

# Zoledra® 4mg, 4 mg/5 ml

## Poudre pour préparation injectable

### Acide zoledronique

**Veillez lire attentivement cette notice avant de recevoir ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### Que contient cette notice?

1. Qu'est-ce que Zoledra 4mg et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Zoledra 4mg ?
3. Comment Zoledra 4mg est utilisé ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Zoledra 4mg ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

**1. Qu'est-ce que Zoledra 4mg et dans quels cas est-il utilisé ?**  
La substance active contenue dans Zoledra 4mg est l'acide zoledronique qui appartient à un groupe de substances appelées bisphosphonates. L'acide zoledronique agit en s'attachant à l'os et en ralentissant le taux de renouvellement osseux. Il est utilisé:

**Pour prévenir les complications osseuses**, ex. fractures, chez les patients adultes ayant des Métastases osseuses (diffusion du cancer du site principal à l'os).

**Pour diminuer le taux de calcium** dans le sang des patients adultes lorsque celui-ci est élevé en raison de la présence d'une tumeur. Les tumeurs peuvent accélérer le renouvellement osseux habituel de sorte que la quantité de calcium libéré par l'os est augmentée. Cette pathologie est appelée hypercalcémie induite par les tumeurs.

**2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Zoledra 4mg ?**

Suivez attentivement toutes les instructions qui vous sont données par votre médecin.  
Votre médecin pourra réaliser des tests sanguins avant le début du traitement par Zoledra 4mg et pourra contrôler votre réponse au traitement à intervalles réguliers.

#### Vous ne devez pas recevoir Zoledra 4mg:

- si vous êtes en cours d'allaitement.
- si vous êtes allergique à l'acide zoledronique, à un autre bisphosphonate (le groupe de substances auquel appartient Zoledra 4mg) ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

#### Avvertissements et précautions

#### Adressez-vous à votre médecin avant de recevoir Zoledra 4mg:

- si vous avez ou avez eu un problème **aux reins**.
- si vous avez ou avez eu un **douleur, un gonflement, un engourdissement** ou une sensation de lourdeur dans la mâchoire ou une dent déchaussée. Votre médecin peut vous recommander un examen dentaire avant de commencer le traitement par Zoledra 4mg.
- si vous avez **des soins dentaires** en cours ou si vous allez subir une chirurgie dentaire.

Informez votre médecin que vous allez être traité par Zoledra 4mg et informer votre médecin de vos soins dentaires.

Pendant votre traitement par Zoledra 4mg, vous devez maintenir une bonne hygiène bucco-dentaire (y compris un brossage régulier des dents) et suivre des examens dentaires réguliers. Contactez immédiatement votre médecin et votre dentiste si vous rencontrez des problèmes au niveau de votre bouche ou de vos dents comme un déchaussement des dents, des douleurs ou un gonflement, ou une non-cicatrisation des plaies ou un écoulement, car ceux-ci pourraient être les signes d'un trouble appelé ostéonécrose de la mâchoire.

Les patients sous chimiothérapie et/ou radiothérapie, qui prennent des corticoïdes, qui suivent une chirurgie dentaire, qui ne reçoivent pas de soins dentaires réguliers, qui ont une maladie des gencives, qui sont fumeurs ou qui ont déjà été traités avec un bisphosphonate (utilisé pour traiter ou prévenir des troubles osseux) peuvent présenter un risque plus élevé de développer une ostéonécrose de la mâchoire.

Une diminution du taux de calcium dans le sang (hypocalcémie), causant parfois des crampes musculaires, une sécheresse de la peau, des sensations de brûlure ont été rapportés chez des patients traités par Zoledra 4mg. Une irrégularité des battements cardiaques (arythmie cardiaque), des convulsions, des spasmes et des contractions (tétanie) ont été rapportés secondairement à une hypocalcémie sévère. Dans certains cas, l'hypocalcémie peut engager le pronostic vital. Si vous présentez un de ces signes, prévenez votre médecin immédiatement. Si vous avez une hypocalcémie, elle doit être corrigée avant de débuter le traitement par Zoledra 4mg. Des suppléments appropriés en calcium et en vitamine D vous seront prescrits.

