

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zoledronic Acid Hospira 4 mg/5 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα φιαλίδιο με 5 ml πυκνού διαλύματος περιέχει 4 mg zoledronic acid (ως μονοϋδρικό).

Ένα ml πυκνού διαλύματος περιέχει 0,8 mg zoledronic acid (ως μονοϋδρικό).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείρο πυκνό διάλυμα)

Διαυγές και άχρωμο διάλυμα

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

- Πρόληψη των συμβαμάτων σχετιζομένων με το σκελετό (παθολογικά κατάγματα, συμπίεση του νωτιαίου μυελού, ακτινοβολία ή εγχείρηση στα οστά ή υπερασβεστιαμία προκαλούμενη από όγκο) σε ενήλικες ασθενείς με προχωρημένου σταδίου κακοήθειες που εμπλέκουν τα οστά.
- Θεραπεία ενήλικων ασθενών με υπερασβεστιαμία προκαλούμενη από όγκο (ΤΠΗ).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το zoledronic acid πρέπει να συνταγογραφείται και να χορηγείται στους ασθενείς μόνο από επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης με εμπειρία στη χορήγηση ενδοφλέβιων διφωσφονικών. Στους ασθενείς υπό θεραπεία με zoledronic acid θα πρέπει να δίνονται το φύλλο οδηγιών χρήσης και η κάρτα υπενθύμισης του ασθενούς.

#### Δοσολογία

Πρόληψη των συμβαμάτων σχετιζομένων με το σκελετό σε ασθενείς με προχωρημένου σταδίου κακοήθειες που εμπλέκουν τα οστά

#### *Ενήλικες και ηλικιωμένοι*

Η συνιστώμενη δόση στην πρόληψη των συμβαμάτων σχετιζομένων με το σκελετό σε ασθενείς με προχωρημένου σταδίου κακοήθειες που εμπλέκουν τα οστά είναι 4 mg zoledronic acid κάθε 3 έως 4 εβδομάδες.

Στους ασθενείς θα πρέπει επίσης να χορηγείται ένα, από του στόματος, συμπλήρωμα ασβεστίου των 500 mg και 400 IU βιταμίνης D ημερησίως.

Για τη λήψη της απόφασης για τη θεραπεία ασθενών με οστικές μεταστάσεις για την πρόληψη συμβαμάτων που σχετίζονται με το σκελετό θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη ότι η έναρξη της επίδρασης της θεραπείας είναι 2-3 μήνες.

## Θεραπεία της ΤΠΗ

### *Ενήλικες και ηλικιωμένοι*

Η συνιστώμενη δοσολογία σε υπερασβεστιαμία (ασβέστιο ορού μετά από διόρθωση λευκωματίνης  $\geq 12,0$  mg/dl ή  $3,0$  mmol/l) είναι μία εφάπαξ δόση  $4$  mg zoledronic acid.

### *Νεφρική δυσλειτουργία*

#### *ΤΠΗ:*

Η θεραπεία με zoledronic acid σε ασθενείς με ΤΠΗ οι οποίοι είχαν επίσης σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία θα πρέπει να πραγματοποιηθεί μόνο μετά από αξιολόγηση των κινδύνων και ωφελειών της θεραπείας. Σε κλινικές μελέτες, οι ασθενείς με κρεατινίνη ορού  $>400$   $\mu\text{mol/l}$  ή  $>4,5$  mg/dl εξαιρέθηκαν. Η ρύθμιση της δόσης δεν είναι απαραίτητη σε ασθενείς με ΤΠΗ και κρεατινίνη ορού  $<400$   $\mu\text{mol/l}$  ή  $<4,5$  mg/dl (βλ. παράγραφο 4.4).

*Πρόληψη των συμβαμάτων σχετιζομένων με το σκελετό σε ασθενείς με προχωρημένου σταδίου κακοήθειες που εμπλέκουν τα οστά:*

Κατά την έναρξη θεραπείας με zoledronic acid σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα ή με μεταστατικές οστικές αλλοιώσεις από συμπαγείς όγκους, θα πρέπει να καθορίζεται η κρεατινίνη του ορού και η κάθαρση της κρεατινίνης (CL<sub>Cr</sub>). Η κάθαρση κρεατινίνης υπολογίζεται από την κρεατινίνη του ορού χρησιμοποιώντας την εξίσωση Cockcroft-Gault. Το zoledronic acid δεν συνιστάται στους ασθενείς που παρουσιάζουν σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία η οποία καθορίζεται γι' αυτόν τον πληθυσμό ως CL<sub>Cr</sub>  $<30$  ml/min πριν την έναρξη της θεραπείας. Σε κλινικές μελέτες με zoledronic acid οι ασθενείς με κρεατινίνη ορού  $> 265$   $\mu\text{mol/l}$  ή  $>3,0$  mg/dl εξαιρέθηκαν.

Σε ασθενείς με οστικές μεταστάσεις που παρουσιάζουν ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία η οποία καθορίζεται για τον πληθυσμό αυτόν ως CL<sub>Cr</sub>  $30-60$  ml/min, πριν την έναρξη της θεραπείας συνιστάται η ακόλουθη δόση zoledronic acid (βλ. επίσης παράγραφο 4.4):

Τιμή αναφοράς κάθαρσης κρεατινίνης (ml/min)	Συνιστώμενη δόση zoledronic acid *
$> 60$	$4,0$ mg zoledronic acid
$50-60$	$3,5$ mg* zoledronic acid
$40-49$	$3,3$ mg* zoledronic acid
$30-39$	$3,0$ mg* zoledronic acid

\*Οι δόσεις έχουν υπολογισθεί με την υπόθεση ότι ο στόχος της AUC είναι  $0,66$  (mg•hr/l)(CL<sub>Cr</sub>= $75$  ml/min). Οι μειωμένες δόσεις για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία αναμένεται να επιτύχουν την ίδια AUC όπως αυτή που παρατηρείται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης  $75$  ml/min.

Μετά την έναρξη της θεραπείας, η κρεατινίνη του ορού θα πρέπει να υπολογίζεται πριν από κάθε δόση zoledronic acid και η θεραπεία θα πρέπει να μη χορηγείται εάν η νεφρική λειτουργία επιδεινωθεί. Σε κλινικές μελέτες επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας καθορίστηκε ως εξής:

- Για ασθενείς με φυσιολογική τιμή αναφοράς κρεατινίνης ορού ( $<1,4$  mg/dl ή  $<124$   $\mu\text{mol/l}$ ), αύξηση κατά  $0,5$  mg/dl ή  $44$   $\mu\text{mol/l}$ .
- Για ασθενείς με παθολογική τιμή αναφοράς κρεατινίνης ορού ( $>1,4$  mg/dl ή  $>124$   $\mu\text{mol/l}$ ), αύξηση κατά  $1,0$  mg/dl ή  $88$   $\mu\text{mol/l}$ .

Σε κλινικές μελέτες, η αγωγή με zoledronic acid συνεχίστηκε μόνο όταν τα επίπεδα κρεατινίνης επανήλθαν σε εύρος 10% της βασικής τιμής αναφοράς (βλ. παράγραφο 4.4). Η αγωγή με zoledronic acid θα πρέπει να συνεχισθεί στην ίδια δόση που χορηγούνταν πριν τη διακοπή της αγωγής.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του zoledronic acid σε παιδιά ηλικίας 1 έτους ως 17 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στην παράγραφο 5.1 αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

#### Τρόπος χορήγησης

Ενδοφλέβια χρήση.

Το Zoledronic Acid Hospira περαιτέρω αραιωμένο στα 100 ml (βλ. παράγραφο 6.6) θα πρέπει να χορηγείται ως εφάπαξ ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα όχι μικρότερο των 15 λεπτών.

Σε ασθενείς με ήπια ως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, συνιστώνται μειωμένες δόσεις zoledronic acid (βλ. παράγραφο «Δοσολογία» παραπάνω και παράγραφο 4.4).

#### Οδηγίες για παρασκευή μειωμένων δόσεων Zoledronic Acid Hospira

Ανασύρατε έναν καθορισμένο όγκο του πυκνού διαλύματος, όπως παρακάτω:

- 4,4 ml για δόση 3,5 mg
- 4,1 ml για δόση 3,3 mg
- 3,8 ml για δόση 3,0 mg

Η ανασυρθείσα ποσότητα του πυκνού διαλύματος πρέπει να αραιώνεται περαιτέρω σε 100 ml στείρου ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ή σε διάλυμα γλυκόζης 5% w/v. Η δόση θα πρέπει να χορηγείται ως εφάπαξ ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα όχι μικρότερο των 15 λεπτών.

Το Zoledronic Acid Hospira δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα εγχύσιμα διαλύματα τα οποία περιέχουν ασβέστιο ή άλλα δισθενή κατιόντα όπως το γαλακτικό διάλυμα Ringer's και θα πρέπει να χορηγείται ως μόνο ενδοφλέβιο διάλυμα σε ξεχωριστή γραμμή έγχυσης.

Οι ασθενείς πρέπει να διατηρούνται καλά ενυδατωμένοι πριν από και μετά από τη χορήγηση του Zoledronic Acid Hospira.

#### **4.3 Αντενδείξεις**

- Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία, σε άλλα διφωσφονικά ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Θηλασμός (βλ. παράγραφο 4.6)

#### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

##### Γενικά

Οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται πριν τη χορήγηση zoledronic acid ώστε να επιβεβαιωθεί ότι είναι επαρκώς ενυδατωμένοι.

Θα πρέπει να αποφευχθεί η υπερενυδάτωση των ασθενών που έχουν κίνδυνο καρδιακής ανεπάρκειας.

Μετά την έναρξη θεραπείας με zoledronic acid, θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά οι συνήθεις μεταβολικοί παράγοντες, που σχετίζονται με την υπερασβεστιαμία, όπως επίπεδα ασβεστίου, φωσφορικών και μαγνησίου στον ορό. Εάν παρουσιασθεί υποασβεστιαμία, υποφωσφαταιμία ή υπομαγνησισαιμία μπορεί να απαιτηθεί μικρής διάρκειας συμπληρωματική αγωγή.

Ασθενείς με υπερασβεστιαμία που δεν υπόκεινται σε θεραπεία έχουν γενικώς νεφρική δυσλειτουργία κάποιου βαθμού, για αυτό το λόγο ο έλεγχος της νεφρικής τους λειτουργίας θα πρέπει να προβλεφθεί.

Άλλα προϊόντα που περιέχουν zoledronic acid ως δραστική ουσία είναι διαθέσιμα για ενδείξεις οστεοπόρωσης και θεραπεία της οστικής νόσου του Paget. Ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με το Zoledronic Acid Hospira δεν θα πρέπει να λαμβάνουν παράλληλα θεραπεία με οποιαδήποτε άλλα τέτοια προϊόντα ή οποιοδήποτε άλλο διφωσφονικό, καθώς οι συνδυασμένες επιδράσεις αυτών των παραγόντων είναι άγνωστες.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, δηλαδή είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

### Νεφρική ανεπάρκεια

Ασθενείς με ΤΠΗ και με ένδειξη επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας θα πρέπει να αξιολογηθούν κατάλληλα και να δοθεί προσοχή στο εάν το πιθανό όφελος της αγωγής με zoledronic acid υπερτερεί του πιθανού κινδύνου.

Στην απόφαση να δοθεί αγωγή σε ασθενείς με οστικές μεταστάσεις για τη πρόληψη των συμβαμάτων σχετιζομένων με το σκελετό θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι για την έναρξη του θεραπευτικού αποτελέσματος απαιτούνται 2-3 μήνες.

Το zoledronic acid έχει συσχετισθεί με αναφορές νεφρικής δυσλειτουργίας. Στους παράγοντες, οι οποίοι πιθανόν αυξάνουν την πιθανότητα επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας, περιλαμβάνονται η αφυδάτωση, η προϋπάρχουσα νεφρική βλάβη, οι πολλαπλοί κύκλοι zoledronic acid και άλλων διφωσφονικών καθώς επίσης και η χρήση άλλων νεφροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων. Παρ' όλο που ο κίνδυνος μειώνεται με μία δόση zoledronic acid χορηγούμενη σε χρονικό διάστημα 15 λεπτών, επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας μπορεί ακόμα να παρουσιασθεί. Επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, εξέλιξη σε νεφρική ανεπάρκεια και αιμοκάθαρση έχουν αναφερθεί σε ασθενείς μετά την αρχική δόση ή μετά από εφάπαξ δόση 4 mg zoledronic acid. Αυξήσεις της κρεατινίνης ορού μπορεί επίσης να παρουσιασθούν, αν και λιγότερο συχνά, σε κάποιους ασθενείς με χρόνια χορήγηση του zoledronic acid στις συνιστώμενες δόσεις για την πρόληψη των συμβαμάτων σχετιζομένων με το σκελετό.

Τα επίπεδα κρεατινίνης ορού των ασθενών θα πρέπει να έχουν μετρηθεί πριν από κάθε δόση zoledronic acid. Σε ασθενείς με οστικές μεταστάσεις, με ήπια έως μέτρια νεφρική βλάβη, κατά την έναρξη της θεραπείας συνιστώνται χαμηλότερες δόσεις zoledronic acid. Σε ασθενείς που εμφανίζεται ένδειξη νεφρικής επιδείνωσης κατά τη διάρκεια της αγωγής, το zoledronic acid θα πρέπει να μην χορηγείται. Το zoledronic acid πρέπει να χορηγηθεί μόνο όταν τα επίπεδα κρεατινίνης του ορού επανέλθουν σε εύρος 10% της βασικής τιμής αναφοράς. Η θεραπεία με zoledronic acid θα πρέπει να συνεχίζεται με την ίδια δόση που χορηγούνταν πριν τη διακοπή της θεραπείας.

Έχοντας υπ' όψη την πιθανή επίδραση του zoledronic acid στη νεφρική λειτουργία, την έλλειψη δεδομένων κλινικής ασφάλειας σε ασθενείς με βαριά νεφρική βλάβη (στις κλινικές μελέτες ορίστηκε ως κρεατινίνη ορού  $\geq 400 \mu\text{mol/l}$  ή  $\geq 4,5 \text{ mg/dl}$  για ασθενείς με ΤΠΗ και  $\geq 265 \mu\text{mol/l}$  ή  $\geq 3,0 \text{ mg/dl}$  για ασθενείς με καρκίνο και οστικές μεταστάσεις, αντίστοιχα) στην τιμή αναφοράς και την ύπαρξη περιορισμένου μόνο αριθμού φαρμακοκινητικών δεδομένων σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία στην τιμή αναφοράς (κάθαρση κρεατινίνης  $< 30 \text{ ml/min}$ ), η χρήση του zoledronic acid δε συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

### Ηπατική ανεπάρκεια

Επειδή υπάρχουν περιορισμένα κλινικά δεδομένα, σε ασθενείς με βαριά ηπατική ανεπάρκεια δεν μπορούν να δοθούν δοσολογικές συστάσεις σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών.

## Οστεονέκρωση

### Οστεονέκρωση της γνάθου

Έχει αναφερθεί οστεονέκρωση της γνάθου όχι συχνά σε κλινικές μελέτες και μετά την κυκλοφορία σε ασθενείς που ελάμβαναν zoledronic acid.

Η έναρξη της θεραπείας ή ένας νέος κύκλος θεραπείας θα πρέπει να καθυστερούν σε ασθενείς με μη επουλωμένες ανοικτές βλάβες των μαλακών ιστών του στόματος, με εξαίρεση τις επείγουσες ιατρικές καταστάσεις. Συνιστάται οδοντιατρική εξέταση με κατάλληλη προληπτική οδοντιατρική παρέμβαση και εξατομικευμένη αξιολόγηση της σχέσεως οφέλους-κινδύνου πριν από τη θεραπεία με διφωσφονικά σε ασθενείς με συνυπάρχοντες παράγοντες κινδύνου.

Οι παρακάτω παράγοντες κινδύνου θα πρέπει να ληφθούν υπόψη όταν εκτιμάται ο εξατομικευμένος κίνδυνος ανάπτυξης οστεονέκρωσης της γνάθου ( ONJ):

- Δραστικότητα των διφωσφονικών (μεγαλύτερος κίνδυνος από ισχυρό δραστικό συνδυασμό), οδός χορήγησης (μεγαλύτερος κίνδυνος από παρεντερική χορήγηση) και αθροιστικές δόσεις του διφωσφονικού.
- Καρκίνος, συννοσηρότητες (π.χ. αναιμία, διαταραχές της πήξης, λοίμωξη), κάπνισμα.
- Συγχορηγούμενες θεραπείες: χημειοθεραπεία, αναστολείς της αγγειογένεσης (βλ. παράγραφο 4.5), ακτινοθεραπεία στην κεφαλή και το λαιμό, κορτικοστεροειδή.
- Ιστορικό οδοντικής ασθένειας, κακή στοματική υγιεινή, περιοδοντίτιδα, επεμβατική οδοντιατρική παρέμβαση (π.χ. εξαγωγές οδόντων), και μη καλά εφαρμοζόμενες τεχνητές οδοντοστοιχίες

Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να παροτρύνονται να διατηρούν καλή στοματική υγιεινή, να υποβάλλονται στους καθιερωμένους οδοντιατρικούς ελέγχους και να αναφέρουν αμέσως οποιαδήποτε στοματικά συμπτώματα όπως κινητικότητα οδόντων, πόνο ή οίδημα, ή μη επούλωση των ελκών ή έκκριση κατά την διάρκεια της θεραπείας με zoledronic acid.

Κατά την διάρκεια της θεραπείας, οι επεμβατικές οδοντιατρικές διαδικασίες θα πρέπει να γίνονται μόνο μετά από προσεκτική εκτίμηση και να αποφεύγονται χρονικά κοντά στη χορήγηση zoledronic acid. Για τους ασθενείς που αναπτύσσουν οστεονέκρωση της γνάθου ενώ είναι σε θεραπεία με διφωσφονικά, η χειρουργική στα δόντια μπορεί να παροξύνει την κατάσταση. Στους ασθενείς που απαιτούνται οδοντιατρικές παρεμβάσεις δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα που να υποδηλώνουν ότι η διακοπή των διφωσφονικών μειώνει τον κίνδυνο οστεονέκρωσης της γνάθου. Το σχέδιο διαχείρισης των ασθενών που αναπτύσσουν οστεονέκρωση της γνάθου θα πρέπει να καθορίζεται σε στενή συνεργασία του θεράποντος γιατρού με έναν οδοντίατρο ή στοματοχειρουργό με εμπειρία στην οστεονέκρωση της γνάθου. Θα πρέπει να εξετάζεται η προσωρινή διακοπή της θεραπείας με zoledronic acid έως ότου υποχωρήσει η κατάσταση και αντιμετωπισθούν κατά το δυνατόν οι συμβάλλοντες παράγοντες κινδύνου.

