitent cu Acid zoledronic Actavis sunt necunoscute.
- Medicamente anti-angiogenice (utilizate pentru tratamentul cancerului), deoarece administrarea concomitentă a acestora cu acid zoledronic a fost asociată cu un risc crescut de osteonecroză maxilară (OM).

Sarcina și alăptarea

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

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

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

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

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

Acid zoledronic Actavis conține sodiu

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

3. Cum vi se administrează Acid zoledronic Actavis

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

Ce cantitate de Acid zoledronic Actavis se administrează

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

Cât de des se administrează Acid zoledronic Actavis

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

Cum se administrează Acid zoledronic Actavis

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

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

Dacă vi se administrează mai mult Acid zoledronic Actavis decât trebuie

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

4. Reacții adverse posibile

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

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

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

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

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

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

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

- Ca o consecință a concentrației reduse de calciu: ritm neregulat al inimii (aritmie cardiacă; ca urmare a hipocalcemiei).
- O afecțiune a funcției rinichilor, numită sindrom Fanconi (poate fi diagnosticată de medicul dumneavoastră în urma unor analize de urină).

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

- Ca urmare a concentrațiilor scăzute de calciu: convulsii, amorțeală și tetanie (secundare hipocalcemiei).
- Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă manifestați durere la nivelul urechii și/sau o infecție a urechii. Acestea pot fi semne ale unor leziuni la nivelul urechii.
- Osteonecroza a fost, de asemenea, observată foarte rar la nivelul altor oase, în afară de maxilar, mai ales la nivelul șoldului sau coapsei. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați simptome, cum sunt debutul sau agravarea durerii sau rigidității, în timpul tratamentului cu Acid zoledronic Actavis sau după oprirea tratamentului.

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

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

- Concentrații scăzute de fosfat în sânge.

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

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

- Număr redus de celule roșii în sânge (anemie).

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

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

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

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

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

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

Raportarea reacțiilor adverse

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

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

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Acid zoledronic Actavis

- Substanța activă este acidul zoledronic. Un flacon conține acid zoledronic 4 mg (sub formă de monohidrat).

- Celelalte componente sunt: manitol, citrat de sodiu, apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Acid zoledronic Actavis și conținutul ambalajului

Acid zoledronic Actavis este disponibil sub formă de concentrat pentru soluție perfuzabilă limpede și incolor (concentrat steril), într-un flacon de plastic. Un flacon conține 5 ml soluție.

Acid zoledronic Actavis este disponibil sub formă de ambalaje ce conțin 1, 4 sau 10 flacoane. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76-78
220 Hafnarfjörður
Islanda

Fabricantul

Actavis Italy S.p.A.
Via Pasteur 10
20014 Nerviano (MI)
Italia

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

België/Belgique/Belgien

Actavis Group PTC ehf.
Ísland/Islande/Island
Tél/Tel: +354 5503300

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

АКТАВИС ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

Actavis Group PTC ehf.
Islande/Island
Tél/Tel: +354 5503300

Česká republika

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Malta

Actavis Ltd.
Tel: +356 21693533

Deutschland

Actavis Group PTC ehf.
Island
Tel: +354 5503300

Nederland

Actavis Group PTC ehf.
Ísland
Tel: +354 5503300

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

Aurovitas Spain, S.A.U.
Tel: +34 916308645

France

Actavis Group PTC ehf.
Islande
Tél: +354 5503300

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 19630330

Ísland

Actavis Group PTC ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

Actavis Group PTC ehf.
Islanda
Tel: +354 5503300

Κύπρος

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

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

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

Portugal

Actavis Group PTC ehf.
Islândia
Tel: +354 5503300

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom

Actavis UK Limited
Tel: +44 1271385257

Acest prospect a fost revizuit în <{luna AAAA}>.

Alte surse de informație

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

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Cum se prepară și se administrează Acid zoledronic Actavis

- Pentru a prepara o soluție perfuzabilă conținând Acid zoledronic Actavis 4 mg, diluați concentratul de Acid zoledronic Actavis (5,0 ml) cu 100 ml soluție perfuzabilă fără calciu sau alți cationi bivalenți. Dacă este necesară o doză mai mică de Acid zoledronic Actavis,

extrageți mai întâi volumul necesar conform indicațiilor de mai jos și apoi diluați-l cu 100 ml soluție perfuzabilă. Pentru a evita potențialele incompatibilități, soluția perfuzabilă utilizată pentru diluare trebuie să fie clorură de sodiu 0,9% m/v sau soluție de glucoză 5% m/v.

Nu amestecați Acid zoledronic Actavis cu soluții care conțin calciu sau alte soluții care conțin cationi bivalenți, cum este soluția Ringer lactat.

Instrucțiuni pentru prepararea dozelor reduse de Acid zoledronic Actavis:

Extrageți volumul corespunzător de concentrat, după cum urmează:

- 4,4 ml pentru o doză de 3,5 mg
 - 4,1 ml pentru o doză de 3,3 mg
 - 3,8 ml pentru o doză de 3,0 mg
- Numai pentru utilizare unică. Orice soluție neutilizată trebuie eliminată. Trebuie utilizată numai soluția limpede, care nu prezintă particule și modificări de culoare. Trebuie respectate tehnicile aseptice în timpul pregătirii perfuziei.
- Perioada de valabilitate după diluare: Stabilitatea fizico-chimică a soluției a fost demonstrată pentru 24 de ore la 2°C - 8°C și la 25°C, după diluare în 100 ml soluție de clorură de sodiu 0,9% m/v sau 100 ml soluție de glucoză 5% m/v. Din punct de vedere microbiologic, soluția perfuzabilă trebuie utilizată imediat după diluare. Dacă nu este utilizată imediat, timpii și condițiile de păstrare anterior utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească 24 de ore, la 2°C - 8°C. Dacă este păstrată la frigider, soluția trebuie adusă la temperatura camerei anterior administrării.
- Soluția conținând acid zoledronic se administrează într-o singură perfuzie intravenoasă cu durata de 15 minute într-o linie separată de perfuzare. Starea de hidratare a pacienților trebuie evaluată înainte de și după administrarea de Acid zoledronic Actavis pentru asigurarea unei hidratări adecvate.
- Deoarece nu există date disponibile privind compatibilitatea dintre Acid zoledronic Actavis și alte substanțe administrate intravenos, Acid zoledronic Actavis nu trebuie amestecat cu alte medicamente/substanțe și trebuie administrat întotdeauna printr-o linie separată de perfuzare.

Cum se păstrează Acid zoledronic Actavis

- Nu lăsați Acid zoledronic Actavis la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați Acid zoledronic Actavis după data de expirare înscrisă pe flacon sau cutie, după EXP.
- Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.
- Pentru condițiile de păstrare a Acid zoledronic Actavis după diluare, vezi „Perioada de valabilitate după diluare” mai sus.