#### Patients âgés de 65 ans et plus

Zoledra peut être administré chez les patients âgés de 65 ans et plus. Il n'existe aucun élément indiquant que des précautions supplémentaires soient nécessaires.

#### Enfants et adolescents

L'utilisation de Zoledra 4mg n'est pas recommandée chez les adolescents et les enfants de moins de 18 ans.

#### Autres médicaments et Zoledra 4mg

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Il est particulièrement important que votre médecin sache si vous prenez également:

- Des aminosides (une famille de médicaments utilisés pour traiter les infections sévères), la calcitonine (un type de médicament utilisé pour traiter l'ostéoporose post-ménopausique et l'hypercalcémie), les diurétiques de l'anse (un type de médicament utilisé pour traiter l'hypertension artérielle ou les œdèmes) ou d'autres médicaments faisant baisser le calcium, puisque la combinaison de ceux-ci avec les bisphosphonates peut entraîner une diminution trop importante du taux de calcium dans le sang.
- De la thalidomide (un médicament utilisé pour traiter un certain cancer du sang avec atteintes osseuses) ou tous autres médicaments pouvant endommager vos reins.
- Aclasta (un médicament qui contient aussi de l'acide zoledronique et est utilisé pour le traitement de l'ostéoporose et d'autres maladies osseuses non cancéreuses), ou tout autre bisphosphonate, étant donné que les effets de ces associations sont inconnus.

-Médicaments anti-angiogéniques (utilisés pour traiter des cancers), car une augmentation du risque d'ostéonécrose de la mâchoire (ONM) a été associée à l'administration concomitante de ces médicaments avec Zoledra 4mg.

#### Grossesse et allaitement

Vous ne devriez pas recevoir Zoledra 4mg si vous êtes enceinte. Informez votre médecin si vous êtes ou pensez être enceinte.

Vous ne devez pas recevoir Zoledra 4mg si vous allaitez. Demandez conseil à votre médecin avant de prendre tout médicament si vous êtes enceinte ou allaitez.

#### Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il a été observé de très rares cas de somnolence et d'endormissement avec Zoledra 4mg. La prudence est recommandée en cas de conduite de véhicules, d'utilisation de machines ou en cas d'exécution d'autres tâches qui nécessiteraient toute votre attention.

#### 3. Comment Zoledra 4mg est utilisé ?

Zoledra 4mg doit être administré uniquement par des professionnels de santé expérimentés dans l'administration des bisphosphonates par voie intraveineuse c'est à dire dans une veine.

-Votre médecin vous recommandera de boire suffisamment d'eau avant chaque administration afin de prévenir une déshydratation.

-Suivez attentivement toutes les autres instructions données par votre médecin, pharmacien ou infirmière.

#### Quelle quantité de Zoledra 4mg est administrée

-La dose unique habituelle administrée est de 4mg.

-Si vous avez un problème rénal, votre médecin vous administrera une dose plus faible adaptée en fonction de la sévérité de votre problème rénal.

#### Combien de fois Zoledra 4mg est-il administré?

-Si vous êtes traité(e) pour la prévention des complications osseuses liées à des métastases osseuses, Zoledra 4mg sera administré en perfusion toutes les 3 à 4 semaines.

-Si vous êtes traité(e) afin de réduire le taux de calcium dans le sang, vous ne recevrez normale qu'une seule perfusion de Zoledra 4mg.

#### Comment Zoledra 4mg est-il administré?

Zoledra 4mg est administré en perfusion intraveineuse lente qui doit durer au moins 15 minutes et doit être administré par voie de perfusion séparée en solution intraveineuse unique.

Les patients pour lesquels les taux de calcium ne sont pas trop élevés recevront quotidiennement un apport supplémentaire de calcium et de vitamine D.

#### Si vous avez reçu plus de Zoledra 4mg que vous n'auriez dû

Si vous avez reçu des doses supérieures à celles recommandées, vous devez être surveillé attentivement par votre médecin. En effet, vous pouvez développer des anomalies des électrolytes sériques (ex: taux anormaux de calcium, phosphore et magnésium) et/ou des modifications du fonctionnement des reins, y compris une insuffisance rénale grave. Si votre taux de calcium baisse trop, vous devez recevoir des perfusions de suppléments de calcium.

#### 4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Les plus fréquents sont généralement modérés et disparaîtront probablement après une courte période.