### Οστεονέκρωση άλλων ανατομικών θέσεων

Οστεονέκρωση του έξω ακουστικού πόρου αναφέρθηκε με τη χρήση διφωσφονικών αλάτων, κυρίως σε περιπτώσεις μακροχρόνιας θεραπείας. Στους πιθανούς παράγοντες κινδύνου οστεονέκρωσης του έξω ακουστικού πόρου περιλαμβάνονται η χρήση στεροειδών και η χημειοθεραπεία, ή/και τοπικοί παράγοντες κινδύνου όπως κάποια λοίμωξη ή τραυματισμός. Σε ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά άλατα και παρουσιάζουν συμπτώματα στο αυτί, όπως χρόνιες λοιμώξεις του αυτιού, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα οστεονέκρωσης του έξω ακουστικού πόρου.

Επιπλέον, υπήρξαν σποραδικές αναφορές οστεονέκρωσης άλλων περιοχών, συμπεριλαμβανομένου του ισχίου και του μηριαίου οστού, που αναφέρθηκαν κυρίως σε ενήλικες ασθενείς με καρκίνο που έλαβαν θεραπεία με Zoledronic Acid Hospira.

### Μυοσκελετικό άλγος

Σύμφωνα με την εμπειρία που αποκτήθηκε μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν zoledronic acid, σοβαρός πόνος των οστών, των αρθρώσεων και/ή των μυών

που περιστασιακά καθιστά τους ασθενείς ανίκανους. Ωστόσο, οι αναφορές αυτές δεν ήταν συχνές. Ο χρόνος ως την έναρξη των συμπτωμάτων ποικίλει από μία ημέρα ως αρκετούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Οι περισσότεροι ασθενείς ανακουφίστηκαν από τα συμπτώματα μετά τη διακοπή της θεραπείας. Μια υποομάδα παρουσίασε υποτροπή των συμπτωμάτων όταν επαναπροκλήθηκε με zoledronic acid ή άλλο διφωσφονικό.

#### Άτυπα κατάγματα του μηριαίου οστού

Άτυπα υποτροχαντήρια κατάγματα και κατάγματα της διάφυσης του μηριαίου έχουν αναφερθεί με θεραπεία με διφωσφονικά, κυρίως σε ασθενείς που λαμβάνουν μακροχρόνια θεραπεία για την οστεοπόρωση. Αυτά τα εγκάρσια ή μικρά λοξά κατάγματα μπορούν να συμβούν οπουδήποτε κατά μήκος του μηριαίου οστού, από ακριβώς κάτω από τον ελάσσονα τροχαντήρα μέχρι και ακριβώς επάνω από το υπερκονδύλιο κύρτωμα. Αυτά τα κατάγματα συμβαίνουν μετά από μικρό ή καθόλου τραυματισμό και μερικοί ασθενείς βιώνουν πόνο στο μηρό ή στη βουβωνική χώρα, που συνδέεται συχνά με απεικονιστικά ευρήματα των καταγμάτων υπερβολικής επιβάρυνσης, εβδομάδες ή και μήνες πριν παρουσιάσουν πλήρες κάταγμα μηριαίου. Τα κατάγματα είναι συχνά αμφοτερόπλευρα, ως εκ τούτου το αντίπλευρο μηριαίο οστό πρέπει να εξεταστεί σε ασθενείς που έλαβαν διφωσφονικά και που έχουν υποστεί κάταγμα του μηριαίου άξονα. Πτώχή επούλωση των καταγμάτων αυτών έχει επίσης αναφερθεί. Το ενδεχόμενο διακοπής των διφωσφονικών σε ασθενείς που υπάρχει υποψία ότι έχουν άτυπο κάταγμα μηριαίου θα πρέπει να εκτιμηθεί εν αναμονή της αξιολόγησης του ασθενούς, με βάση την εξατομικευμένη αξιολόγηση του οφέλους/κινδύνου.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με διφωσφονικά οι ασθενείς πρέπει να ευαισθητοποιούνται ώστε να αναφέρουν οποιοδήποτε πόνο στο μηρό, στο ισχίο ή στη βουβωνική χώρα και κάθε ασθενής που παρουσιάζει αυτά τα συμπτώματα πρέπει να αξιολογείται για ατελές κάταγμα του μηριαίου.

#### Υποασβεστιαμία

Έχει αναφερθεί υποασβεστιαμία σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με zoledronic acid. Καρδιακή αρρυθμία και νευρολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες (στις οποίες περιλαμβάνονται σπασμοί, υπαισθησία και τετανία) έχουν αναφερθεί ως δευτερογενείς σε περιπτώσεις σοβαρής υποασβεστιαμίας. Περιστατικά σοβαρής υποασβεστιαμίας για την αντιμετώπιση των οποίων απαιτήθηκε εισαγωγή σε νοσοκομείο έχουν αναφερθεί. Σε μερικές περιπτώσεις, η υποασβεστιαμία μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή (βλ. παράγραφο 4.8). Συνιστάται προσοχή όταν το zoledronic acid χορηγείται με φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία είναι γνωστό ότι προκαλούν υποασβεστιαμία, καθώς μπορεί να έχουν συνεργική δράση με αποτέλεσμα σοβαρή υποασβεστιαμία (βλ. παράγραφο 4.5). Το ασβέστιο του ορού πρέπει να μετράται και η υποασβεστιαμία πρέπει να διορθώνεται πριν από την έναρξη της θεραπείας με zoledronic acid. Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν επαρκή συμπληρώματα με ασβέστιο και βιταμίνη D.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Σε κλινικές μελέτες, το zoledronic acid έχει συγχωρηγηθεί, χωρίς να υπάρξει κάποια κλινικά φανερή αλληλεπίδραση με συνήθη αντικαρκινικά φάρμακα, διουρητικά, αντιβιοτικά και αναλγητικά. Παρόλο που δεν έχουν διεξαχθεί κανονικές κλινικές μελέτες αλληλεπίδρασης, το zoledronic acid δείχνει ότι δε δεσμεύεται σημαντικά με τις πρωτεΐνες του πλάσματος και δεν αναστέλλει τα ένζυμα του P450 *in vitro* (βλ. παράγραφο 5.2).

Συνιστάται προσοχή, όταν χορηγούνται διφωσφονικά με αμινογλυκοσίδες, καλσιτονίνη ή διουρητικά της αγκύλης λόγω του ότι αυτοί οι παράγοντες μπορεί να έχουν προσθετική δράση, με αποτέλεσμα να μειώσουν τα επίπεδα του ασβεστίου στο ορό για μεγαλύτερα χρονικά διαστήματα από αυτά που απαιτούνται (βλέπε παράγραφο 4.4).

Ενδείκνυται προσοχή όταν το zoledronic acid χρησιμοποιείται με άλλα πιθανώς νεφροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα. Πρέπει επίσης να δίνεται προσοχή στην πιθανότητα πρόκλησης υπομαγνησταιμίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα, ο κίνδυνος νεφρικής δυσλειτουργίας μπορεί να αυξηθεί όταν το zoledronic acid χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με θαλιδομίδη.

Συνιστάται προσοχή όταν το Zoledronic Acid Hospira χορηγείται με αντι-αγγειογενετικά φαρμακευτικά προϊόντα καθώς έχει παρατηρηθεί αύξηση της συχνότητας εμφάνισης οστεονέκρωσης της γνάθου (ONJ) σε ασθενείς που υποβάλλονταν ταυτόχρονα σε θεραπεία με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Εγκυμοσύνη

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση του zoledronic acid σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα με το zoledronic acid κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Το zoledronic acid δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να συστήνεται η αποφυγή της εγκυμοσύνης.

##### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το zoledronic acid απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Το zoledronic acid αντενδείκνυται σε θηλάζουσες γυναίκες (βλ. παράγραφο 4.3).

##### Γονιμότητα

Το zoledronic acid έχει αξιολογηθεί για πιθανές ανεπιθύμητες επιδράσεις στη γονιμότητα της γονικής και της F1 γενεάς στους αρουραίους. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα μεγιστοποιημένες φαρμακολογικές επιδράσεις που θεωρείται ότι σχετίζονται με την οφειλόμενη στη δραστική ουσία αναστολή του μεταβολισμού του σκελετικού ασβεστίου, με αποτέλεσμα την περιγεννητική υπασβεστιαμία, μια επίδραση της κατηγορίας των διφωσφονικών, δυστοκία και πρόωρο τερματισμό της μελέτης. Κατά συνέπεια τα αποτελέσματα αυτά απέκλεισαν τον καθορισμό οριστικής επίδρασης του zoledronic acid στη γονιμότητα στους ανθρώπους.

#### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Ανεπιθύμητες ενέργειες όπως η ζάλη και η υπνηλία μπορεί να έχουν επίδραση στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων. Συνεπώς θα πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή στη χρήση του zoledronic acid παράλληλα με οδήγηση ή χειρισμό μηχανημάτων.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

##### Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Εντός τριών ημερών από τη χορήγηση του zoledronic acid έχει συχνά αναφερθεί μία αντίδραση οξείας φάσεως με συμπτώματα που περιλαμβάνουν οστικό άλγος, πυρετό, κόπωση, αρθραλγία, μυαλγία, ρίγη και αρθρίτιδα με επακόλουθο οίδημα. Αυτά τα συμπτώματα συνήθως υποχωρούν μέσα σε λίγες ημέρες (βλ. περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών).

Οι ακόλουθοι είναι σημαντικοί αναγνωρισμένοι κίνδυνοι με το zoledronic acid στις εγκεκριμένες ενδείξεις:

Διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας, οστεονέκρωση της γνάθου, αντίδραση οξείας φάσεως, υπασβεστιαμία, κοιλιακή μαρμαρυγή, αναφυλαξία, διάμεση πνευμονοπάθεια. Οι συχνότητες για κάθε ένα από αυτούς τους αναγνωρισμένους κινδύνους παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.



## Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες, στον Πίνακα 1, έχουν συγκεντρωθεί από κλινικές μελέτες και από αναφορές που ελήφθησαν μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, κυρίως μετά από χρόνια θεραπεία με zoledronic acid 4 mg:

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατατάσσονται υπό τίτλους συχνότητας, με πρώτες τις πιο συχνές, ακολουθώντας την παρακάτω σύμβαση: Πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

**Πίνακας 1**

<b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b>		
	Συχνές:	Αναιμία
	Όχι συχνές:	Θρομβοπενία, λευκοπενία
	Σπάνιες:	Πανκυτταροπενία
<b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>		
	Όχι συχνές:	Αντίδραση υπερευαισθησίας
	Σπάνιες:	Αγγειονευρωτικό οίδημα
<b>Ψυχιατρικές διαταραχές</b>		
	Όχι συχνές:	Άγχος, διαταραχή ύπνου
	Σπάνιες:	Σύγχυση
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>		
	Συχνές:	Κεφαλαλγία
	Όχι συχνές:	Ζάλη, παραισθησία, δυσγευσία, υπαισθησία, υπεραισθησία, τρόμος, υπνηλία
	Πολύ σπάνιες:	Σπασμοί, υπαισθησία και τετανία (δευτερογενείς σε υποασβεστιαμία)
<b>Οφθαλμικές διαταραχές</b>		
	Συχνές:	Επιπεφυκίτιδα
	Όχι συχνές:	Θαμπή όραση, σκληρίτιδα και φλεγμονή του οφθαλμικού κόγχου
	Σπάνιες:	Ραγοειδίτιδα
	Πολύ σπάνιες:	Επισκληρίτιδα
<b>Καρδιακές διαταραχές</b>		
	Όχι συχνές:	Υπέρταση, υπόταση, κολπική μαρμαρυγή, υπόταση που οδηγεί σε συγκοπή ή κυκλοφορική κατέρρευση
	Σπάνιες:	Βραδυκαρδία, καρδιακή αρρυθμία (δευτερογενής σε υποασβεστιαμία)
<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου</b>		
	Όχι συχνές:	Δύσπνοια, βήχας, βρογχόσπασμος
	Σπάνιες:	Διάμεση πνευμονοπάθεια
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος</b>		
	Συχνές:	Ναυτία, έμετος, μειωμένη όρεξη
	Όχι συχνές:	Διάρροια, δυσκοιλιότητα, κοιλιακό άλγος, δυσπεψία, στοματίτιδα, ξηροστομία

<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>		
	Όχι συχνές:	Κνησμός, εξάνθημα (συμπεριλαμβανομένου του ερυθρηματώδους και κηλιδώδους), αυξημένη εφίδρωση
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>		
	Συχνές:	Οστικό άλγος, μυαλγία, αρθραλγία, γενικευμένο άλγος
	Όχι συχνές:	Μυϊκοί σπασμοί, οστεονέκρωση της γνάθου
	Πολύ σπάνιες:	Οστεονέκρωση του έξω ακουστικού πόρου (ανεπιθύμητη ενέργεια των διφωσφονικών αλάτων) και άλλων ανατομικών θέσεων, συμπεριλαμβανομένου του μηριαίου οστού και του ισχίου.
<b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>		
	Συχνές:	Νεφρική δυσλειτουργία
	Όχι συχνές:	Οξεία νεφρική ανεπάρκεια, αιματουρία, πρωτεϊνουρία
	Σπάνιες	Επίκτητο σύνδρομο Fanconi
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>		
	Συχνές:	Πυρετός, γριπώδης συνδρομή (περιλαμβανομένης κόπωσης, ρίγους, αισθήματος κακουχίας και εξάψεων)
	Όχι συχνές:	Εξασθένηση, περιφερικό οίδημα, αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης (περιλαμβανομένου άλγους, ερεθισμού, οιδήματος, σκληρίας), θωρακικό άλγος, αύξηση βάρους, αναφυλακτική αντίδραση/σοκ, κνίδωση
	Σπάνιες	Αρθρίτιδα και οίδημα των αρθρώσεων ως σύμπτωμα της αντίδρασης οξείας φάσης
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>		
	Πολύ συχνές:	Υποφωσφαταιμία
	Συχνές:	Αύξηση της κρεατινίνης και ουρίας του αίματος, υπασβεστιαμία
	Όχι συχνές:	Υπομαγνησιαίμια, υποκαλσιαιμία
	Σπάνιες:	Υπερκαλσιαιμία, υπερνατριάιμια

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

##### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Το zoledronic acid έχει συσχετισθεί με αναφορές νεφρικής δυσλειτουργίας. Σε μία συγκεντρωτική ανάλυση των δεδομένων για την ασφάλεια από δοκιμές για τη χρήση του zoledronic acid στην πρόληψη των σχετιζόμενων με το σκελετό συμβαμάτων σε ασθενείς με προχωρημένου σταδίου κακοήθειες που εμπλέκουν τα οστά, η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών νεφρικής δυσλειτουργίας, για τις οποίες υπήρχε υποψία συσχέτισης με το zoledronic acid (ανεπιθύμητες ενέργειες) ήταν όπως παρακάτω: πολλαπλό μνέλωμα (3,2%), καρκίνος του προστάτη (3,1%), καρκίνος του μαστού (4,3%), πνεύμονα και άλλοι συμπαγείς όγκοι (3,2%). Παράγοντες που μπορεί να αυξάνουν την πιθανότητα επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας περιλαμβάνουν αφυδάτωση, προϋπάρχουσα νεφρική δυσλειτουργία, πολλαπλούς κύκλους θεραπείας με zoledronic acid ή άλλα διφωσφονικά, όπως επίσης την ταυτόχρονη χρήση νεφροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων ή χρήση συντομότερου χρόνου έγχυσης από τον γενικά συνιστώμενο. Νεφρική επιδείνωση, εξέλιξη σε νεφρική

ανεπάρκεια και αιμοκάθαρση έχει αναφερθεί σε ασθενείς μετά την αρχική δόση ή μια εφάπαξ δόση 4 mg zoledronic acid (βλ. παράγραφο 4.4).

#### *Οστεονέκρωση της γνάθου*

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οστεονέκρωσης της γνάθου κυρίως σε ασθενείς με καρκίνο που έλαβαν αγωγή με φάρμακα που αναστέλλουν την οστική επαναρρόφηση όπως το zoledronic acid (βλ. παράγραφο 4.4). Πολλοί από αυτούς τους ασθενείς λάμβαναν επίσης χημειοθεραπεία και κορτικοστεροειδή και παρουσίασαν σημεία τοπικών λοιμώξεων συμπεριλαμβανομένης της οστεομυελίτιδας. Η πλειονότητα των αναφορών αυτών αφορά σε καρκινοπαθείς μετά από εξαγωγές οδόντων ή άλλες οδοντιατρικές επεμβάσεις.

#### *Κολπική μαρμαρυγή*

Σε μία 3ετή, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη μελέτη που αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του zoledronic acid 5 mg άπαξ ετησίως έναντι εικονικού φαρμάκου στη θεραπεία της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης (PMO) η συνολική επίπτωση της κολπικής μαρμαρυγής ήταν 2,5% (96 από 3.862) και 1,9% (75 από 3.852) σε ασθενείς που λάμβαναν zoledronic acid 5 mg και εικονικό φάρμακο αντίστοιχα. Το ποσοστό σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων κολπικής μαρμαρυγής ήταν 1,3% (51 από 3.862) και 0,6% (22 από 3.852) σε ασθενείς που λάμβαναν zoledronic acid 5 mg και εικονικό φάρμακο αντίστοιχα. Η ανισορροπία που παρατηρήθηκε σε αυτή τη μελέτη δεν έχει παρατηρηθεί σε άλλες μελέτες με zoledronic acid περιλαμβανομένων και αυτών με zoledronic acid 4 mg κάθε 3-4 εβδομάδες σε ογκολογικούς ασθενείς. Ο μηχανισμός πίσω από την αυξημένη επίπτωση κολπικής μαρμαρυγής σε αυτή μόνο την κλινική μελέτη είναι άγνωστος.

#### *Αντίδραση οξείας φάσης*

Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια συνίσταται από μία ομάδα συμπτωμάτων που περιλαμβάνουν πυρετό, μυαλγία, κεφαλαλγία, πόνο στα άκρα, ναυτία, έμετο, διάρροια, αρθραλγία και αρθρίτιδα με επακόλουθο οίδημα των αρθρώσεων. Ο χρόνος έναρξης είναι  $\leq 3$  ημέρες μετά την έγχυση του zoledronic acid και η αντίδραση αναφέρεται και με τους όρους συμπτώματα «γριππώδη» ή «μετά από τη χορήγηση».

#### *Ατυπα κατάγματα του μηριαίου*

Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, οι ακόλουθες αντιδράσεις έχουν αναφερθεί (συχνότητα σπάνιες):

Ατυπα υποτροχανθήρια κατάγματα και κατάγματα της διάφυσης του μηριαίου (ανεπιθύμητη ενέργεια της κατηγορίας των διφωσφονικών).

#### *Ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την υποασβεστιαμία*

Η υποασβεστιαμία είναι ένας σημαντικός αναγνωρισμένος κίνδυνος με το zoledronic acid στις εγκεκριμένες του ενδείξεις. Με βάση την επισκόπηση τόσο των κλινικών μελετών όσο και των περιστατικών μετά από την κυκλοφορία του φαρμάκου, υπάρχουν αρκετά στοιχεία ώστε να υποστηριχθεί μία συσχέτιση μεταξύ της θεραπείας με zoledronic acid, του αναφερόμενου περιστατικού υποασβεστιαμίας, και της δευτερογενούς ανάπτυξης καρδιακής αρρυθμίας. Επιπλέον, υπάρχουν στοιχεία συσχέτισης μεταξύ της υποασβεστιαμίας και των δευτερογενών νευρολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρονται σε αυτά τα περιστατικά και στις οποίες περιλαμβάνονται σπασμοί, υπαισθησία και τετανία (βλ. παράγραφο 4.4)

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#)

## 4.9 Υπερδοσολογία

Η κλινική εμπειρία με οξεία υπερδοσολογία του zoledronic acid είναι περιορισμένη. Έχει αναφερθεί κατά λάθος χορήγηση δόσεων έως 48 mg zoledronic acid. Ασθενείς που έλαβαν μεγαλύτερες δόσεις από τις συνιστώμενες (βλ. παράγραφο 4.2) πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά, καθώς έχουν παρατηρηθεί, νεφρική δυσλειτουργία (περιλαμβανομένης της νεφρικής ανεπάρκειας) και διαταραχές των ηλεκτρολυτών στον ορό (περιλαμβανομένου του ασβεστίου, του φωσφόρου και του μαγνησίου). Σε περίπτωση υπασβεστιαϊμίας, θα πρέπει να χορηγείται γλυκονικό ασβέστιο με έγχυση σύμφωνα με τις ενδείξεις της κλινικής πρακτικής.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φαρμακευτικά προϊόντα για τη θεραπεία οστικών νόσων, Διφωσφονικά, κωδικός ATC: M05BA08

Το zoledronic acid ανήκει στην κατηγορία διφωσφονικών και δρα κατά κύριο λόγο στα οστά. Είναι ένας αναστολέας της οστεοκλαστικής οστικής επαναρρόφησης.

Η εκλεκτική δράση των διφωσφονικών στα οστά βασίζεται στην υψηλή έλξη που παρουσιάζουν τα μεταλλικά άλατα στα οστά, αλλά ο ακριβής μοριακός μηχανισμός που οδηγεί στην αναστολή της οστεοκλαστικής δραστηριότητας δεν έχει ακόμη ελεγχθεί πλήρως. Σε μακροχρόνιες μελέτες με ζώα το zoledronic acid αναστέλλει την επαναρρόφηση των οστών χωρίς να έχει ανεπιθύμητες επιδράσεις στο σχηματισμό, στην επίστρωση μετάλλων ή στις μηχανικές ιδιότητες των οστών.

Επιπρόσθετα, του ότι είναι ένας ισχυρός αναστολέας της επαναρρόφησης των οστών, το zoledronic acid έχει επίσης πολλές αντινεοπλασματικές ιδιότητες που θα μπορούσαν να συνεισφέρουν στη συνολική αποτελεσματικότητα στη θεραπεία της μεταστατικής νόσου των οστών. Οι ακόλουθες ιδιότητες έχουν δειχθεί σε προκλινικές μελέτες:

- *In vivo*: Αναστολή της οστεοκλαστικής επαναρρόφησης των οστών η οποία μεταβάλλει το μικροπεριβάλλον του μυελού των οστών, καθιστώντας το λιγότερο δεκτικό στην κυτταρική αύξηση του όγκου, αντι-αγγειογενετική δραστηριότητα και αναλγητική δραστηριότητα.
- *In vitro*: Αναστολή του οστεοβλαστικού πολλαπλασιασμού, άμεση κυτταροστατική και προαποπτωτική δραστηριότητα στα κύτταρα του όγκου, συνεργική κυτταροστατική δράση μαζί με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα κατά του καρκίνου, αντι-προσκολλητική/διηθητική δραστηριότητα.

#### Αποτελέσματα κλινικών μελετών για την πρόληψη συμβάντων σχετιζομένων με το σκελετό σε ασθενείς με κακοήθειες προχωρημένου σταδίου που εμπλέκουν τα οστά

Η πρώτη τυχαίοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη συνέκρινε το zoledronic acid 4 mg με το εικονικό φάρμακο στην πρόληψη των συμβαμάτων σχετιζομένων με το σκελετό (SREs) σε ασθενείς με καρκίνο προστάτη. Το zoledronic acid 4 mg μείωσε σημαντικά το ποσοστό των ασθενών που είχαν ένα τουλάχιστον συμβάν σχετιζόμενο με το σκελετό (SRE), καθυστέρησε το διάμεσο χρόνο για το πρώτο SRE για > 5 μήνες και μείωσε την ετήσια επίπτωση των συμβαμάτων ανά ασθενή-ποσοστό νοσηρότητας αναφορικά με τα οστά. Η πολλαπλή ανάλυση συμβαμάτων κατέδειξε μείωση κατά 36% του κινδύνου εμφάνισης συμβαμάτων σχετιζομένων με το σκελετό στην ομάδα του zoledronic acid 4 mg σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς που έλαβαν αγωγή με zoledronic acid 4 mg ανέφεραν μικρότερη αύξηση στον πόνο από εκείνους που έλαβαν εικονικό φάρμακο και οι διαφορές ήταν στατιστικά σημαντικές το μήνα 3, 9, 21 και 24. Λιγότεροι ασθενείς σε zoledronic acid 4 mg είχαν παθολογικά κατάγματα. Τα αποτελέσματα της

θεραπευτικής αγωγής ήταν λιγότερο έκδηλα σε ασθενείς με βλαστικές αλλοιώσεις. Τα αποτελέσματα της αποτελεσματικότητας δίδονται στον Πίνακα 2.

Σε μια δεύτερη μελέτη, που περιελάμβανε συμπαγείς όγκους εκτός από καρκίνο μαστού ή προστάτη το zoledronic acid 4 mg μείωσε σημαντικά το ποσοστό των ασθενών με ένα SRE, επιμήκυνε το διάμεσο χρόνο για το πρώτο SRE για χρονικό διάστημα > 2 μηνών και μείωσε το ποσοστό νοσηρότητας αναφορικά με τα οστά. Ανάλυση πολλαπλών συμβαμάτων έδειξε μείωση του κινδύνου κατά 30,7% στην ανάπτυξη συμβαμάτων σχετιζομένων με το σκελετό στην ομάδα του zoledronic acid 4 mg σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Τα αποτελέσματα της αποτελεσματικότητας δίδονται στον Πίνακα 3.

<b>Πίνακας 2:</b> Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας (ασθενείς με καρκίνο προστάτη που λάμβαναν ορμονική θεραπεία)						
	<u>Οποιοδήποτε SRE (+TTH)</u>		<u>Κατάγματα*</u>		<u>Ακτινοθεραπεία στα οστά</u>	
	Zoledronic acid 4 mg	Placebo	Zoledronic acid 4 mg	Placebo	Zoledronic acid 4 mg	Placebo
N	214	208	214	208	214	208
Ποσοστό ασθενών με SREs (%)	38	49	17	25	26	33
Τιμή-p	0,028		0,052		0,119	
Διάμεσος χρόνος για SRE (ημέρες)	488	321	NR	NR	NR	640
Τιμή-p	0,009		0,020		0,055	
Ποσοστό νοσηρότητας αναφορικά με τα οστά	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
Τιμή-p	0,005		0,023		0,060	
Μείωση κινδύνου εμφάνισης πολλαπλών συμβαμάτων** (%)	36	-	NA	NA	NA	NA
Τιμή-p	0,002		NA		NA	

\* Συμπεριλαμβανομένων σπονδυλικών και μη-σπονδυλικών καταγμάτων

\*\* Αναφέρεται σ' όλα τα σκελετικά συμβάματα, το συνολικό αριθμό όπως επίσης το χρόνο εμφάνισης κάθε συμβάματος κατά τη διάρκεια της μελέτης

NR Δεν επιτεύχθηκε

NA Δεν εφαρμόζεται

**Πίνακας 3:** Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας (συμπαγείς όγκοι εκτός από καρκίνο μαστού ή προστάτη)

	<u>Οποιοδήποτε SRE (+ΤΙΗ)</u>		<u>Κατάγματα*</u>		<u>Ακτινοθεραπεία στα οστά</u>	
	Zoledronic acid 4 mg	Placebo	Zoledronic acid 4 mg	Placebo	Zoledronic acid 4 mg	Placebo
N	257	250	257	250	257	250
Ποσοστό ασθενών με SREs (%)	39	48	16	22	29	34
Τιμή-p	0,039		0,064		0,173	
Διάμεσος χρόνος για SRE (ημέρες)	236	155	NR	NR	424	307
Τιμή-p	0,009		0,020		0,079	
Ποσοστό νοσηρότητας αναφορικά με τα οστά	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
Τιμή-p	0,012		0,066		0,099	
Μείωση κινδύνου εμφάνισης πολλαπλών συμβαμάτων** (%)	30,7	-	NA	NA	NA	NA
Τιμή-p	0,003		NA		NA	

\* Συμπεριλαμβανομένων σπονδυλικών και μη-σπονδυλικών καταγμάτων

\*\* Αναφέρεται σ' όλα τα σκελετικά συμβάματα, το συνολικό αριθμό όπως επίσης το χρόνο εμφάνισης κάθε συμβάματος κατά τη διάρκεια της μελέτης

NR Δεν επιτεύχθηκε

NA Δεν εφαρμόζεται

Σε μια τρίτη, φάσης III, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή μελέτη συγκρίθηκε zoledronic acid 4 mg ή παμιδρονάτη 90 mg κάθε 3 έως 4 εβδομάδες σε ασθενείς με πολλαπλό μνέλωμα ή καρκίνο μαστού με μια τουλάχιστον οστική αλλοίωση. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η αποτελεσματικότητα του zoledronic acid 4 mg ήταν συγκρίσιμη με της παμιδρονάτης 90 mg στην πρόληψη των συμβαμάτων σχετιζομένων με το σκελετό (SREs). Η ανάλυση πολλαπλών συμβαμάτων αποκάλυψε μια σημαντική μείωση του κινδύνου κατά 16% σε ασθενείς που χορηγήθηκε zoledronic acid 4 mg σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν παμιδρονάτη. Τα αποτελέσματα της αποτελεσματικότητας δίδονται στον Πίνακα 4.

<b>Πίνακας 4: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας (ασθενείς με καρκίνο μαστού και πολλαπλό μυέλωμα)</b>						
	<u>Οποιοδήποτε SRE (+T1H)</u>		<u>Κατάγματα*</u>		<u>Ακτινοθεραπεία στα οστά</u>	
	Zoledronic acid 4 mg	Pam 90 mg	Zoledronic acid 4 mg	Pam 90 mg	Zoledronic acid 4 mg	Pam 90 mg
N	561	555	561	555	561	555
Ποσοστό ασθενών με SREs (%)	48	52	37	39	19	24
Τιμή-p	0,198		0,653		0,037	
Διάμεσος χρόνος για SRE (ημέρες)	376	356	NR	714	NR	NR
Τιμή-p	0,151		0,672		0,026	
Ποσοστό νοσηρότητας αναφορικά με τα οστά	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
Τιμή-p	0,084		0,614		0,015	
Μείωση κινδύνου εμφάνισης πολλαπλών συμβαμάτων** (%)	16	-	NA	NA	NA	NA
Τιμή-p	0,030		NA		NA	

\* Συμπεριλαμβανομένων σπονδυλικών και μη-σπονδυλικών καταγμάτων

\*\* Αναφέρεται σ' όλα τα σκελετικά συμβάματα, το συνολικό αριθμό όπως επίσης το χρόνο εμφάνισης κάθε συμβάματος κατά τη διάρκεια της μελέτης

NR Δεν επιτεύχθηκε

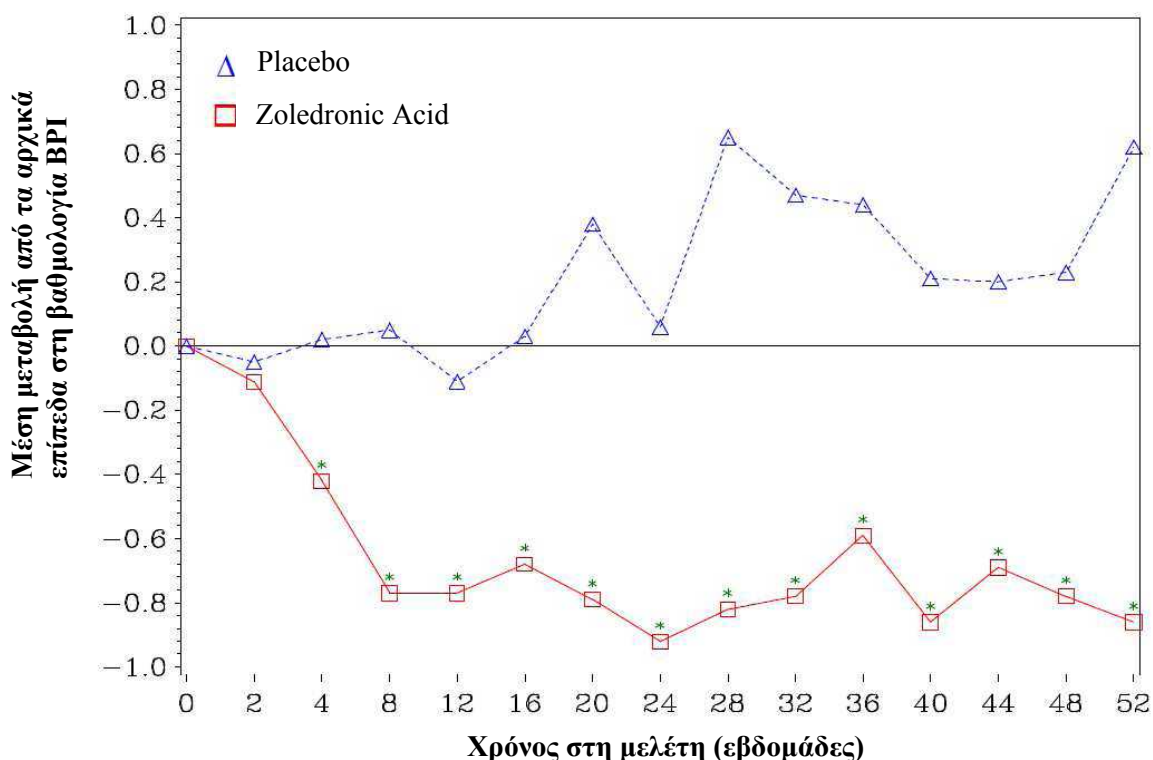
NA Δεν εφαρμόζεται

Το zoledronic acid 4 mg μελετήθηκε επίσης σε μία διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε 228 ασθενείς με τεκμηριωμένες οστικές μεταστάσεις από καρκίνο του μαστού, για να αξιολογηθεί η επίδραση του zoledronic acid 4 mg στο λόγο της συχνότητας εμφάνισης συμβαμάτων που σχετίζονται με το σκελετικό σύστημα (SRE), ο οποίος είναι ο λόγος του συνολικού αριθμού συμβαμάτων SRE (εξαιρουμένης της υπερασβεστιαμίας και με προσαρμογή για προηγούμενα κατάγματα), προς τη συνολική χρονική περίοδο κινδύνου. Οι ασθενείς λάμβαναν είτε 4 mg zoledronic acid είτε εικονικό φάρμακο κάθε τέσσερις εβδομάδες επί ένα έτος. Οι ασθενείς ήταν καταναμεημένοι ομοιόμορφα μεταξύ των ομάδων του zoledronic acid και του εικονικού φαρμάκου.

Η συχνότητα εμφάνισης SRE (συμβάματα/ανθρωποέτη) ήταν 0,628 για το zoledronic acid και 1,096 για το εικονικό φάρμακο. Το ποσοστό των ασθενών με τουλάχιστον ένα SRE (εξαιρουμένης της υπερασβεστιαμίας) ήταν 29,8% στην ομάδα του zoledronic acid έναντι 49,6% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (p=0,003). Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη του πρώτου SRE δεν επιτεύχθηκε στο σκέλος θεραπείας με το zoledronic acid στο τέλος της μελέτης και ήταν σημαντικά μεγαλύτερος σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (p=0,007). Το zoledronic acid 4 mg μείωσε τον κίνδυνο για SRE κατά 41% σε μία ανάλυση πολλαπλών συμβαμάτων (λόγος κινδύνου = 0,59, p=0,019) συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.

Στην ομάδα θεραπείας με zoledronic acid, στατιστικά σημαντική βελτίωση στις βαθμολογίες άλγους (χρησιμοποιώντας τον Συνοπτικό Κατάλογο Κατηγοριοποίησης Άλγους, BPI) παρατηρήθηκε σε 4 εβδομάδες καθώς και σε κάθε επακόλουθο χρονικό σημείο κατά τη διάρκεια της μελέτης, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (Σχήμα 1). Η βαθμολογία άλγους για το zoledronic acid ήταν σταθερά χαμηλότερη από τα αρχικά επίπεδα και η μείωση του πόνου συνοδεύονταν από μια τάση μειωμένης βαθμολογίας αναλγητικών.