**Prévenez votre médecin immédiatement en cas de survenue d'un des effets indésirables graves suivants:**

#### Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10):

-Insuffisance rénale sévère (qui sera généralement déterminée par votre médecin à l'aide d'exams sanguins).

-Faible taux de calcium dans le sang.

#### Peu fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100):

-Douleur au niveau de la bouche, des dents et/ou de la mâchoire, gonflement ou plaies non cicatrisées au niveau de la bouche ou de la mâchoire, écoulement, engourdissement ou sensation de lourdeur de la mâchoire, ou si une dent devient mobile. Ces symptômes pourraient être les signes de dégâts osseux de la mâchoire (ostéonécrose). Prévenez votre médecin et votre dentiste immédiatement si vous présentez de tels symptômes au cours du traitement par Zoledra 4mg ou après l'arrêt du traitement.

-Des irrégularités du rythme cardiaque (fibrillation auriculaire) ont été observées chez des patientes recevant de l'acide zoledronique pour le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. Il n'est pas clairement établi à ce jour que l'acide zoledronique soit à l'origine de ces irrégularités du rythme cardiaque mais si ces symptômes apparaissent après que vous ayez reçu de l'acide zoledronique vous devez en faire part à votre médecin.

-Réaction allergique sévère: essoufflement, gonflement principalement du visage et de la gorge.

#### Rare (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1000):

-Comme conséquence des valeurs basses de calcium: battements du cœur irréguliers (arythmie cardiaque; secondaire à l'hypocalcémie).

-Un trouble de la fonction rénale appelé syndrome de Fanconi (qui sera généralement diagnostiqué par votre médecin à l'aide d'exams urinaires).

#### Très rare (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10000):

-Comme conséquence des valeurs basses de calcium: convulsions, engourdissements et tétanie (secondaires à l'hypocalcémie).

-Consultez votre médecin si vous présentez des douleurs de l'oreille, des écoulements de l'oreille et/ou une infection de l'oreille. Il pourrait s'agir de signes de lésion osseuse de l'oreille.

-L'ostéonécrose d'autres os que la mâchoire a été très rarement observée et affectait principalement la hanche ou la cuisse (fémur). Informez immédiatement votre médecin si vous ressentez des symptômes tels que l'apparition ou l'aggravation de douleurs ou de raideurs lors d'un traitement par Zoledra 4mg ou après l'arrêt du traitement.

**Prévenez votre médecin aussi vite que possible en cas de survenue d'un des effets indésirables suivants:**

#### Très fréquent (peut affecter plus d'1 personne sur 10):

-Taux faible de phosphates dans le sang.

#### Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10):

-Maux de tête et un syndrome grippal se manifestant par fièvre, fatigue, faiblesse, somnolence, frissons et douleurs osseuses, articulaires et/ou musculaires. Dans la plupart des cas, aucun traitement spécifique n'est requis et les symptômes disparaissent rapidement (en quelques heures ou jours).

-Réactions gastro-intestinales, telles que nausées et vomissements ainsi qu'une perte d'appétit.

-Des cas de conjonctivite.

-Faible taux de globules rouges (anémie).

#### Peu fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100):

-Réactions d'hypersensibilité.

-Pression artérielle basse.

-Douleur dans la poitrine.

-Réactions cutanées (rougeurs ou gonflements) au site d'injection, rash, démangeaisons.

-Hypertension artérielle, essoufflements, sensations vertigineuses, anxiété, troubles du sommeil, troubles du goût, tremblements, fourmillements ou engourdissements des mains ou des pieds, diarrhées, constipation, douleurs abdominales, bouche sèche.

-Diminution du nombre de globules blancs et des plaquettes sanguines.

-Faible taux de magnésium et de potassium dans le sang. Votre médecin les contrôlera et prendra les mesures nécessaires.

-Prise de poids.

-Augmentation de la transpiration.

-Somnolence.

-Vision trouble, tiraillement de l'œil, sensibilité à la lumière.

-Sensation de froid soudaine avec évanouissement, faiblesse et collapsus.

-Difficultés à respirer avec râle et toux.

-Urticaire.

#### Rare (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1000):

-Rythme cardiaque lent.

-Confusion.