**Σχήμα 1. Μέσες μεταβολές από τα αρχικά επίπεδα στις βαθμολογίες BPI. Οι στατιστικά σημαντικές διαφορές είναι σημειωμένες (\* $p < 0,05$ ) για συγκρίσεις μεταξύ των θεραπειών (4 mg zoledronic acid έναντι εικονικού φαρμάκου –placebo–)**



#### Αποτελέσματα κλινικών μελετών στη θεραπεία της ΤΙΗ

Κλινικές δοκιμές σε υπερασβεστιαμία προκαλούμενη από όγκο (ΤΙΗ), έδειξαν ότι το αποτέλεσμα του zoledronic acid χαρακτηρίζεται από μείωση της αποβολής ασβεστίου στον ορό και στα ούρα. Με μελέτες εύρεσης δοσολογίας Φάσης Ι σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια υπερασβεστιαμία από όγκο (ΤΙΗ), οι αποτελεσματικές δόσεις που εξετάστηκαν κυμαίνονταν από 1,2-2,5 mg περίπου.

Για να εκτιμηθούν οι δράσεις του zoledronic acid 4 mg έναντι της παμιδρονάτης 90 mg, συνδυάστηκαν τα αποτελέσματα, σε μια προσχεδιασμένη ανάλυση, από δύο βασικές πολυκεντρικές μελέτες σε ασθενείς με ΤΙΗ. Η ομαλοποίηση του διορθωμένου ασβεστίου του ορού ήταν γρηγορότερη την ημέρα 4 για το zoledronic acid 8 mg και την ημέρα 7 για το zoledronic acid 4 mg και 8 mg. Παρατηρήθηκαν τα ακόλουθα ποσοστά ανταπόκρισης:

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

\* τιμές-p συγκριτικά με την παμιδρονάτη



Ο διάμεσος χρόνος για την επίτευξη φυσιολογικών επιπέδων ασβεστίου ήταν 4 ημέρες. Ο διάμεσος χρόνος για την υποτροπή (επαναύξηση σε διορθωμένο με λευκωματίνη ασβέστιο ορού  $\geq 2,9$  mmol/l) ήταν 30 έως 40 ημέρες για τους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε zoledronic acid, έναντι 17 ημερών στους ασθενείς που χορηγήθηκε παμιδρονάτη 90 mg (τιμές-p: 0,001 για 4 mg και 0,007 για 8 mg zoledronic acid). Δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο δόσεων zoledronic acid.

Σε κλινικές δοκιμές 69 ασθενείς που υποτροπίασαν ή που δεν ανταποκρίθηκαν στην αρχική θεραπεία (zoledronic acid 4 mg, 8 mg ή παμιδρονάτη 90 mg) έλαβαν επαναληπτικά zoledronic acid 8 mg. Το ποσοστό ανταπόκρισης σε αυτούς τους ασθενείς ήταν περίπου 52%. Εφόσον αυτοί οι ασθενείς έλαβαν επαναληπτικά τη δόση 8 mg μόνο, δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία που να επιτρέπουν τη σύγκριση με τη δόση των 4 mg zoledronic acid.

Σε κλινικές δοκιμές που έγιναν με ασθενείς με υπερασβεστιαμία από όγκο (ΤΙΗ), η συνολική εικόνα ασφαλείας ανάμεσα στις τρεις ομάδες θεραπείας (zoledronic acid 4 mg και 8 mg και παμιδρονάτη 90 mg) ήταν παρόμοια σε τύπο και σοβαρότητα.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

#### Αποτελέσματα κλινικών μελετών στη θεραπεία σοβαρής ατελούς οστεογένεσης σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 1 έως 17 ετών

Τα αποτελέσματα του ενδοφλέβιου zoledronic acid στη θεραπεία παιδιατρικών ασθενών (ηλικίας 1 έως 17 ετών) με σοβαρή ατελή οστεογένεση (τύποι I, III και IV) συγκρίθηκαν με την ενδοφλέβια παμιδρονάτη σε μία διεθνή, πολυκεντρική, τυχαίοποιημένη, ανοικτή μελέτη με 74 και 76 ασθενείς σε κάθε ομάδα θεραπείας αντίστοιχα. Της περιόδου θεραπείας της μελέτης των 12 μηνών προηγήθηκε μια περίοδος διαλογής 4 έως 9 εβδομάδων, κατά την οποία ελήφθησαν συμπληρώματα βιταμίνης D και στοιχειακού ασβεστίου για τουλάχιστον 2 εβδομάδες. Στο κλινικό πρόγραμμα ασθενείς ηλικίας 1 έως <3 ετών έλαβαν 0,025 mg/kg zoledronic acid (μέχρι μέγιστη μονήρης δόση 0,35 mg) κάθε 3 μήνες και ασθενείς ηλικίας 3 έως 17 ετών έλαβαν 0,05 mg/kg zoledronic acid (μέχρι μια μέγιστη μονήρης δόση 0,83 mg) κάθε 3 μήνες. Διεξάχθηκε μία επέκταση μελέτης ώστε να εξεταστεί η μακροχρόνια γενική και νεφρική ασφάλεια του ετησίως ή δις ετησίως χορηγούμενου zoledronic acid κατά τη διάρκεια της 12-μηνιαίας επέκτασης της περιόδου θεραπείας σε παιδιά που είχαν ολοκληρώσει ένα έτος θεραπείας είτε με zoledronic acid ή με παμιδρονάτη στην κύρια μελέτη.

Το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η ποσοστιαία μεταβολή της οστικής πυκνότητας της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης (BMD) από τα αρχικά επίπεδα μετά από 12 μήνες θεραπείας. Τα εκτιμώμενα αποτελέσματα της θεραπείας στην BMD ήταν παρόμοια αλλά ο σχεδιασμός της μελέτης δεν ήταν επαρκής ώστε να τεκμηριωθεί η μη-κατωτερότητα της αποτελεσματικότητας του zoledronic acid. Ειδικότερα δεν υπήρξαν ξεκάθαρα αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα ως προς τη συχνότητα εμφάνισης καταγμάτων ή τον πόνο. Κατάγματα των μακρών οστών των κάτω άκρων ως ανεπιθύμητα συμβάντα αναφέρθηκαν σε περίπου 24% (μηριαίου) και 14% (κνήμης) των ασθενών με σοβαρή ατελή οστεογένεση που έλαβαν zoledronic acid, έναντι 12% και 5% των ασθενών με σοβαρή ατελή οστεογένεση που έλαβαν παμιδρονάτη, ανεξαρτήτως του τύπου της νόσου και της συσχέτισης, αλλά συνολικά η συχνότητα εμφάνισης καταγμάτων ήταν συγκρίσιμη για τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με zoledronic acid και αυτούς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με παμιδρονάτη: 43% (32/74) έναντι 41% (31/76). Η αξιολόγηση του κινδύνου κατάγματος συγγέεται από το γεγονός ότι τα κατάγματα εκδηλώνονται συχνά σε ασθενείς με σοβαρή ατελή οστεογένεση ως μέρος της εξέλιξης της νόσου.

Το είδος των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατηρήθηκε σε αυτό τον πληθυσμό ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε στο παρελθόν σε ενήλικες με προχωρημένου σταδίου κακοήθειες που εμπλέκουν τα οστά (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομημένες υπό κατηγορίες συχνότητας, παρουσιάζονται στον Πίνακα 6. Χρησιμοποιείται η παρακάτω συμβατική κατάταξη: Πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

<b>Πίνακας 6:</b> Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε παιδιατρικούς ασθενείς με σοβαρή ατελή οστεογένεση <sup>1</sup>		
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>		
	Συχνές:	Κεφαλαλγία
<b>Καρδιακές διαταραχές</b>		
	Συχνές:	Ταχυκαρδία
<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου</b>		
	Συχνές:	Ρινοφαρυγγίτιδα
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος</b>		
	Πολύ συχνές:	Έμετος, ναυτία
	Συχνές:	Κοιλιακό άλγος
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>		
	Συχνές:	Άλγος των άκρων, αρθραλγία, μυοσκελετικό άλγος
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>		
	Πολύ συχνές:	Πυρεξία, κόπωση
	Συχνές:	Αντίδραση οξείας φάσης, άλγος
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>		
	Πολύ συχνές:	Υπασβεσταιμία
	Συχνές:	Υποφωσφαταιμία

<sup>1</sup>Ανεπιθύμητα συμβάντα που εμφανίζονται με συχνότητα <5% αξιολογήθηκαν ιατρικά και αποδείχθηκε ότι τα περιστατικά αυτά συμφωνούν με το καλά τεκμηριωμένο προφίλ ασφάλειας του zoledronic acid (βλ. παράγραφο 4.8).

Σε παιδιατρικούς ασθενείς με σοβαρή ατελή οστεογένεση το zoledronic acid φαίνεται να σχετίζεται με εντονότερο κίνδυνο για αντίδραση οξείας φάσης, υπασβεσταιμία και ανεξήγητη ταχυκαρδία σε σύγκριση με την παμιδρονάτη, αλλά αυτή η διαφορά μειώθηκε με τις επόμενες εγχύσεις.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που περιέχει zoledronic acid σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία της υπερασβεσταιμίας προκαλούμενης από όγκο και την πρόληψη των σκελετικών συμβάντων σε ασθενείς με προχωρημένου σταδίου κακοήθειες που εμπλέκουν τα οστά (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση)

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα, τα οποία βρέθηκαν να μην είναι δοσοεξαρτώμενα, διερευνήθηκαν μετά από εφ' άπαξ και πολλαπλές δόσεις zoledronic acid χορηγούμενες ενδοφλέβια σε 5 και 15 λεπτά των 2, 4, 8 και 16 mg σε 64 ασθενείς με οστικές μεταστάσεις.

Μετά την έναρξη της έγχυσης του zoledronic acid, οι συγκεντρώσεις του zoledronic acid στο πλάσμα αυξάνονται γρήγορα, επιτυγχάνοντας το μέγιστο στο τέλος της περιόδου έγχυσης, ακολουθούμενες από μια γρήγορη μείωση σε ποσοστό <10% της μεγίστης μετά από 4 ώρες και <1% της μεγίστης μετά από 24 ώρες, με μια επακόλουθη παρατεταμένη περίοδο πολύ χαμηλών συγκεντρώσεων που δεν υπερβαίνουν το 0,1% της μεγίστης πριν από τη δεύτερη έγχυση του zoledronic acid την ημέρα 28. Το ενδοφλεβίως χορηγούμενο zoledronic acid αποβάλλεται με μία τριφασική διαδικασία: ταχεία διφασική απομάκρυνση από τη συστηματική κυκλοφορία, με χρόνους ημίσειας ζωής  $t_{1/2\alpha}$  0,24 και  $t_{1/2\beta}$  1,87 ώρες, ακολουθούμενη από μια μακρά φάση απομάκρυνσης με χρόνο ημίσειας ζωής τελικής

απέκκρισης  $t_{1/2\gamma}$  146 ωρών. Δεν παρουσιάστηκε συσσώρευση του zoledronic acid στο πλάσμα μετά από πολλαπλές δόσεις χορηγούμενες κάθε 28 ημέρες. Το zoledronic acid δεν μεταβολίζεται αλλά αποβάλλεται αμετάβλητο από τους νεφρούς. Τις πρώτες 24 ώρες,  $39 \pm 16\%$  της χορηγούμενης δόσης ανακτάται στα ούρα, ενώ το υπόλοιπο είναι κυρίως συνδεδεμένο με τον οστικό ιστό. Από τον οστικό ιστό απελευθερώνεται πολύ αργά στη συστηματική κυκλοφορία και απομακρύνεται μέσω των νεφρών. Η συνολική κάθαρση στο σώμα είναι  $5,04 \pm 2,5$  l/h, ανεξάρτητα από τη δόση, μη επηρεαζόμενη από το γένος, την ηλικία, τη φυλή και το σωματικό βάρος. Η αύξηση του χρόνου έγχυσης από 5 σε 15 λεπτά προκάλεσε μία μείωση 30% στη συγκέντρωση του zoledronic acid στο τέλος της έγχυσης, χωρίς όμως να επηρεάζει την περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης πλάσματος έναντι του χρόνου.

Η διαφοροποίηση των φαρμακοκινητικών παραμέτρων μεταξύ ασθενών για το zoledronic acid ήταν υψηλή, όπως παρατηρείται με άλλα διφωσφονικά.

Δεν υπάρχουν φαρμακοκινητικά δεδομένα για το zoledronic acid σε ασθενείς με υπερασβεστιαμία που έχουν ηπατική ανεπάρκεια. Το zoledronic acid δεν αναστέλλει *in vitro* τα P450 ένζυμα στον άνθρωπο, δεν εμφανίζει βιομετατροπή και σε μελέτες σε ζώα  $<3\%$  της χορηγούμενης δόσης ανακτήθηκε στα κόπρανα, υποδεικνύοντας ότι δε συσχετίζεται η φαρμακοκινητική του zoledronic acid με την ηπατική λειτουργία.

Η νεφρική κάθαρση του zoledronic acid συσχετίστηκε με την κάθαρση της κρεατινίνης. Η νεφρική κάθαρση που αντιπροσωπεύει το  $75 \pm 33\%$  της κάθαρσης της κρεατινίνης έδωσε μια μέση τιμή  $84 \pm 29$  ml/min (εύρος 22 έως 143 ml/min) στους 64 ασθενείς με καρκίνο που μελετήθηκαν. Η ανάλυση του πληθυσμού έδειξε ότι για έναν ασθενή με κάθαρση κρεατινίνης 20 ml/min (σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία) ή 50 ml/min (μέτρια νεφρική δυσλειτουργία) η αντίστοιχη προβλεπόμενη κάθαρση του zoledronic acid θα ήταν 37% ή 72% αντίστοιχα, σε σχέση με εκείνη ασθενούς με κάθαρση κρεατινίνης 84 ml/min. Περιορισμένος αριθμός φαρμακοκινητικών δεδομένων είναι διαθέσιμος σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης  $<30$  ml/min).

Σε μία μελέτη *in vitro* το zoledronic acid έδειξε χαμηλή συγγένεια με τα κυτταρικά συστατικά του ανθρώπινου αίματος, με μέσο λόγο συγκέντρωσης αίματος προς συγκέντρωση πλάσματος 0,59% σε ένα εύρος συγκέντρωσης 30 ng/ml έως 5000 ng/ml. Η δέσμευση στις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι χαμηλή, με το μη δεσμευμένο κλάσμα να κυμαίνεται από 60% στα 2 ng/ml έως 77% στα 2000 ng/ml του zoledronic acid.

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### Παιδιατρικοί ασθενείς

Περιορισμένα δεδομένα φαρμακοκινητικής σε παιδιά με σοβαρή ατελή οστεογένεση δείχνουν ότι η φαρμακοκινητική του zoledronic acid σε παιδιά ηλικίας 3 έως 17 ετών είναι παρόμοια με εκείνη σε ενηλίκους σε παρόμοιο επίπεδο mg/kg δόσης. Η ηλικία, το σωματικό βάρος, το φύλο και η κάθαρση κρεατινίνης φαίνεται να μην έχουν επίδραση στη συστηματική έκθεση σε zoledronic acid.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

#### Οξεία τοξικότητα

Η υψηλότερη μη θανατηφόρος εφ' άπαξ ενδοφλέβια δόση ήταν 10 mg/kg σωματικού βάρους σε ποντίκια και 0,6 mg/kg σε αρουραίους.

#### Υποχρόνια και χρόνια τοξικότητα

Η υποδόρια και ενδοφλέβια χορήγηση δόσεων zoledronic acid μέχρι 0,02 mg/kg ημερησίως για 4 εβδομάδες ήταν καλά ανεκτή σε αρουραίους και σκύλους αντίστοιχα. Υποδόρια χορήγηση 0,001 mg/kg/ημέρα σε αρουραίους και 0,005 mg/kg ενδοφλεβίως μία φορά κάθε 2-3 ημέρες σε σκύλους ήταν επίσης καλά ανεκτή για χρονικό διάστημα πάνω από 52 εβδομάδες.

Το πιο συχνό εύρημα σε μελέτες επαναλαμβανόμενης δόσης ήταν η αύξηση της αρχικής σπογγώδους ουσίας στις μεταφύσεις των μακρών οστών σε αναπτυσσόμενα ζώα σε σχεδόν όλες τις δόσεις, ένα εύρημα που αντανακλά την φαρμακολογική αντιπροπορητική δραστηριότητα του φαρμάκου.

Τα όρια ασφαλείας σχετικά με τις νεφρικές επιδράσεις ήταν περιορισμένα στις μακροχρόνιες παρεντερικές μελέτες επαναλαμβανόμενης δόσης σε ζώα, αν και τα αθροιστικά επίπεδα των μη-ανεπιθύμητων συμβάντων (NOAELs) για τις μελέτες με εφ' άπαξ δόση (1,6 mg/kg) και πολλαπλές δόσεις για έως και ένα μήνα (0,06-0,6 mg/kg/ημέρα) δεν παρουσίασαν ενδείξεις νεφρικών επιδράσεων σε δόσεις ισότιμες ή ανώτερες των υψηλότερων θεραπευτικών δόσεων στον άνθρωπο. Μακροχρόνια επαναλαμβανόμενη χορήγηση σε δόσεις της κατηγορίας με τις υψηλότερες ανθρώπινες θεραπευτικές δόσεις του zoledronic acid προκάλεσαν τοξικολογικές επιδράσεις σε άλλα όργανα, περιλαμβανομένων της γαστρεντερικής οδού, του ήπατος, του σπλήνα και των πνευμόνων, και στα σημεία ενδοφλέβιας ένεσης.

### Τοξικότητα στην αναπαραγωγή

Παρατηρήθηκε τερατογένεση μετά από υποδόρια χορήγηση zoledronic acid σε αρουραίους σε δόση  $\geq 0,2$  mg/kg. Παρ' όλο που δεν παρατηρήθηκε τερατογένεση ή εμβρυοτοξικότητα σε κουνέλια, βρέθηκε τοξικότητα στη μητέρα. Δυστοκία παρατηρήθηκε στη χαμηλότερη δόση (0,01 mg/kg βάρους) που δοκιμάστηκε σε αρουραίους.

### Μεταλλαξιγένεση και δυναμικό καρκινογένεσης

Το zoledronic acid δεν παρουσίασε μεταλλαξιογόνο δράση σε δοκιμές μεταλλαξιγένεσης και σε δοκιμές καρκινογένεσης, δε φάνηκε κάποια ένδειξη για δυναμικό καρκινογένεσης.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Μαννιτόλη  
Κιτρικό νάτριο  
Ενέσιμο ύδωρ

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Προς αποφυγή πιθανών ασυμβατοτήτων, το Zoledronic Acid Hospira πρέπει να αραιώνεται με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ή διάλυμα 5% w/v γλυκόζης.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμιγνύεται με διαλύματα προς έγχυση που περιέχουν ασβέστιο ή άλλα δισθενή κατιόντα όπως το γαλακτικό διάλυμα Ringer και θα πρέπει να χορηγείται μόνο του ως ενδοφλέβιο διάλυμα σε ξεχωριστή γραμμή έγχυσης.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια

Μετά την αραιώση: Από μικροβιολογική άποψη, το αραιωμένο διάλυμα προς έγχυση θα πρέπει να χρησιμοποιείται άμεσα. Αν δεν χρησιμοποιηθεί άμεσα οι χρόνοι και οι συνθήκες φύλαξης προς χρήση πριν τη χορήγηση είναι στην ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν πρέπει να ξεπερνούν τις 24 ώρες στους 2°C - 8°C. Το διάλυμα που έχει ψυχθεί θα πρέπει να εξισορροπηθεί σε θερμοκρασία δωματίου πριν τη χορήγηση.

#### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

Για τις συνθήκες διατήρησης του αραιωμένου διαλύματος προς έγχυση, βλ. παράγραφο 6.3.

#### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Φιαλίδιο των 6 ml από διαυγή ύαλο τύπου I ή πλαστικό φιαλίδιο των 5 ml, με πώμα αλογονοβουτυλίου επικαλυμμένο με φθοροπολυμερές και σφράγιση από αλουμίνιο με αποσπώμενο επίπωμα.

#### Μέγεθος συσκευασίας

Το Zoledronic Acid/Hospira διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχουν 1 φιαλίδιο.

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Πριν τη χορήγηση, 5,0 ml πυκνού διαλύματος από ένα φιαλίδιο ή ο απαιτούμενος όγκος που ανασύρεται από το πυκνό διάλυμα, πρέπει να αραιώνεται περαιτέρω σε 100 ml διαλύματος προς έγχυση, που δεν περιέχει ασβέστιο (ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ή 5% w/v διαλύματος γλυκόζης).

Επιπρόσθετες πληροφορίες για το χειρισμό του Zoledronic Acid Hospira περιλαμβανομένων και οδηγιών σχετικά με την προετοιμασία μειωμένων δόσεων δίδονται στην παράγραφο 4.2.

Κατά την προετοιμασία της έγχυσης θα πρέπει να ακολουθούνται άσηπτες τεχνικές. Για εφάπαξ χρήση μόνο.

Μόνο διαυγή ελεύθερα σωματιδίων και αποχρωματισμού διαλύματα θα πρέπει να χρησιμοποιούνται.

Θα πρέπει να δίδεται η συμβουλή στους επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης να μην απορρίπτουν το μη χρησιμοποιημένο Zoledronic Acid Hospira μέσω του συστήματος οικιακής αποχέτευσης.

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 19 Νοεμβρίου 2012  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 24 Αυγούστου 2017

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml διάλυμα για έγχυση

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένας σάκος με 100 ml περιέχει 4 mg zoledronic acid (ως μονοϋδρικό).

Κάθε ml διαλύματος περιέχει 0,04 mg zoledronic acid (ως μονοϋδρικό).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διάλυμα για έγχυση.

Διαυγές και άχρωμο διάλυμα

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

- Πρόληψη των συμβαμάτων σχετιζομένων με το σκελετό (παθολογικά κατάγματα, συμπίεση του νωτιαίου μυελού, ακτινοβολία ή χειρουργική στα οστά ή υπερασβεστιαμία προκαλούμενη από όγκο) σε ενήλικες ασθενείς με προχωρημένου σταδίου κακοήθειες που εμπλέκουν τα οστά.
- Θεραπεία ενήλικων ασθενών με υπερασβεστιαμία προκαλούμενη από όγκο (ΤΠΗ).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το zoledronic acid πρέπει να συνταγογραφείται και να χορηγείται στους ασθενείς μόνο από επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης με εμπειρία στη χορήγηση ενδοφλέβιων διφωσφονικών. Στους ασθενείς υπό θεραπεία με zoledronic acid θα πρέπει να δίνονται το φύλλο οδηγιών χρήσης και η κάρτα υπενθύμισης του ασθενούς.

#### Δοσολογία

Πρόληψη των συμβαμάτων σχετιζομένων με το σκελετό σε ασθενείς με προχωρημένου σταδίου κακοήθειες που εμπλέκουν τα οστά

#### *Ενήλικες και ηλικιωμένοι*

Η συνιστώμενη δόση στην πρόληψη των συμβαμάτων σχετιζομένων με το σκελετό σε ασθενείς με προχωρημένου σταδίου κακοήθειες που εμπλέκουν τα οστά είναι 4 mg zoledronic acid κάθε 3 έως 4 εβδομάδες.

Στους ασθενείς θα πρέπει επίσης να χορηγείται ένα, από του στόματος, συμπλήρωμα ασβεστίου των 500 mg και 400 IU βιταμίνης D ημερησίως.

Για τη λήψη της απόφασης για τη θεραπεία ασθενών με οστικές μεταστάσεις για την πρόληψη συμβαμάτων που σχετίζονται με το σκελετό θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη ότι η έναρξη της επίδρασης της θεραπείας είναι 2-3 μήνες.

## Θεραπεία της ΤΠΗ

### *Ενήλικες και ηλικιωμένοι*

Η συνιστώμενη δοσολογία σε υπερασβεστιαμία (ασβέστιο ορού μετά από διόρθωση λευκωματίνης  $\geq 12,0$  mg/dl ή  $3,0$  mmol/l) είναι μία εφάπαξ δόση  $4$  mg zoledronic acid.

### *Νεφρική δυσλειτουργία*

#### *ΤΠΗ:*

Η θεραπεία με zoledronic acid σε ασθενείς με ΤΠΗ οι οποίοι είχαν επίσης σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία θα πρέπει να πραγματοποιηθεί μόνο μετά από αξιολόγηση των κινδύνων και ωφελειών της θεραπείας. Σε κλινικές μελέτες, οι ασθενείς με κρεατινίνη ορού  $>400$   $\mu\text{mol/l}$  ή  $>4,5$  mg/dl εξαιρέθηκαν. Η ρύθμιση της δόσης δεν είναι απαραίτητη σε ασθενείς με ΤΠΗ και κρεατινίνη ορού  $<400$   $\mu\text{mol/l}$  ή  $<4,5$  mg/dl (βλ. παράγραφο 4.4).

*Πρόληψη των συμβαμάτων σχετιζομένων με το σκελετό σε ασθενείς με προχωρημένου σταδίου κακοήθειες που εμπλέκουν τα οστά:*

Κατά την έναρξη θεραπείας με zoledronic acid σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα ή με μεταστατικές οστικές αλλοιώσεις από συμπαγείς όγκους, θα πρέπει να καθορίζεται η κρεατινίνη του ορού και η κάθαρση της κρεατινίνης (CL<sub>Cr</sub>). Η κάθαρση κρεατινίνης υπολογίζεται από την κρεατινίνη του ορού χρησιμοποιώντας την εξίσωση Cockcroft-Gault. Το zoledronic acid δεν συνιστάται στους ασθενείς που παρουσιάζουν σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία η οποία καθορίζεται γι' αυτόν τον πληθυσμό ως CL<sub>Cr</sub>  $<30$  ml/min πριν την έναρξη της θεραπείας. Σε κλινικές μελέτες με zoledronic acid οι ασθενείς με κρεατινίνη ορού  $>265$   $\mu\text{mol/l}$  ή  $>3,0$  mg/dl εξαιρέθηκαν.

Για ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (που ορίζεται ως CL<sub>Cr</sub>  $>60$  ml/min), το zoledronic acid  $4$  mg/100 ml διάλυμα για έγχυση μπορεί να χορηγηθεί άμεσα χωρίς επιπλέον προετοιμασία. Σε ασθενείς με οστικές μεταστάσεις που παρουσιάζουν ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία η οποία καθορίζεται για τον πληθυσμό αυτόν ως CL<sub>Cr</sub>  $30-60$  ml/min, πριν την έναρξη της θεραπείας, συνιστάται μειωμένη δόση Zoledronic Acid Hospira (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

<b>Τιμή αναφοράς κάθαρσης κρεατινίνης (ml/min)</b>	<b>Συνιστώμενη δόση Zoledronic Acid Hospira*</b>
$> 60$	$4,0$ mg zoledronic acid
$50-60$	$3,5$ mg* zoledronic acid
$40-49$	$3,3$ mg* zoledronic acid
$30-39$	$3,0$ mg* zoledronic acid

\*Οι δόσεις έχουν υπολογισθεί με την υπόθεση ότι ο στόχος της AUC είναι  $0,66$  (mg•hr/l) (CL<sub>Cr</sub> =  $75$  ml/min). Οι μειωμένες δόσεις για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία αναμένεται να επιτύχουν την ίδια AUC όπως αυτή που παρατηρείται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης  $75$  ml/min.

Μετά την έναρξη της θεραπείας, η κρεατινίνη του ορού θα πρέπει να υπολογίζεται πριν από κάθε δόση Zoledronic Acid Hospira και η θεραπεία θα πρέπει να μη χορηγείται εάν η νεφρική λειτουργία επιδεινωθεί. Σε κλινικές μελέτες επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας καθορίστηκε ως εξής:

- Για ασθενείς με φυσιολογική τιμή αναφοράς κρεατινίνης ορού ( $<1,4$  mg/dl ή  $<124$   $\mu\text{mol/l}$ ), αύξηση κατά  $0,5$  mg/dl ή  $44$   $\mu\text{mol/l}$ .
- Για ασθενείς με παθολογική τιμή αναφοράς κρεατινίνης ορού ( $>1,4$  mg/dl ή  $>124$   $\mu\text{mol/l}$ ), αύξηση κατά  $1,0$  mg/dl ή  $88$   $\mu\text{mol/l}$ .

Σε κλινικές μελέτες, η αγωγή με zoledronic acid συνεχίστηκε μόνο όταν τα επίπεδα κρεατινίνης επανήλθαν σε εύρος  $10\%$  της βασικής τιμής αναφοράς (βλ. παράγραφο 4.4). Η αγωγή με Zoledronic Acid Hospira θα πρέπει να συνεχισθεί στην ίδια δόση που χορηγούνταν πριν την διακοπή της αγωγής.



## Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του zoledronic acid σε παιδιά ηλικίας 1 έτους ως 17 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στην παράγραφο 5.1 αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

## Τρόπος χορήγησης

Ενδοφλέβια χρήση.

Το Zoledronic Acid Hospira θα πρέπει να χορηγείται ως εφάπαξ ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα όχι μικρότερο των 15 λεπτών.

Σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, που ορίζεται ως  $CL_{Cr} > 60$  ml/min, το zoledronic acid 4 mg/100 ml διάλυμα για έγχυση δεν πρέπει να αραιώνεται περαιτέρω.

Σε ασθενείς με ήπια ως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, συνιστώνται μειωμένες δόσεις Zoledronic Acid Hospira (βλ. παράγραφο «Δοσολογία» παραπάνω και παράγραφο 4.4).

Για την παρασκευή μειωμένων δόσεων για ασθενείς με αρχική τιμή κάθαρσης κρεατινίνης  $CL_{Cr} \leq 60$  ml/min, αναφερθείτε στον Πίνακα 1 παρακάτω. Αφαιρέστε τον ενδεικνυόμενο όγκο διαλύματος Zoledronic Acid Hospira από το σάκο πριν από τη χορήγηση.

**Πίνακας 1:** Παρασκευή μειωμένων δόσεων Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml διάλυμα για έγχυση

Τιμή αναφοράς κάθαρσης κρεατινίνης (ml/min)	Αφαιρέστε την ακόλουθη ποσότητα Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml διαλύματος για έγχυση (ml)	Προσαρμοσμένη δόση (mg zoledronic acid)
50-60	12,0	3,5
40-49	18,0	3,3
30-39	25,0	3,0

Το Zoledronic Acid Hospira δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα εγχεόμενα διαλύματα και θα πρέπει να χορηγείται ως μόνο ενδοφλέβιο διάλυμα σε ξεχωριστή γραμμή έγχυσης.

Οι ασθενείς πρέπει να διατηρούνται καλά ενυδατωμένοι πριν και μετά από τη χορήγηση του Zoledronic Acid Hospira.

### 4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία, σε άλλα διφωσφονικά ή σε κάποιο από τα έκδοχα που παρατίθενται στην παράγραφο 6.1.
- Γαλουχία (βλ. Παράγραφο 4.6)

### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

#### Γενικά

Οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται πριν τη χορήγηση zoledronic acid ώστε να επιβεβαιωθεί ότι είναι επαρκώς ενυδατωμένοι.

Θα πρέπει να αποφευχθεί η υπερενυδάτωση των ασθενών που έχουν κίνδυνο καρδιακής ανεπάρκειας.

Μετά την έναρξη θεραπείας με zoledronic acid, θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά οι συνήθεις μεταβολικοί παράγοντες, που σχετίζονται με την υπερασβεστιαμία, όπως επίπεδα ασβεστίου, φωσφορικών και μαγνησίου στον ορό. Εάν παρουσιασθεί υποασβεστιαμία,

υποφωσφαταιμία ή υπομαγνησισαιμία μπορεί να απαιτηθεί μικρής διάρκειας συμπληρωματική αγωγή. Ασθενείς με υπερασβεστιαϊμία που δεν υπόκεινται σε θεραπεία έχουν γενικώς νεφρική δυσλειτουργία κάποιου βαθμού, για αυτό το λόγο ο έλεγχος της νεφρικής τους λειτουργίας θα πρέπει να προβλεφθεί.

Άλλα προϊόντα που περιέχουν zoledronic acid ως δραστική ουσία είναι διαθέσιμα για ενδείξεις οστεοπόρωσης και θεραπεία της οστικής νόσου του Paget. Ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με το Zoledronic Acid Hospira δεν θα πρέπει να λαμβάνουν παράλληλα θεραπεία με οποιοδήποτε άλλο τέτοιο προϊόν που περιέχει zoledronic acid ή οποιοδήποτε άλλο διφωσφονικό καθώς οι συνδυασμένες επιδράσεις αυτών των παραγόντων είναι άγνωστες.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 16 mmol (ή 360 mg) νατρίου ανά δόση. Να λαμβάνεται υπόψη από ασθενείς με ελεγχόμενη σε νάτριο δίαιτα.

### Νεφρική ανεπάρκεια

Ασθενείς με ΤΠΗ και με ένδειξη επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας θα πρέπει να αξιολογηθούν κατάλληλα και να δοθεί προσοχή στο εάν το πιθανό όφελος της αγωγής με zoledronic acid υπερτερεί του πιθανού κινδύνου.

Στην απόφαση να δοθεί αγωγή σε ασθενείς με οστικές μεταστάσεις για τη πρόληψη των συμβαμάτων σχετιζόμενων με το σκελετό θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι για την έναρξη του θεραπευτικού αποτελέσματος απαιτούνται 2-3 μήνες.

Το zoledronic acid έχει συσχετιστεί με αναφορές νεφρικής δυσλειτουργίας. Στους παράγοντες, οι οποίοι πιθανόν αυξάνουν τη πιθανότητα επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας, περιλαμβάνονται η αφυδάτωση, η προϋπάρχουσα νεφρική βλάβη, οι πολλαπλοί κύκλοι zoledronic acid και άλλων διφωσφονικών καθώς επίσης και η χρήση άλλων νεφροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων. Παρ' όλο που ο κίνδυνος μειώνεται με δόση zoledronic acid χορηγούμενη σε χρονικό διάστημα 15 λεπτών, επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας μπορεί ακόμα να παρουσιασθεί. Επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, εξέλιξη σε νεφρική ανεπάρκεια και αιμοκάθαρση έχουν αναφερθεί σε ασθενείς μετά την αρχική δόση ή μετά από εφάπαξ δόση 4 mg zoledronic acid. Αυξήσεις της κρεατινίνης ορού μπορεί επίσης να παρουσιασθούν, αν και λιγότερο συχνά, σε κάποιους ασθενείς με χρόνια χορήγηση του zoledronic acid στις συνιστώμενες δόσεις για την πρόληψη των συμβαμάτων σχετιζόμενων με το σκελετό.

Τα επίπεδα κρεατινίνης ορού των ασθενών θα πρέπει να έχουν μετρηθεί πριν από κάθε δόση zoledronic acid. Σε ασθενείς με οστικές μεταστάσεις, με ήπια έως μέτρια νεφρική βλάβη, κατά την έναρξη της θεραπείας συνιστώνται χαμηλότερες δόσεις zoledronic acid. Σε ασθενείς που εμφανίζεται ένδειξη νεφρικής επιδείνωσης κατά τη διάρκεια της αγωγής, το zoledronic acid θα πρέπει να μην χορηγείται. Το zoledronic acid πρέπει να χορηγηθεί μόνο όταν τα επίπεδα κρεατινίνης του ορού επανέλθουν σε εύρος 10% της βασικής τιμής αναφοράς. Η θεραπεία με zoledronic acid θα πρέπει να συνεχίζεται με την ίδια δόση που χορηγούνταν πριν τη διακοπή της θεραπείας.

Έχοντας υπ' όψη την πιθανή επίδραση του zoledronic acid στη νεφρική λειτουργία, την έλλειψη δεδομένων κλινικής ασφάλειας σε ασθενείς με βαριά νεφρική βλάβη (στις κλινικές μελέτες ορίστηκε ως κρεατινίνη ορού  $\geq 400$   $\mu\text{mol/l}$  ή  $\geq 4,5$   $\text{mg/dl}$  για ασθενείς με ΤΠΗ και  $\geq 265$   $\mu\text{mol/l}$  ή  $\geq 3,0$   $\text{mg/dl}$  για ασθενείς με καρκίνο και οστικές μεταστάσεις, αντίστοιχα) στην τιμή αναφοράς και την ύπαρξη περιορισμένου μόνο αριθμού φαρμακοκινητικών δεδομένων σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία στην τιμή αναφοράς (κάθαρση κρεατινίνης  $< 30$   $\text{ml/min}$ ), η χρήση του zoledronic acid δε συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

### Ηπατική ανεπάρκεια

Επειδή υπάρχουν περιορισμένα κλινικά δεδομένα, σε ασθενείς με βαριά ηπατική ανεπάρκεια δεν μπορούν να δοθούν δοσολογικές συστάσεις σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών.