-Une fracture inhabituelle de l'os de la cuisse peut survenir rarement, particulièrement chez les patients traités au long cours pour ostéoporose. Contactez votre médecin si vous ressentez une douleur, une faiblesse ou un inconfort au niveau de la cuisse, de la hanche ou de l'aîne car cela peut être un signe précoce d'une possible fracture de l'os de la cuisse.

-Pneumopathie interstitielle (inflammation du tissu entourant les alvéoles des poumons).

-Symptômes ressemblant à la grippe avec arthrite et gonflement articulaire.

-Rougeur douloureuse et/ou gonflement de l'œil.

#### Très rare (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10000):

-Évanouissement dû à une pression artérielle basse.

-Douleurs osseuses, articulaires et/ou musculaires sévères, parfois invalidantes.

#### Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration: CNPV (Centre National de Pharmacovigilance).

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

#### 5. Comment conserver Zoledra 4mg ?

Votre médecin, pharmacien ou infirmière savent dans quelles conditions conserver correctement Zoledra 4mg (voir rubrique 6).

#### 6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### Ce que contient Zoledra 4mg

-La substance active de Zoledra 4mg est l'acide zoledronique. Un flacon contient 4mg d'acide zoledronique zolédronique.

-Les autres composants sont: le mannitol, le citrate trisodique, eau pour préparations injectables.

#### Comment se présente Zoledra 4mg et contenu de l'emballage extérieur

Zoledra 4mg est sous forme d'une poudre pour préparation injectable dans des boîtes de 1 flacon.

Chaque flacon contient 4mg d'acide zoledronique.

AMM N° : 9233701H

#### Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant

Les Laboratoires MédIS.

Route de Tunis - KM 7 - BP 206 8000 Nabeul - Tunisie

Tel : +216 72 235 006 / Fax : +216 72 235 016

E-mail : contact@labomedis.com

#### Condition de prescription et de délivrance : Tableau A/ liste I

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est 07/2019

#### INFORMATIONS POUR LE PROFESSIONNEL DE SANTE

#### Comment préparer et administrer Zoledra 4mg

-Pour préparer une solution pour perfusion contenant 4mg d'acide zoledronique, diluer la solution de Zoledra 4mg (5ml) dans 100 ml d'une solution pour perfusion dépourvue de calcium ou d'autres cations divalents. Si une dose plus faible est nécessaire, prélever d'abord le volume approprié comme indiqué ci-dessous puis diluer-le dans 100ml de solution pour perfusion. Pour éviter des incompatibilités potentielles, la solution pour perfusion utilisée pour la dilution doit être soit du chlorure de sodium à 0,9% m/v soit une solution de glucose à 5% m/v.

**Ne pas mélanger la solution à diluer de Zoledra 4mg avec des solutions contenant du calcium ou d'autres cations divalents telle que la solution de Ringer lactate.**

Instructions pour préparer les doses réduites de Zoledra 4mg: Prélever un volume approprié de la solution concentrée comme suit:

-4.4 ml pour une dose de 3,5 mg

-4.1 ml pour une dose de 3,3 mg

-3.8 ml pour une dose de 3,0 mg

-Réserver à un usage unique. Toute solution non utilisée doit être éliminée. Seule une solution limpide, sans particule et sans coloration doit être utilisée. La préparation de la perfusion doit s'effectuer dans des conditions aseptiques.

- D'un point de vue microbiologique, la solution diluée pour perfusion doit être utilisée immédiatement. Dans le cas où elle ne serait pas utilisée immédiatement, la durée et les conditions de stockage avant utilisation sont sous la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas dépasser 24h entre 2°C et 8°C. La solution réfrigérée doit ensuite revenir à température ambiante avant l'administration.

- La solution contenant l'acide zoledronique est administrée en une seule perfusion de 15 minutes à travers une ligne de perfusion séparée. L'état d'hydratation des patients doit être évalué avant et après l'administration de Zoledra 4mg pour s'assurer qu'ils soient convenablement hydratés.

- Des études avec plusieurs types de tubulures à perfusion en chlorure de polyvinyle, Polyéthylène et polypropylène n'ont montré aucune incompatibilité avec Zoledra 4mg.