## Οστεονέκρωση

### Οστεονέκρωση της γνάθου

Έχει αναφερθεί οστεονέκρωση της γνάθου όχι συχνά σε κλινικές μελέτες και μετά την κυκλοφορία σε ασθενείς που ελάμβαναν zoledronic acid.

Η έναρξη της θεραπείας ή ένας νέος κύκλος θεραπείας θα πρέπει να καθυστερούν σε ασθενείς με μη επουλωμένες ανοικτές βλάβες των μαλακών ιστών του στόματος, με εξαίρεση τις επείγουσες ιατρικές καταστάσεις. Συνιστάται οδοντιατρική εξέταση με κατάλληλη προληπτική οδοντιατρική παρέμβαση και εξατομικευμένη αξιολόγηση της σχέσεως οφέλους-κινδύνου πριν από τη θεραπεία με διφωσφονικά σε ασθενείς με συνυπάρχοντες παράγοντες κινδύνου.

Οι παρακάτω παράγοντες κινδύνου θα πρέπει να ληφθούν υπόψη όταν εκτιμάται ο εξατομικευμένος κίνδυνος ανάπτυξης οστεονέκρωσης της γνάθου ( ONJ):

- Δραστικότητα των διφωσφονικών ( μεγαλύτερος κίνδυνος από ισχυρό δραστικό συνδυασμό) οδός χορήγησης (μεγαλύτερος κίνδυνος από παρεντερική χορήγηση) και αθροιστικές δόσεις του διφωσφονικού.
- Καρκίνος, συννοσηρότητες (π.χ. αναιμία, διαταραχές της πήξης, λοίμωξη), κάπνισμα.
- Συγχορηγούμενες θεραπείες: χημειοθεραπεία, αναστολείς της αγγειογένεσης (βλ. παράγραφο 4.5), ακτινοθεραπεία στην κεφαλή και το λαιμό, κορτικοστεροειδή.
- Ιστορικό οδοντικής ασθένειας, κακή στοματική υγιεινή, περιοδοντίτιδα, επεμβατική οδοντιατρική παρέμβαση (π.χ. εξαγωγές οδόντων), και μη καλά εφαρμοζόμενες τεχνητές οδοντοστοιχίες

Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να παροτρύνονται να διατηρούν καλή στοματική υγιεινή, να υποβάλλονται στους καθιερωμένους οδοντιατρικούς ελέγχους και να αναφέρουν αμέσως οποιαδήποτε στοματικά συμπτώματα όπως κινητικότητα οδόντων, πόνο ή οίδημα, ή μη επούλωση των ελκών ή έκκριση κατά την διάρκεια της θεραπείας με zoledronic acid.

Κατά την διάρκεια της θεραπείας, οι επεμβατικές οδοντιατρικές διαδικασίες θα πρέπει να γίνονται μόνο μετά από προσεκτική εκτίμηση και να αποφεύγονται χρονικά κοντά στη χορήγηση zoledronic acid. Για τους ασθενείς που αναπτύσσουν οστεονέκρωση της γνάθου ενώ είναι σε θεραπεία με διφωσφονικά, η χειρουργική στα δόντια μπορεί να παροξύνει την κατάσταση. Στους ασθενείς που απαιτούνται οδοντιατρικές παρεμβάσεις δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα που να υποδηλώνουν ότι η διακοπή των διφωσφονικών μειώνει τον κίνδυνο οστεονέκρωσης της γνάθου. Το σχέδιο διαχείρισης των ασθενών που αναπτύσσουν οστεονέκρωση της γνάθου θα πρέπει να καθορίζεται σε στενή συνεργασία του θεράποντος γιατρού με έναν οδοντίατρο ή στοματοχειρουργό με εμπειρία στην οστεονέκρωση της γνάθου. Θα πρέπει να εξετάζεται η προσωρινή διακοπή της θεραπείας με zoledronic acid έως ότου προχωρήσει η κατάσταση και αντιμετωπισθούν κατά το δυνατόν οι συμβάλλοντες παράγοντες κινδύνου.

### *Οστεονέκρωση άλλων ανατομικών θέσεων*

Οστεονέκρωση του έξω ακουστικού πόρου αναφέρθηκε με τη χρήση διφωσφονικών αλάτων, κυρίως σε περιπτώσεις μακροχρόνιας θεραπείας. Στους πιθανούς παράγοντες κινδύνου οστεονέκρωσης του έξω ακουστικού πόρου περιλαμβάνονται η χρήση στεροειδών και η χημειοθεραπεία, ή/και τοπικοί παράγοντες κινδύνου όπως κάποια λοίμωξη ή τραυματισμός. Σε ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά άλατα και παρουσιάζουν συμπτώματα στο αυτί, όπως χρόνιες λοιμώξεις του αυτιού, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα οστεονέκρωσης του έξω ακουστικού πόρου.

Επιπλέον, υπήρξαν σποραδικές αναφορές οστεονέκρωσης άλλων περιοχών, συμπεριλαμβανομένου του ισχίου και του μηριαίου οστού, που αναφέρθηκαν κυρίως σε ενήλικες ασθενείς με καρκίνο που έλαβαν θεραπεία με Zoledronic Acid Hospira.

## Μυοσκελετικό άλγος

Σύμφωνα με την εμπειρία που αποκτήθηκε μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν zoledronic acid, σοβαρός πόνος των οστών, των αρθρώσεων και/ή των μυών

που περιστασιακά καθιστά τους ασθενείς ανίκανους. Ωστόσο, οι αναφορές αυτές δεν ήταν συχνές. Ο χρόνος ως την έναρξη των συμπτωμάτων ποικίλει από μία ημέρα ως αρκετούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Οι περισσότεροι ασθενείς ανακουφίστηκαν από τα συμπτώματα μετά τη διακοπή της θεραπείας. Μια υποομάδα παρουσίασε υποτροπή των συμπτωμάτων όταν επαναπροκλήθηκε με zoledronic acid ή άλλο διφωσφονικό.

#### Άτυπα κατάγματα του μηριαίου οστού

Άτυπα υποτροχαντήρια κατάγματα και κατάγματα της διάφυσης του μηριαίου έχουν αναφερθεί με θεραπεία με διφωσφονικά, κυρίως σε ασθενείς που λαμβάνουν μακροχρόνια θεραπεία για την οστεοπόρωση. Αυτά τα εγκάρσια ή μικρά λοξά κατάγματα μπορούν να συμβούν οπουδήποτε κατά μήκος του μηριαίου οστού, από ακριβώς κάτω από τον ελάσσονα τροχαντήρα μέχρι και ακριβώς επάνω από το υπερκονδύλιο κύρτωμα. Αυτά τα κατάγματα συμβαίνουν μετά από μικρό ή καθόλου τραυματισμό και μερικοί ασθενείς βιώνουν πόνο στο μηρό ή στη βουβωνική χώρα, που συνδέεται συχνά με απεικονιστικά ευρήματα των καταγμάτων υπερβολικής επιβάρυνσης, εβδομάδες ή και μήνες πριν παρουσιάσουν πλήρες κάταγμα μηριαίου. Τα κατάγματα είναι συχνά αμφοτερόπλευρα, ως εκ τούτου το αντίπλευρο μηριαίο οστό πρέπει να εξεταστεί σε ασθενείς που έλαβαν διφωσφονικά και που έχουν υποστεί κάταγμα του μηριαίου άξονα. Πτώχή επούλωση των καταγμάτων αυτών έχει επίσης αναφερθεί. Το ενδεχόμενο διακοπής των διφωσφονικών σε ασθενείς που υπάρχει υποψία ότι έχουν άτυπο κάταγμα μηριαίου θα πρέπει να εκτιμηθεί εν αναμονή της αξιολόγησης του ασθενούς, με βάση την εξατομικευμένη αξιολόγηση του κινδύνου/ οφέλους.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με διφωσφονικά οι ασθενείς πρέπει να ευαισθητοποιούνται ώστε να αναφέρουν οποιοδήποτε πόνο στο μηρό, στο ισχίο ή στη βουβωνική χώρα και κάθε ασθενής που παρουσιάζει αυτά τα συμπτώματα πρέπει να αξιολογείται για ατελές κάταγμα του μηριαίου.

#### Υποασβεστιαμία

Έχει αναφερθεί υποασβεστιαμία σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με zoledronic acid. Καρδιακή αρρυθμία και νευρολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες (στις οποίες περιλαμβάνονται σπασμοί, υπαισθησία και τετανία) έχουν αναφερθεί ως δευτερογενείς σε περιπτώσεις σοβαρής υποασβεστιαμίας. Περιστατικά σοβαρής υποασβεστιαμίας για την αντιμετώπιση των οποίων απαιτήθηκε εισαγωγή σε νοσοκομείο έχουν αναφερθεί. Σε μερικές περιπτώσεις, η υποασβεστιαμία μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή (βλ. παράγραφο 4.8). Συνιστάται προσοχή όταν το zoledronic acid χορηγείται με φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία είναι γνωστό ότι προκαλούν υποασβεστιαμία, καθώς μπορεί να έχουν συνεργική δράση με αποτέλεσμα σοβαρή υποασβεστιαμία (βλ. παράγραφο 4.5). Το ασβέστιο του ορού πρέπει να μετράται και η υποασβεστιαμία πρέπει να διορθώνεται πριν από την έναρξη της θεραπείας με zoledronic acid. Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν επαρκή συμπληρώματα με ασβέστιο και βιταμίνη D.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Σε κλινικές μελέτες, το zoledronic acid έχει συγχωρηγηθεί, χωρίς να υπάρξει κάποια κλινικά φανερή αλληλεπίδραση με συνήθη αντικαρκινικά φάρμακα, διουρητικά, αντιβιοτικά και αναλγητικά. Παρόλο που δεν έχουν διεξαχθεί κανονικές κλινικές μελέτες αλληλεπίδρασης, το zoledronic acid δείχνει ότι δε δεσμεύεται σημαντικά με τις πρωτεΐνες του πλάσματος και δεν αναστέλλει τα ένζυμα του P450 *in vitro* (βλ. παράγραφο 5.2).

Συνιστάται προσοχή, όταν χορηγούνται διφωσφονικά με αμινογλυκοσίδες, καλσιτονίνη ή διουρητικά της αγκύλης λόγω του ότι αυτοί οι παράγοντες μπορεί να έχουν προσθετική δράση, με αποτέλεσμα να μειώσουν τα επίπεδα του ασβεστίου στο ορό για μεγαλύτερα χρονικά διαστήματα από αυτά που απαιτούνται (βλ. παράγραφο 4.4).

Ενδείκνυται προσοχή όταν το zoledronic acid χρησιμοποιείται με άλλα πιθανώς νεφροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα. Πρέπει επίσης να δίνεται προσοχή στην πιθανότητα πρόκλησης υπομαγνησταιμίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα, ο κίνδυνος νεφρικής δυσλειτουργίας μπορεί να αυξηθεί όταν το zoledronic acid χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με θαλιδομίδη.

Συνιστάται προσοχή όταν το Zoledronic Acid Hospira χορηγείται με αντι-αγγειογενετικά φαρμακευτικά προϊόντα, καθώς έχει παρατηρηθεί αύξηση της συχνότητας εμφάνισης οστεονέκρωσης της γνάθου (ONJ) σε ασθενείς που υποβάλλονταν ταυτόχρονα σε θεραπεία με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Εγκυμοσύνη

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση του zoledronic acid σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα με το zoledronic acid κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Το zoledronic acid δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να συστήνεται η αποφυγή της εγκυμοσύνης.

##### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το zoledronic acid απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Το zoledronic acid αντενδείκνυται σε θηλάζουσες γυναίκες (βλ. παράγραφο 4.3).

##### Γονιμότητα

Το zoledronic acid έχει αξιολογηθεί για πιθανές ανεπιθύμητες επιδράσεις στη γονιμότητα της γονικής και της F1 γενεάς στους αρουραίους. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα μεγιστοποιημένες φαρμακολογικές επιδράσεις που θεωρείται ότι σχετίζονται με την οφειλόμενη στη δραστική ουσία αναστολή του μεταβολισμού του σκελετικού ασβεστίου, με αποτέλεσμα την περιγεννητική υπασβεστιαμία, μια επίδραση της κατηγορίας των διφωσφονικών, δυστοκία και πρόωρο τερματισμό της μελέτης. Κατά συνέπεια τα αποτελέσματα αυτά απέκλεισαν τον καθορισμό οριστικής επίδρασης του zoledronic acid στη γονιμότητα στους ανθρώπους.

#### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Ανεπιθύμητες ενέργειες όπως η ζάλη και η υπνηλία μπορεί να έχουν επίδραση στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων. Συνεπώς θα πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή στη χρήση του zoledronic acid παράλληλα με οδήγηση και χειρισμό μηχανημάτων.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

##### Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Εντός τριών ημερών από τη χορήγηση του zoledronic acid έχει συχνά αναφερθεί μία αντίδραση οξείας φάσεως με συμπτώματα που περιλαμβάνουν οστικό άλγος, πυρετό, κόπωση, αρθραλγία, μυαλγία, ρίγη και αρθρίτιδα με επακόλουθο οίδημα. Αυτά τα συμπτώματα συνήθως υποχωρούν μέσα σε λίγες ημέρες (βλ. περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών).

Οι ακόλουθοι είναι σημαντικοί αναγνωρισμένοι κίνδυνοι με το zoledronic acid στις εγκεκριμένες ενδείξεις:

Διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας, οστεονέκρωση της γνάθου, αντίδραση οξείας φάσεως, υπασβεστιαμία, κοιλιακή μαρμαρυγή, αναφυλαξία, διάμεση πνευμονοπάθεια. Οι συχνότητες για κάθε ένα από αυτούς τους αναγνωρισμένους κινδύνους παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.

## Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες, στον Πίνακα 2, έχουν συγκεντρωθεί από κλινικές μελέτες και από αναφορές που ελήφθησαν μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, κυρίως μετά από χρόνια θεραπεία με zoledronic acid 4 mg.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατατάσσονται υπό τίτλους συχνότητας, με πρώτες τις πιο συχνές, ακολουθώντας την παρακάτω σύμβαση: Πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

### **Πίνακας 2**

<b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b>		
	Συχνές:	Αναιμία
	Όχι συχνές:	Θρομβοπενία, λευκοπενία
	Σπάνιες:	Πανκυτταροπενία
<b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>		
	Όχι συχνές:	Αντίδραση υπερευαισθησίας
	Σπάνιες:	Αγγειονευρωτικό οίδημα
<b>Ψυχιατρικές διαταραχές</b>		
	Όχι συχνές:	Άγχος, διαταραχή ύπνου
	Σπάνιες:	Σύγχυση
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>		
	Συχνές:	Κεφαλαλγία
	Όχι συχνές:	Ζάλη, παραισθησία, δυσγευσία, υπαισθησία, υπεραισθησία, τρόμος, υπνηλία
	Πολύ συχνές:	Σπασμοί, υπαισθησία και τετανία (δευτερογενείς σε υποασβεστιαμία)
<b>Οφθαλμικές διαταραχές</b>		
	Συχνές:	Επιπεφυκίτιδα
	Όχι συχνές:	Θαμπή όραση, σκληρίτιδα και φλεγμονή του οφθαλμικού κόγχου
	Σπάνιες:	Ραγοειδίτιδα
	Πολύ σπάνιες:	Επισκληρίτιδα
<b>Καρδιακές διαταραχές</b>		
	Όχι συχνές:	Υπέρταση, υπόταση, κολπική μαρμαρυγή, υπόταση που οδηγεί σε συγκοπή ή κυκλοφορική κατέρρευση
	Σπάνιες:	Βραδυκαρδία, καρδιακή αρρυθμία (δευτερογενής σε υποασβεστιαμία)
<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου</b>		
	Όχι συχνές:	Δύσπνοια, βήχας, βρογχόσπασμος
	Σπάνιες:	Διάμεση πνευμονοπάθεια

<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος</b>		
	Συχνές:	Ναυτία, έμετος, μειωμένη όρεξη
	Όχι συχνές:	Διάρροια, δυσκοιλιότητα, κοιλιακό άλγος, δυσπεψία, στοματίτιδα, ξηροστομία
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>		
	Όχι συχνές:	Κνησμός, εξάνθημα (συμπεριλαμβανομένου του ερυθρηματώδους και κηλιδώδους), αυξημένη εφίδρωση
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>		
	Συχνές:	Οστικό άλγος, μυαλγία, αρθραλγία, γενικευμένο άλγος
	Όχι συχνές:	Μυϊκοίσπασμοί, οστεονέκρωση της γνάθου
	Πολύ σπάνιες:	Οστεονέκρωση του έξω ακουστικού πόρου (ανεπιθύμητη ενέργεια των διφωσφονικών αλάτων) και άλλων ανατομικών θέσεων, συμπεριλαμβανομένου του μηριαίου οστού και του ισχίου.
<b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>		
	Συχνές:	Νεφρική δυσλειτουργία
	Όχι συχνές:	Οξεία νεφρική ανεπάρκεια, αιματουρία, πρωτεϊνουρία
	Σπάνιες	Επίκτητο σύνδρομο Fanconi
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>		
	Συχνές:	Πυρετός, γριππώδης συνδρομή (περιλαμβανομένης κόπωσης, ρίγους, αισθήματος κακουχίας και εξάψεων)
	Όχι συχνές:	Εξασθένηση, περιφερικό οίδημα, αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης (περιλαμβανομένου άλγους, ερεθισμού, οιδήματος, σκληρίας), θωρακικό άλγος, αύξηση βάρους, αναφυλακτική αντίδραση/σοκ, κνίδωση
	Σπάνιες	Αρθρίτιδα και οίδημα των αρθρώσεων ως σύμπτωμα της αντίδρασης οξείας φάσης
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>		
	Πολύ συχνές:	Υποφωσφαταιμία
	Συχνές:	Αύξηση της κρεατινίνης και ουρίας του αίματος, υπασβεστιαίμια
	Όχι συχνές:	Υπομαγνησισαιμία, υποκαλσιαιμία
	Σπάνιες:	Υπερκαλσιαιμία, υπερνατριάμια

### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Το zoledronic acid έχει συσχετισθεί με αναφορές νεφρικής δυσλειτουργίας. Σε μία συγκεντρωτική ανάλυση των δεδομένων για την ασφάλεια από τις εγκριτικές δοκιμές του zoledronic acid για την πρόληψη των σχετιζόμενων με το σκελετό συμβαμάτων σε ασθενείς με προχωρημένου σταδίου κακοήθειες που εμπλέκουν τα οστά, η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών νεφρικής δυσλειτουργίας, για τις οποίες υπήρχε υποψία συσχέτισης με το zoledronic acid (ανεπιθύμητες ενέργειες) ήταν όπως παρακάτω: πολλαπλό μνέλωμα (3,2%), καρκίνος του προστάτη (3,1%), καρκίνος του μαστού (4,3%), πνεύμονα και άλλοι συμπαγείς όγκοι (3,2%). Παράγοντες που μπορεί να

αυξάνουν την πιθανότητα επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας περιλαμβάνουν αφυδάτωση, προϋπάρχουσα νεφρική δυσλειτουργία, πολλαπλούς κύκλους θεραπείας με zoledronic acid ή άλλα διφωσφονικά, όπως επίσης την ταυτόχρονη χρήση νεφροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων ή χρήση συντομότερου χρόνου έγχυσης από τον γενικά συνιστώμενο. Νεφρική επιδείνωση, εξέλιξη σε νεφρική ανεπάρκεια και αιμοκάθαρση έχει αναφερθεί σε ασθενείς μετά την αρχική δόση ή μια εφάπαξ δόση 4 mg zoledronic acid (βλ. παράγραφο 4.4).

#### *Οστεονέκρωση της γνάθου*

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οστεονέκρωσης της γνάθου κυρίως σε ασθενείς με καρκίνο που έλαβαν αγωγή με φάρμακα που αναστέλλουν την οστική επαναρόφηση όπως το zoledronic acid (βλ. παράγραφο 4.4). Πολλοί από αυτούς τους ασθενείς λάμβαναν επίσης χημειοθεραπεία και κορτικοστεροειδή και παρουσίασαν σημεία τοπικών λοιμώξεων συμπεριλαμβανομένης της οστεομυελίτιδας. Η πλειονότητα των αναφορών αυτών αφορά σε καρκινοπαθείς μετά από εξαγωγές οδόντων ή άλλες οδοντιατρικές επεμβάσεις.

#### *Κολπική μαρμαρυγή*

Σε μία 3ετή, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη μελέτη που αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του zoledronic acid 5 mg άπαξ ετησίως έναντι εικονικού φαρμάκου στη θεραπεία της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης (PMO) η συνολική επίπτωση της κολπικής μαρμαρυγής ήταν 2,5% (96 από 3.862) και 1,9% (75 από 3.852) σε ασθενείς που λάμβαναν zoledronic acid 5 mg και εικονικό φάρμακο αντίστοιχα. Το ποσοστό σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων κολπικής μαρμαρυγής ήταν 1,3% (51 από 3.862) και 0,6% (22 από 3.852) σε ασθενείς που λάμβαναν zoledronic acid 5 mg και εικονικό φάρμακο αντίστοιχα. Η ανισορροπία που παρατηρήθηκε σε αυτή τη μελέτη δεν έχει παρατηρηθεί σε άλλες μελέτες με zoledronic acid περιλαμβανομένων και αυτών με zoledronic acid 4 mg κάθε 3-4 εβδομάδες σε ογκολογικούς ασθενείς. Ο μηχανισμός πίσω από την αυξημένη επίπτωση κολπικής μαρμαρυγής σε αυτή μόνο την κλινική μελέτη είναι άγνωστος.

#### *Αντίδραση οξείας φάσης*

Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια συνίσταται από μία ομάδα συμπτωμάτων που περιλαμβάνουν πυρετό, μυαλγία, κεφαλαλγία, πόνο στα άκρα, ναυτία, έμετο, διάρροια, αρθραλγία και αρθρίτιδα με επακόλουθο οίδημα των αρθρώσεων. Ο χρόνος έναρξης είναι  $\leq 3$  ημέρες μετά την έγχυση του zoledronic acid και η αντίδραση αναφέρεται και με τους όρους συμπτώματα «γριππώδη» ή «μετά από τη χορήγηση».

#### *Άτυπα κατάγματα του μηριαίου*

Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, οι ακόλουθες αντιδράσεις έχουν αναφερθεί (συχνότητα σπάνιες):

Άτυπα υποτροχαντήρια κατάγματα και κατάγματα της διάφυσης του μηριαίου (ανεπιθύμητη ενέργεια της κατηγορίας των διφωσφονικών).

#### *Ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη υποασβεστιαμία*

Η υποασβεστιαμία είναι ένας σημαντικός αναγνωρισμένος κίνδυνος με το zoledronic acid στις εγκεκριμένες του ενδείξεις. Με βάση την επισκόπηση τόσο των κλινικών μελετών όσο και των περιστατικών μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, υπάρχουν αρκετά στοιχεία ώστε να υποστηριχθεί μία συσχέτιση μεταξύ της θεραπείας με zoledronic acid, του αναφερόμενου περιστατικού υποασβεστιαμίας και της δευτερογενούς ανάπτυξης καρδιακής αρρυθμίας. Επιπλέον, υπάρχουν στοιχεία συσχέτισης μεταξύ της υποασβεστιαμίας και των δευτερογενών νευρολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρονται σε αυτά τα περιστατικά και στις οποίες περιλαμβάνονται σπασμοί, υπαισθησία και τετανία (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).



## 4.9 Υπερδοσολογία

Η κλινική εμπειρία με οξεία υπερδοσολογία του zoledronic acid είναι περιορισμένη. Έχει αναφερθεί κατά λάθος χορήγηση δόσεων έως 48 mg zoledronic acid. Ασθενείς που έλαβαν μεγαλύτερες δόσεις από τις συνιστώμενες (βλ. παράγραφο 4.2) πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά, καθώς έχουν παρατηρηθεί, νεφρική δυσλειτουργία (περιλαμβανομένης της νεφρικής ανεπάρκειας) και διαταραχές των ηλεκτρολυτών στον ορό (περιλαμβανομένου του ασβεστίου, του φωσφόρου και του μαγνησίου). Σε περίπτωση υπασβεστιαϊμίας, θα πρέπει να χορηγείται γλυκονικό ασβέστιο με έγχυση σύμφωνα με τις ενδείξεις της κλινικής πρακτικής.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φαρμακευτικά προϊόντα για τη θεραπεία οστικών νόσων, διφωσφονικά  
Κωδικός ATC: M05BA08

Το zoledronic acid ανήκει στην κατηγορία διφωσφονικών και δρα κατά κύριο λόγο στα οστά. Είναι ένας αναστολέας της οστεοκλαστικής οστικής επαναρρόφησης.

Η εκλεκτική δράση των διφωσφονικών στα οστά βασίζεται στην υψηλή έλξη που παρουσιάζουν τα μεταλλικά άλατα στα οστά, αλλά ο ακριβής μοριακός μηχανισμός που οδηγεί στην αναστολή της οστεοκλαστικής δραστηριότητας δεν έχει ακόμη ελεγχθεί πλήρως. Σε μακροχρόνιες μελέτες με ζώα το zoledronic acid αναστέλλει την επαναρρόφηση των οστών χωρίς να έχει ανεπιθύμητες επιδράσεις στο σχηματισμό, στην επίστρωση μετάλλων ή στις κινητικές ιδιότητες των οστών.

Επιπρόσθετα του ότι είναι ένας ισχυρός αναστολέας της επαναρρόφησης των οστών, το zoledronic acid έχει επίσης πολλές αντινεοπλασματικές ιδιότητες που θα μπορούσαν να συνεισφέρουν στη συνολική αποτελεσματικότητα στη θεραπεία της μεταστατικής νόσου των οστών. Οι ακόλουθες ιδιότητες έχουν δειχθεί σε προκλινικές μελέτες:

- *In vivo*: Αναστολή της οστεοκλαστικής επαναρρόφησης των οστών η οποία μεταβάλλει το μικροπεριβάλλον του μυελού των οστών, καθιστώντας το λιγότερο δεκτικό στην κυτταρική αύξηση του όγκου, αντι-αγγειογενετική δραστηριότητα και αναλγητική δραστηριότητα.
- *In vitro*: Αναστολή του οστεοβλαστικού πολλαπλασιασμού, άμεση κυτταροστατική και προαποπτωτική δραστηριότητα στα κύτταρα του όγκου, συνεργική κυτταροστατική δράση μαζί με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα κατά του καρκίνου, αντι-προσκολλητική/διηθητική δραστηριότητα.

Αποτελέσματα κλινικών μελετών για την πρόληψη των συμβάντων σχετιζομένων με το σκελετό σε ασθενείς με κακοήθειες προχωρημένου σταδίου που εμπλέκουν τα οστά

Η πρώτη τυχαίοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη συνέκρινε το zoledronic acid 4 mg με το εικονικό φάρμακο στην πρόληψη των συμβαμάτων σχετιζομένων με το σκελετό (SREs) σε ασθενείς με καρκίνο προστάτη. Το zoledronic acid 4 mg μείωσε σημαντικά το ποσοστό των ασθενών που είχαν ένα τουλάχιστον συμβάν σχετιζόμενο με το σκελετό (SRE), καθυστέρησε το διάμεσο χρόνο για το πρώτο SRE για >5 μήνες και μείωσε την ετήσια επίπτωση των συμβαμάτων ανά ασθενή-ποσοστό νοσηρότητας αναφορικά με τα οστά. Η πολλαπλή ανάλυση συμβαμάτων κατέδειξε μείωση κατά 36% του κινδύνου εμφάνισης συμβαμάτων σχετιζομένων με το σκελετό στην ομάδα του zoledronic acid 4 mg σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς που έλαβαν αγωγή με zoledronic acid 4 mg ανέφεραν μικρότερη αύξηση στον πόνο από εκείνους που έλαβαν εικονικό φάρμακο και οι διαφορές ήταν στατιστικά σημαντικές το μήνα 3, 9, 21 και 24. Λιγότεροι ασθενείς σε zoledronic acid 4 mg είχαν παθολογικά κατάγματα. Τα αποτελέσματα της

θεραπευτικής αγωγής ήταν λιγότερο έκδηλα σε ασθενείς με βλαστικές αλλοιώσεις. Τα αποτελέσματα της αποτελεσματικότητας δίδονται στον Πίνακα 3.

Σε μια δεύτερη μελέτη, που περιελάμβανε συμπαγείς όγκους εκτός από καρκίνο προστάτη ή μαστού το zoledronic acid 4 mg μείωσε σημαντικά το ποσοστό των ασθενών με ένα SRE, επιμήκυνε το διάμεσο χρόνο για το πρώτο SRE για χρονικό διάστημα >2 μηνών και μείωσε το ποσοστό νοσηρότητας αναφορικά με τα οστά. Ανάλυση πολλαπλών συμβαμάτων έδειξε μείωση του κινδύνου κατά 30,7% στην ανάπτυξη συμβαμάτων σχετιζομένων με το σκελετό στην ομάδα του zoledronic acid 4 mg σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Τα αποτελέσματα της αποτελεσματικότητας δίδονται στον Πίνακα 4.

<b>Πίνακας 3:</b> Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας (ασθενείς με καρκίνο προστάτη που λάμβαναν ορμονική θεραπεία)						
	<u>Οποιοδήποτε SRE (+TTH)</u>		<u>Κατάγματα*</u>		<u>Ακτινοθεραπεία στα οστά</u>	
	Zoledronic acid 4 mg	Placebo	Zoledronic acid 4 mg	Placebo	Zoledronic acid 4 mg	Placebo
N	214	208	214	208	214	208
Ποσοστό ασθενών με SREs (%)	38	49	17	25	26	33
Τιμή-p	0,028		0,052		0,119	
Διάμεσος χρόνος για SRE (ημέρες)	488	321	NR	NR	NR	640
Τιμή-p	0,009		0,020		0,055	
Ποσοστό νοσηρότητας αναφορικά με τα οστά	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
Τιμή-p	0,005		0,023		0,060	
Μείωση κινδύνου εμφάνισης πολλαπλών συμβαμάτων** (%)	36	-	NA	NA	NA	NA
Τιμή-p	0,002		NA		NA	

\* Συμπεριλαμβανομένων σπονδυλικών και μη-σπονδυλικών καταγμάτων

\*\* Αναφέρεται σ' όλα τα σκελετικά συμβάματα, το συνολικό αριθμό, όπως επίσης το χρόνο εμφάνισης κάθε συμβάματος κατά τη διάρκεια της μελέτης

NR Δεν επιτεύχθηκε

NA Δεν εφαρμόζεται

<b>Πίνακας 4:</b> Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας (συμπαγείς όγκοι εκτός από καρκίνο μαστού ή προστάτη)						
	<u>Οποιοδήποτε SRE (+TTH)</u>		<u>Κατάγματα *</u>		<u>Ακτινοθεραπεία στα οστά</u>	
	Zoledronic acid 4 mg	Placebo	Zoledronic acid 4 mg	Placebo	Zoledronic acid 4 mg	Placebo
N	257	250	257	250	257	250
Ποσοστό ασθενών με SREs (%)	39	48	16	22	29	34
Τιμή-p	0,039		0,064		0,173	
Διάμεσος χρόνος για SRE (ημέρες)	236	155	NR	NR	424	307

**Πίνακας 4:** Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας (συμπαγείς όγκοι εκτός από καρκίνο μαστού ή προστάτη)

	<u>Οποιοδήποτε SRE (+T1H)</u>		<u>Κατάγματα *</u>		<u>Ακτινοθεραπεία στα οστά</u>	
	Zoledronic acid 4 mg	Placebo	Zoledronic acid 4 mg	Placebo	Zoledronic acid 4 mg	Placebo
Τιμή-p	0,009		0,020		0,079	
Ποσοστό νοσηρότητας αναφορικά με τα οστά	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
Τιμή-p	0,012		0,066		0,099	
Μείωση κινδύνου εμφάνισης πολλαπλών Συμβαμάτων** (%)	30,7	-	NA	NA	NA	NA
Τιμή-p	0,003		NA		NA	

\* Συμπεριλαμβανομένων σπονδυλικών και μη-σπονδυλικών καταγμάτων

\*\* Αναφέρεται σ' όλα τα σκελετικά συμβάματα, το συνολικό αριθμό, όπως επίσης το χρόνο εμφάνισης κάθε συμβάματος κατά τη διάρκεια της μελέτης

NR Δεν επιτεύχθηκε

NA Δεν εφαρμόζεται

Σε μια τρίτη, φάσης III, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή μελέτη συγκρίθηκε zoledronic acid 4 mg ή παμιδρονάτη 90 mg κάθε 3 έως 4 εβδομάδες σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα ή καρκίνο μαστού με μια τουλάχιστον οστική αλλοίωση. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η αποτελεσματικότητα του zoledronic acid 4 mg ήταν συγκρίσιμη με της παμιδρονάτης 90 mg στην πρόληψη των συμβαμάτων σχετιζομένων με το σκελετό (SREs). Η ανάλυση πολλαπλών συμβαμάτων αποκάλυψε μια σημαντική μείωση του κινδύνου κατά 16% σε ασθενείς που χορηγήθηκε zoledronic acid 4 mg σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν παμιδρονάτη. Τα αποτελέσματα της αποτελεσματικότητας δίδονται στον Πίνακα 5.

**Πίνακας 5:** Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας (ασθενείς με καρκίνο μαστού και πολλαπλό μυέλωμα)

	<u>Οποιοδήποτε SRE (+T1H)</u>		<u>Κατάγματα*</u>		<u>Ακτινοθεραπεία στα οστά</u>	
	Zoledronic acid 4 mg	Pam 90 mg	Zoledronic acid 4 mg	Pam 90 mg	Zoledronic acid 4 mg	Pam 90 mg
N	561	555	561	555	561	555
Ποσοστό ασθενών με SREs (%)	48	52	37	39	19	24
Τιμή-p	0,198		0,653		0,037	
Διάμεσος χρόνος για SRE (ημέρες)	376	356	NR	714	NR	NR
Τιμή-p	0,151		0,672		0,026	
Ποσοστό νοσηρότητας αναφορικά με τα οστά	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
Τιμή-p	0,084		0,614		0,015	

<b>Πίνακας 5: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας (ασθενείς με καρκίνο μαστού και πολλαπλό μυέλωμα)</b>						
	<u>Οποιοδήποτε SRE (+ΤΙΗ)</u>		<u>Κατάγματα*</u>		<u>Ακτινοθεραπεία στα οστά</u>	
	Zoledronic acid 4 mg	Pam 90 mg	Zoledronic acid 4 mg	Pam 90 mg	Zoledronic acid 4 mg	Pam 90 mg
Μείωση κινδύνου εμφάνισης πολλαπλών συμβαμάτων** (%)	16	-	NA	NA	NA	NA
Τιμή-p	0,030		NA		NA	

\* Συμπεριλαμβανομένων σπονδυλικών και μη-σπονδυλικών καταγμάτων

\*\* Αναφέρεται σ' όλα τα σκελετικά συμβάματα, το συνολικό αριθμό, όπως επίσης το χρόνο εμφάνισης κάθε συμβάματος κατά τη διάρκεια της μελέτης