- Puisque aucune donnée n'est disponible sur la compatibilité de Zoledra 4mg avec d'autres substances administrées par voie intraveineuse, Zoledra 4mg ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments ou substances et doit toujours être donné à travers une ligne de perfusion séparée.

#### Comment conserver Zoledra 4mg?

-Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

-Ne pas utiliser Zoledra 4mg après la date de péremption mentionnée sur la boîte.

-Le flacon non ouvert ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

-Après ouverture, la solution pour perfusion diluée de Zoledra 4mg doit être utilisée immédiatement pour éviter toute contamination.

#### Ceci est un médicament

Un médicament est un produit mais pas comme les autres.  
Un médicament est un produit qui agit sur votre santé et sa consommation non-conforme aux prescriptions vous expose à un danger.

Respectez rigoureusement l'ordonnance de votre médecin et ne modifiez pas le mode d'emploi qu'il vous a prescrit, ni vos conseils de votre pharmacien.

Nez pas utiliser ce médicament sans l'avis de votre médecin. Ce médicament est un médicament. Les indications et les contre-indications.

N'arrêtez pas de votre propre initiative le traitement durant la période prescrite.

N'oubliez pas, si vous ne pouvez pas lire les doses sans consulter votre médecin.

Gardez les médicaments hors de portée des enfants

#### عن هذا الدواء

هذا دواء مستعمل في علاج أمراض العظام، مثل هشاشة العظام، أو في علاج الألم الناتج عن أمراض العظام، مثل التهاب المفاصل، أو في علاج الألم الناتج عن أمراض العظام، مثل التهاب المفاصل.

هذا دواء مستعمل في علاج أمراض العظام، مثل هشاشة العظام، أو في علاج الألم الناتج عن أمراض العظام، مثل التهاب المفاصل، أو في علاج الألم الناتج عن أمراض العظام، مثل التهاب المفاصل.

هذا دواء مستعمل في علاج أمراض العظام، مثل هشاشة العظام، أو في علاج الألم الناتج عن أمراض العظام، مثل التهاب المفاصل، أو في علاج الألم الناتج عن أمراض العظام، مثل التهاب المفاصل.

هذا دواء مستعمل في علاج أمراض العظام، مثل هشاشة العظام، أو في علاج الألم الناتج عن أمراض العظام، مثل التهاب المفاصل، أو في علاج الألم الناتج عن أمراض العظام، مثل التهاب المفاصل.

هذا دواء مستعمل في علاج أمراض العظام، مثل هشاشة العظام، أو في علاج الألم الناتج عن أمراض العظام، مثل التهاب المفاصل، أو في علاج الألم الناتج عن أمراض العظام، مثل التهاب المفاصل.

# Zoledra® 4mg, 4 mg/5 ml

## Powder for injection

### Zoledronic Acid

**Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.**

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects that are not listed in this leaflet. See section 4.

#### What is in this leaflet?

1. What is Zoledra 4mg and in which case is it used?
2. What you need to know before you take Zoledra 4mg?
3. How to take Zoledra 4mg?
4. Possible side effects
5. How to store Zoledra 4mg?
6. Content of the packaging and other information

#### 1. What is Zoledra 4mg and in which case is it used?

The active substance contained in Zoledra 4mg is the zoledronic acid that belongs to a group of substances called bisphosphonates. The zoledronic acid works by attaching to the bone and slowing down the rate of bone turnover. It is used:

- **To prevent bone complications**, ex. fractures, in adult patients bone metastases (spread of cancer from the primary site to the bone).
- **To decrease calcium level** in the blood in adult patients when it is high because of the presence of the tumor. Tumors can accelerate the usual bone turnover and cause the increase of the amount of bone released calcium. This pathology is called tumor-induced hypercalcemia.

#### 2. What you need to know before you take Zoledra 4mg?

Carefully follow all the instructions of your doctor. Your doctor may perform blood tests before Zoledra 4mg intake is started and may check your response to the treatment at regular intervals.

#### You should not take Zoledra 4mg:

- If you are currently breastfeeding.
- If you are allergic to zoledronic acid, to any other bisphosphonate (the substance group to which Zoledra 4mg belongs) or to one of the other components contained in this medicine (mentioned in section 6).

#### Warnings and precautions

##### Talk to your doctor before you receive Zoledra 4mg:

- if you have or have had a kidney problem.
- if you have or have had **pain, swelling, numbness** or a feeling of heaviness in the jaw or a loosened tooth. Your doctor may recommend that you have a dental examination before you start Zoledra 4mg treatment
- if you are currently having dental care or if you are undergoing dental surgery.

Tell your doctor that you are being treated with Zoledra 4mg and tell your doctor about your dental care.

During your treatment with Zoledra 4mg, you must maintain good oral hygiene (including regular brushing of teeth) and regular dental checkups.

Contact your doctor and dentist immediately if you experience problems with your mouth or teeth such as loose teeth, pain or swelling, or non-healing of wounds or discharge, as these may be signs of a disorder called osteonecrosis of the jaw.

Patients on chemotherapy and / or radiotherapy, who are taking corticosteroids, who are undergoing dental surgery, who do not receive regular dental care, who have gum disease, who are smokers or who have previously been treated with a bisphosphonate (used to treat or prevent bone disorders) may present a higher risk of developing osteonecrosis of the jaw.

A decrease in the level of calcium in the blood (hypocalcemia), sometimes causing muscle cramps, dryness of the skin, burning sensations have been reported in patients treated with Zoledra 4mg. Irregular heart beat (cardiac arrhythmia), seizures, spasms and contractions (tetany) have been reported secondarily to severe hypocalcemia. In some cases, hypocalcemia can be life-threatening. If you have any of these signs, tell your doctor immediately. If you have hypocalcemia, it should be cured before starting treatment with Zoledra 4mg. Appropriate calcium and vitamin D supplements will be prescribed.

#### Patients aged 65 and over

Zoledra can be given to patients aged 65 and over. There is no indication that additional precautions are needed.

#### Children and adolescents

Zoledra 4mg is not recommended in adolescents and children under 18 years old.

#### Other medicines and Zoledra 4mg

Tell your doctor if you are taking, have recently taken or might take any other medicines. It is particularly important that your doctor knows if you are also taking:

- aminoglycosides (a family of medicines used to treat severe infections), calcitonin (a type of medicine used to treat postmenopausal osteoporosis and hypercalcemia), loop diuretics (a type of medicine used to treat high blood pressure or edema) or other calcium-lowering medicines, since the combination of these with bisphosphonates can lead to a sharp decrease of calcium in the blood.
- Thalidomide (a medicine used to treat some blood cancer with bone disorders) or any other medicine that can damage your kidneys.
- Aciclovir (a medicine that also contains zoledronic acid and is used to treat osteoporosis and other non-cancerous bone diseases), or any other bisphosphonate, as the effects of these combinations are unknown.

-Anti-angiogenic medicines (used to treat cancer) because an increased risk of osteonecrosis of the jaw (ONJ) has been associated with concomitant use of these medications with Zoledra 4mg.

#### Pregnancy and breastfeeding

You should not take Zoledra 4mg if you are pregnant. Tell your doctor if you are or think you are pregnant.

You should not take Zoledra 4mg if you are breastfeeding. Ask your doctor for advice before taking any medicine if you are pregnant or breastfeeding.

#### Driving and using machines

Very few cases of drowsiness and sleep have been observed with Zoledra 4mg. Caution is advised when driving vehicles, using machines, or performing other tasks that require your full attention.

#### 3. How to take Zoledra 4mg?

- Zoledra 4mg should only be administered by healthcare professionals who are experienced in the administration of intravenous bisphosphonates i.e. into a vein.
- Your doctor will advise you to drink enough water before each administration to prevent dehydration.
- Carefully follow all other instructions given by your doctor, pharmacist or nurse.

#### How much Zoledra 4mg is administered

- The usual administered single dose is 4mg.
- If you have a kidney problem, your doctor will give you a lower dose depending on the severity of your kidney problem.

#### How many times is Zoledra 4mg administered?

- If you are being treated for the prevention of bone complications related to bone metastases, Zoledra 4mg will be given as an infusion every 3 to 4 weeks.
- If you are treated to reduce the level of calcium in your blood, you will normally receive only one infusion of Zoledra 4mg.

#### How is Zoledra 4mg administered?

-Zoledra 4mg is administered as a slow intravenous infusion which should last at least 15 minutes and should be administered as a single intravenous infusion. Patients with low calcium levels will receive additional daily calcium and vitamin D supplementation.

#### If you have taken more Zoledra 4mg than you should

If you have received higher doses than recommended, you should be closely monitored by your doctor. In fact, you may develop serum electrolyte abnormalities (eg, abnormal levels of calcium, phosphorus, and magnesium) and / or changes in kidney function, including severe kidney failure. If your calcium level drops too low, you should receive infusions of calcium supplements.

#### 4. Possible side effects?

Like any medicine, this medicine may cause side effects, but not everybody gets them. The most common are usually moderate and will probably disappear after a short period of time.

**Tell your doctor immediately if any of the following serious side effects occur:**

- Common (can affect up to 1 in 10 people):
  - Severe renal impairment (which will generally be determined by your doctor with blood tests).
  - Low calcium levels in the blood.

#### Uncommon (may affect up to 1 in 100 people):

- Pain in the mouth, teeth and / or jaw, swelling or unhealed wounds in the mouth or jaw, discharge, numbness or feeling of heaviness in the jaw, or moving of a tooth. These symptoms could be signs of bone damage of the jaw (osteonecrosis). Tell your doctor and dentist immediately if you have any of these symptoms while taking Zoledra 4mg or after stopping treatment.
- Irregular heart rhythm (atrial fibrillation) has been observed in patients receiving zoledronic acid for the treatment of postmenopausal osteoporosis. It has not been clearly proven that zoledronic acid causes these abnormal heart rhythms but if these symptoms occur after you have received zoledronic acid you should tell your doctor.
- Severe allergic reaction: shortness of breath, swelling mainly of the face and throat.

- Rare (may affect up to 1 in 1000 people):
  - As a result of low calcium level: irregular heartbeat (cardiac arrhythmia, secondary to hypocalcemia).
  - A kidney function disorder called Fanconi syndrome (which will usually be diagnosed by your doctor through urine tests).

#### very rare (may affect up to 1 in 10000 people):

- As a result of low calcium level: convulsions, numbness and tetany (secondary to hypocalcemia).
- Consult your doctor if you have ear pain, ear discharge, and / or ear infection. It could be signs of bone damage to the ear.
- Osteonecrosis of other bones than the jawbone was very rarely observed and mainly affected the hip or thigh (femur). Tell your doctor immediately if you experience any symptoms such as developing or worsening pain or stiffness while taking Zoledra 4mg or after stopping treatment.

**Tell your doctor as soon as possible if any of the following side effects occur:**

- Very common (may affect more than 1 in 10 people):
  - Low level of phosphates in the blood.
- Common (may affect up to 1 in 10 people):
  - Headache and flu-like illness manifesting as fever, fatigue, weakness, drowsiness, chills and pain in the bones, joints and / or muscles. In most cases, no specific treatment is required and the symptoms disappear quickly (in a few hours or days).
  - Gastrointestinal reactions such as nausea, vomiting and loss of appetite.
  - Cases of conjunctivitis.
  - Low red blood cell count (anemia).

#### Uncommon (may affect up to 1 in 100 people):

- Hypersensitivity reactions.
- low blood pressure.
- chest pain.
- Skin reactions (redness or swelling) at the injection site, rash, itching.
- high blood pressure, shortness of breath, dizziness, anxiety, sleep disturbances, taste disturbances, tremors, tingling or numbness of hands or feet, diarrhea, constipation, abdominal pain, dry mouth.
- Decrease in the number of white blood cells and blood platelets.
- Low levels of magnesium and potassium in the blood. Your doctor will check them and take the necessary action.
- Weight gain.
- Increased sweating.
- Drowsiness.
- Blurred vision, tightness of the eye, sensitivity to light.
- Feeling of sudden cold with fainting, weakness and collapse.
- Difficulty breathing with coughing and gasp.
- hives.

#### Rare (may affect up to 1 in 1000 people):

- Slow heartbeat.
- Confusion.
- An unusual fracture of the thigh bone may infrequently occur, especially in long-term osteoporosis patients.

Contact your doctor if you experience pain, weakness or discomfort in the thigh, hip or groin as this may be an early sign of a possible fracture of the thigh bone.

- Interstitial pneumonitis (inflammation of the tissue surrounding the alveoli of the lungs).
- Flu-like symptoms with arthritis and joint swelling.
- Painful redness and / or swelling of the eye.

#### Very rare (may affect up to 1 in 10000 people):

- Fainting due to low blood pressure.
- Severe bone, joint and / or muscle pain, that may be disabling.

#### Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This also applies to any side effects that are not mentioned in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system: CNPV (Centre National de Pharmacovigilance). By reporting side effects you can help provide more information on the safety of the medicine.

#### 5. How to store Zoledra 4mg?

Your doctor, pharmacist or nurse know how to store Zoledra properly (see section 6).

#### 6. Content of the packaging and other information

- The active substance of Zoledra 4mg is zoledronic acid. One vial contains 4 mg of zoledronic acid corresponding to 4,264 mg of zoledronic acid monohydrate.
- the other components: mannitol, trisodium citrate, water for injections.

#### What Zoledra 4mg looks like and content of the outer packaging

Zoledra 4mg is in the form of a powder for injection in boxes of 1 vial.

Each vial contains 4mg of Zoledronic acid.

**Marketing Authorisation MAN<sup>®</sup>: 9233701H**

**Marketing Authorization Holder and Manufacturer**

LES LABORATOIRES MEDIS

Tunis road - KM 7 - BP 206 - 8000 Nabeul - Tunisia

Phone : (216) 72 23 50 06. Fax: (216) 72 23 50 16.

E-mail : contact@labomedis.com

**Supply and prescription conditions :** list I

**This leaflet was last reviewed: 07/2019**

**INFORMATION FOR HEALTHCARE PROFESSIONALS**

#### How to prepare and administer Zoledra 4mg

-To prepare a solution for infusion containing 4 mg of zoledronic acid, dilute the solution of Zoledra 4 mg (5ml) in 100 ml of an infusion solution free of calcium or other divalent cations. If a lower dose is needed, first take the appropriate volume as indicated below and then dilute it in 100ml of solution for infusion. To avoid potential incompatibilities, the infusion solution used for dilution should be either 0.9% w / v sodium chloride or 5% w / v glucose solution.

#### Do not mix Zoledra 4mg concentrate with solutions containing calcium or other divalent cations such as lactated Ringer's solution.

Instructions for preparing reduced doses of Zoledra 4mg :

Collect an appropriate volume of the concentrated solution as follows :

- 4.4 ml for a dose of 3.5 mg
- 4.1 ml for a dose of 3.3 mg
- 3.8 ml for a dose of 3.0 mg

-Reserved for a single use. Any unused solution must be discarded. Only a clear, particle-free, colorless solution should be used. The preparation of the infusion must be performed under aseptic conditions.

-From a microbiological point of view, the diluted solution for infusion should be used immediately. If it is not used immediately, the duration and storage conditions before use are the responsibility of the user and must not exceed 24 hours at 2 ° C to 8 ° C. room temperature before administration.

-The solution containing zoledronic acid is administered in a single 15 minute infusion through a separate infusion line. The hydration status of patients should be assessed before and after administration of Zoledra 4mg to ensure they are adequately hydrated.

- Studies with several types of polyvinyl chloride, polyethylene and polypropylene infusion tubing showed no incompatibility with Zoledra 4mg.

-Since no data is available on the compatibility of Zoledra 4mg with other intravenously administered substances, Zoledra 4mg should not be mixed with other medicines or substances and should always be given through a separate infusion line.

#### How to store Zoledra 4mg ?

- keep out of the reach and sight of children.
- Do not use Zoledra 4mg after the expiry date which is stated on the carton.
- Unopened vials do not require special storage precautions.
- After opening, the diluted infusion solution of Zoledra 4mg should be used immediately to prevent contamination.

#### This is a medicine

- A medicine is a product but not like any other product.
- A medicine is a product that affects your health if it's not used properly - it can be health threatening.
- Strictly adhere to the prescription of your Doctor and the use instructions prescribed, follow your pharmacist advice.
- Your doctor and your pharmacist know the medicine, its use and side effect.
- Don't stop the use of the treatment on your own during the prescribed time.
- Don't retake. Don't increase the doses without doctor's advice.

Keep the medicines out of reach of children

NO026100

Médis