NR Δεν επιτεύχθηκε

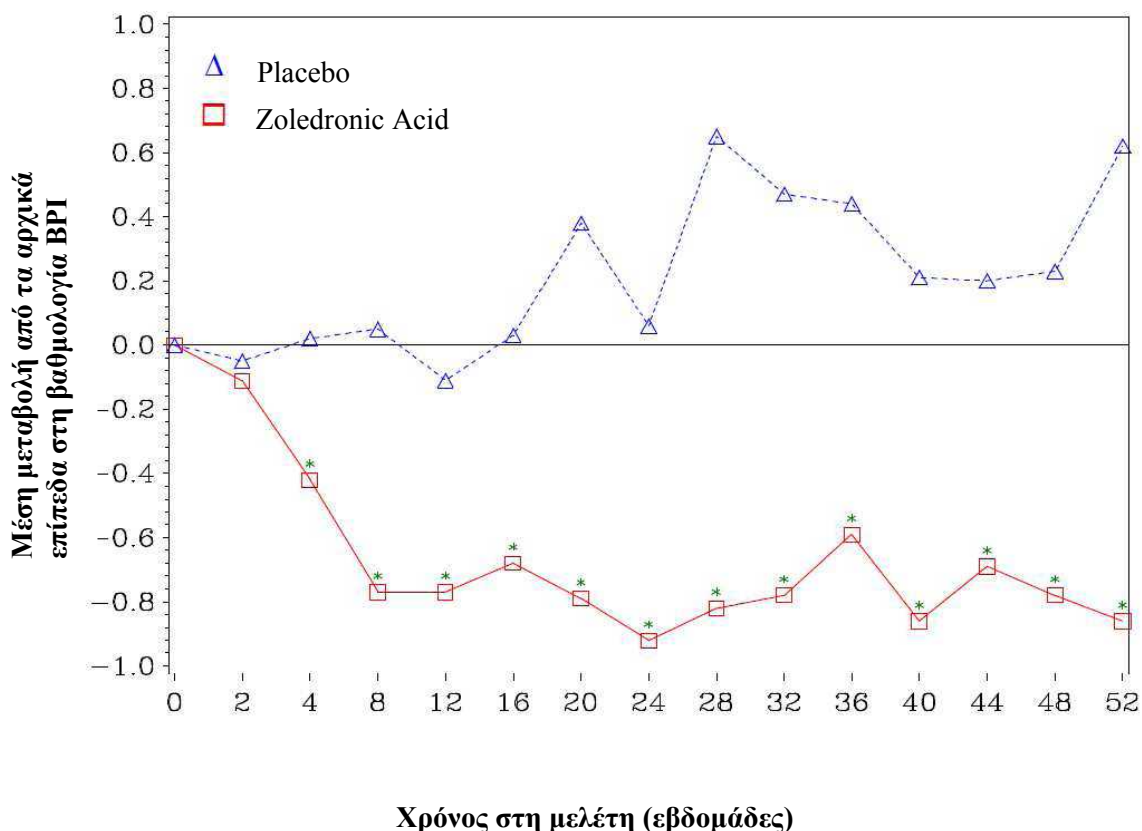
NA Δεν εφαρμόζεται

Το zoledronic acid 4 mg μελετήθηκε επίσης σε μία διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε 228 ασθενείς με τεκμηριωμένες οστικές μεταστάσεις από καρκίνο του μαστού, για να αξιολογηθεί η επίδραση του zoledronic acid 4 mg στο λόγο της συχνότητας εμφάνισης συμβαμάτων που σχετίζονται με το σκελετικό σύστημα (SRE), ο οποίος είναι ο λόγος του συνολικού αριθμού συμβαμάτων SRE (εξαιρουμένης της υπερασβεστιαμίας και με προσαρμογή για προηγούμενα κατάγματα), προς τη συνολική χρονική περίοδο κινδύνου. Οι ασθενείς λάμβαναν είτε 4 mg zoledronic acid είτε εικονικό φάρμακο κάθε τέσσερις εβδομάδες επί ένα έτος. Οι ασθενείς ήταν καταναμημένοι ομοιόμορφα μεταξύ των ομάδων του zoledronic acid και του εικονικού φαρμάκου.

Η συχνότητα εμφάνισης SRE (συμβάματα/ανθρωποέτη) ήταν 0,628 για το zoledronic acid και 1,096 για το εικονικό φάρμακο. Το ποσοστό των ασθενών με τουλάχιστον ένα SRE (εξαιρουμένης της υπερασβεστιαμίας) ήταν 29,8% στην ομάδα του zoledronic acid έναντι 49,6% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ( $p=0,003$ ). Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη του πρώτου SRE δεν επιτεύχθηκε στο σκέλος θεραπείας με το zoledronic acid στο τέλος της μελέτης και ήταν σημαντικά μεγαλύτερος σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ( $p=0,007$ ). Το zoledronic acid 4 mg μείωσε τον κίνδυνο για SRE κατά 41% σε μία ανάλυση πολλαπλών συμβαμάτων (λόγος κινδύνου =0,59,  $p=0,019$ ) συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.

Στην ομάδα θεραπείας με zoledronic acid, στατιστικά σημαντική βελτίωση στις βαθμολογίες άλγους (χρησιμοποιώντας τον Συνοπτικό Κατάλογο Κατηγοριοποίησης Άλγους, BPI) παρατηρήθηκε σε 4 εβδομάδες καθώς και σε κάθε επακόλουθο χρονικό σημείο κατά τη διάρκεια της μελέτης, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (Σχήμα 1). Η βαθμολογία άλγους για το zoledronic acid ήταν σταθερά χαμηλότερη από τα αρχικά επίπεδα και η μείωση του πόνου συνοδεύονταν από μια τάση μειωμένης βαθμολογίας αναλγητικών.

**Σχήμα 1. Μέσες μεταβολές από τα αρχικά επίπεδα στις βαθμολογίες BPI. Οι στατιστικά σημαντικές διαφορές είναι σημειωμένες (\* $p < 0,05$ ) για συγκρίσεις μεταξύ των θεραπειών (4 mg zoledronic acid έναντι εικονικού φαρμάκου –placebo-)**



#### Αποτελέσματα κλινικών μελετών στη θεραπεία της ΤΙΗ

Κλινικές δοκιμές σε υπερασβεστιαμία προκαλούμενη από όγκο (ΤΙΗ), έδειξαν ότι το αποτέλεσμα του zoledronic acid χαρακτηρίζεται από μείωση της αποβολής ασβεστίου στον ορό και στα ούρα. Με μελέτες εύρεσης δοσολογίας Φάσης Ι σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια υπερασβεστιαμία από όγκο (ΤΙΗ), οι αποτελεσματικές δόσεις που εξετάστηκαν κυμαίνονταν από 1,2-2,5 mg περίπου.

Για να εκτιμηθούν οι δράσεις του zoledronic acid 4 mg έναντι της παμιδρονάτης 90 mg, συνδυάστηκαν τα αποτελέσματα, σε μια προσχεδιασμένη ανάλυση, από δύο βασικές πολυκεντρικές μελέτες σε ασθενείς με ΤΙΗ. Η ομαλοποίηση του διορθωμένου ασβεστίου του ορού ήταν γρηγορότερη την ημέρα 4 για το zoledronic acid 8 mg και την ημέρα 7 για το zoledronic acid 4 mg και 8 mg. Παρατηρήθηκαν τα ακόλουθα ποσοστά ανταπόκρισης:

<b>Πίνακας 6:</b> Ποσοστό ατόμων που ανταποκρίθηκαν πλήρως ανάλογα με την ημέρα στις συνδυασμένες ΤΙΗ μελέτες			
	Ημέρα 4	Ημέρα 7	Ημέρα 10
Zoledronic acid 4 mg (N=86)	45,3 % (p=0,104)	82,6 % (p=0,005)*	88,4 % (p=0,002)*
Zoledronic acid 8 mg (N=90)	55,6 % (p=0,021)*	83,3 % (p=0,010)*	86,7 % (p=0,015)*
Παμιδρονάτη 90 mg (N=99)	33,3 %	63,6 %	69,7 %
* τιμές-p συγκριτικά με την παμιδρονάτη			

Ο διάμεσος χρόνος για την επίτευξη φυσιολογικών επιπέδων ασβεστίου ήταν 4 ημέρες. Ο διάμεσος χρόνος για την υποτροπή (επαναύξηση σε διορθωμένο με λευκωματίνη ασβέστιο ορού  $\geq 2,9$  mmol/l)

ήταν 30 έως 40 ημέρες για τους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε zoledronic acid, έναντι 17 ημερών στους ασθενείς που χορηγήθηκε παμιδρονάτη 90 mg (τιμές-p: 0,001 για 4 mg και 0,007 για 8 mg zoledronic acid). Δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο δόσεων zoledronic acid.

Σε κλινικές δοκιμές 69 ασθενείς που υποτροπίασαν ή που δεν ανταποκρίθηκαν στην αρχική θεραπεία (zoledronic acid 4 mg, 8 mg ή παμιδρονάτη 90 mg) έλαβαν επαναληπτικά zoledronic acid 8 mg. Το ποσοστό ανταπόκρισης σε αυτούς τους ασθενείς ήταν περίπου 52%. Εφόσον αυτοί οι ασθενείς έλαβαν επαναληπτικά τη δόση 8 mg μόνο, δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία που να επιτρέπουν τη σύγκριση με τη δόση των 4 mg zoledronic acid.

Σε κλινικές δοκιμές που έγιναν με ασθενείς με υπερασβεσταιμία από όγκο (ΤΙΗ), η συνολική εικόνα ασφαλείας ανάμεσα στις τρεις ομάδες θεραπειών (zoledronic acid 4 mg και 8 mg και παμιδρονάτη 90 mg) ήταν παρόμοια σε τύπο και σοβαρότητα.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

#### Αποτελέσματα κλινικών μελετών στη θεραπεία σοβαρής ατελούς οστεογένεσης σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 1 έως 17 ετών

Τα αποτελέσματα του ενδοφλέβιου zoledronic acid στη θεραπεία παιδιατρικών ασθενών (ηλικίας 1 έως 17 ετών) με σοβαρή ατελή οστεογένεση (τύποι I, III και IV) συγκρίθηκαν με την ενδοφλέβια παμιδρονάτη σε μία διεθνή, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ανοικτή μελέτη με 74 και 76 ασθενείς σε κάθε ομάδα θεραπείας αντίστοιχα. Της περιόδου θεραπείας της μελέτης των 12 μηνών προηγήθηκε μια περίοδος διαλογής 4 έως 9 εβδομάδων, κατά την οποία ελήφθησαν συμπληρώματα βιταμίνης D και στοιχειακού ασβεστίου για τουλάχιστον 2 εβδομάδες. Στο κλινικό πρόγραμμα ασθενείς ηλικίας 1 έως <3 ετών έλαβαν 0,025 mg/kg zoledronic acid (μέχρι μέγιστη μονήρης δόση 0,35 mg) κάθε 3 μήνες και ασθενείς ηλικίας 3 έως 17 ετών έλαβαν 0,05 mg/kg zoledronic acid (μέχρι μια μέγιστη μονήρης δόση 0,83 mg) κάθε 3 μήνες. Διεξάχθηκε μία επέκταση μελέτης ώστε να εξεταστεί η μακροχρόνια γενική και νεφρική ασφάλεια του άπαξ ετησίως ή δις ετησίως χορηγούμενου zoledronic acid κατά τη διάρκεια της 12-μηνιαίας παράτασης της περιόδου θεραπείας σε παιδιά που είχαν ολοκληρώσει ένα έτος θεραπείας είτε με zoledronic acid ή με παμιδρονάτη στην κύρια μελέτη.

Το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η ποσοστιαία μεταβολή της οστικής πυκνότητας της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης (BMD) από τα αρχικά επίπεδα μετά από 12 μήνες θεραπείας. Τα εκτιμώμενα αποτελέσματα της θεραπείας στην BMD ήταν παρόμοια αλλά ο σχεδιασμός της μελέτης δεν ήταν επαρκής ώστε να τεκμηριωθεί η μη-κατωτερότητα της αποτελεσματικότητας του zoledronic acid. Ειδικότερα δεν υπήρξαν ξεκάθαρα αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα ως προς τη συχνότητα εμφάνισης καταγμάτων ή τον πόνο. Κατάγματα των μακρών οστών των κάτω άκρων ως ανεπιθύμητα συμβάντα αναφέρθηκαν σε περίπου 24% (μηριαίου) και 14% (κνήμης) των ασθενών με σοβαρή ατελή οστεογένεση που έλαβαν zoledronic acid, έναντι 12% και 5% των ασθενών με σοβαρή ατελή οστεογένεση που έλαβαν παμιδρονάτη, ανεξαρτήτως του τύπου της νόσου και της συσχέτισης, αλλά συνολικά η συχνότητα εμφάνισης καταγμάτων ήταν συγκρίσιμη για τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με zoledronic acid και αυτούς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με παμιδρονάτη: 43% (32/74) έναντι 41% (31/76). Η αξιολόγηση του κινδύνου κατάγματος συγγέεται από το γεγονός ότι τα κατάγματα εκδηλώνονται συχνά σε ασθενείς με σοβαρή ατελή οστεογένεση ως μέρος της εξέλιξης της νόσου.

Το είδος των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατηρήθηκε σε αυτό τον πληθυσμό ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε στο παρελθόν σε ενήλικες με προχωρημένου σταδίου κακοήθειες που εμπλέκουν τα οστά (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομημένες υπό κατηγορίες συχνότητας, παρουσιάζονται στον Πίνακα 7. Χρησιμοποιείται η παρακάτω συμβατική κατάταξη: Πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

<b>Πίνακας 7: Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε παιδιατρικούς ασθενείς με σοβαρή ατελή οστεογένεση<sup>1</sup></b>		
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>		
	Συχνές:	Κεφαλαλγία
<b>Καρδιακές διαταραχές</b>		
	Συχνές:	Ταχυκαρδία
<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου</b>		
	Συχνές:	Ρινοφαρυγγίτιδα
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος</b>		
	Πολύ συχνές:	Έμετος, ναυτία
	Συχνές:	Κοιλιακό άλγος
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>		
	Συχνές:	Άλγος των άκρων, αρθραλγία, μυοσκελετικό άλγος
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>		
	Πολύ συχνές:	Πυρεξία, κόπωση
	Συχνές:	Αντίδραση οξείας φάσης, άλγος
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>		
	Πολύ συχνές:	Υπασβεστιαμία
	Συχνές:	Υποφωσφαταιμία

<sup>1</sup>Ανεπιθύμητα συμβάντα που εμφανίζονται με συχνότητα <5% αξιολογήθηκαν ιατρικά και αποδείχθηκε ότι τα περιστατικά αυτά συμφωνούν με το καλά τεκμηριωμένο προφίλ ασφάλειας του zoledronic acid (βλ. παράγραφο 4.8).

Σε παιδιατρικούς ασθενείς με σοβαρή ατελή οστεογένεση το zoledronic acid φαίνεται να σχετίζεται με εντονότερο κίνδυνο για αντίδραση οξείας φάσης, υπερασβεστιαμία και ανεξήγητη ταχυκαρδία σε σύγκριση με την παμιδρονάτη, αλλά αυτή η διαφορά μειώθηκε με τις επόμενες εγχύσεις.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που περιέχει zoledronic acid σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία της υπερασβεστιαμίας προκαλούμενης από όγκο και την πρόληψη των σκελετικών συμβάντων σε ασθενείς με προχωρημένου σταδίου κακοήθειες που εμπλέκουν τα οστά (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα, τα οποία βρέθηκαν να μην είναι δόσοεξαρτώμενα, διερευνήθηκαν μετά από εφ' άπαξ και πολλαπλές δόσεις zoledronic acid χορηγούμενες ενδοφλέβια σε 5 και 15 λεπτά των 2, 4, 8 και 16 mg σε 64 ασθενείς με οστικές μεταστάσεις.

Μετά την έναρξη της έγχυσης του zoledronic acid, οι συγκεντρώσεις του zoledronic acid στο πλάσμα αυξάνονται γρήγορα, επιτυγχάνοντας το μέγιστο στο τέλος της περιόδου έγχυσης, ακολουθούμενες από μια γρήγορη μείωση σε ποσοστό <10% της μέγιστης μετά από 4 ώρες και <1% της μέγιστης μετά από 24 ώρες, με μια επακόλουθη παρατεταμένη περίοδο πολύ χαμηλών συγκεντρώσεων που δεν υπερβαίνουν το 0,1% της μέγιστης πριν από τη δεύτερη έγχυση του zoledronic acid την ημέρα 28.

Το ενδοφλεβίως χορηγούμενο zoledronic acid αποβάλλεται με μία τριφασική διαδικασία: ταχεία διφασική απομάκρυνση από τη συστηματική κυκλοφορία, με χρόνους ημίσειας ζωής  $t_{1/2\alpha}$  0,24 και  $t_{1/2\beta}$  1,87 ώρες, ακολουθούμενη από μια μακρά φάση απομάκρυνσης με χρόνο ημίσειας ζωής τελικής απέκκρισης  $t_{1/2\gamma}$  146 ωρών. Δεν παρουσιάστηκε συσσώρευση του zoledronic acid στο πλάσμα μετά

από πολλαπλές δόσεις χορηγούμενες κάθε 28 ημέρες. Το zoledronic acid δεν μεταβολίζεται αλλά αποβάλλεται αμετάβλητο από τους νεφρούς. Τις πρώτες 24 ώρες,  $39 \pm 16\%$  της χορηγούμενης δόσης ανακτάται στα ούρα, ενώ το υπόλοιπο είναι κυρίως συνδεδεμένο με τον οστικό ιστό. Από τον οστικό ιστό απελευθερώνεται πολύ αργά στη συστηματική κυκλοφορία και απομακρύνεται μέσω των νεφρών. Η συνολική κάθαρση στο σώμα είναι  $5,04 \pm 2,5$  l/h, ανεξάρτητα από τη δόση, μη επηρεαζόμενη από το γένος, την ηλικία, τη φυλή και το σωματικό βάρος. Η αύξηση του χρόνου έγχυσης από 5 σε 15 λεπτά προκάλεσε μία μείωση 30% στη συγκέντρωση του zoledronic acid στο τέλος της έγχυσης, χωρίς όμως να επηρεάζει την περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης πλάσματος έναντι του χρόνου.

Η διαφοροποίηση των φαρμακοκινητικών παραμέτρων μεταξύ ασθενών για το zoledronic acid ήταν υψηλή, όπως παρατηρείται με άλλα διφωσφονικά.

Δεν υπάρχουν φαρμακοκινητικά δεδομένα για το zoledronic acid σε ασθενείς με υπερασβεστιαμία ή σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια. Το zoledronic acid δεν αναστέλλει *in vitro* τα P450 ένζυμα στον άνθρωπο, δεν εμφανίζει βιομετατροπή και σε μελέτες σε ζώα  $< 3\%$  της χορηγούμενης δόσης ανακτήθηκε στα κόπρανα, υποδεικνύοντας ότι δε συσχετίζεται η φαρμακοκινητική του zoledronic acid με την ηπατική λειτουργία.

Η νεφρική κάθαρση του zoledronic acid συσχετίστηκε με την κάθαρση της κρεατινίνης. Η νεφρική κάθαρση που αντιπροσωπεύει το  $75 \pm 33\%$  της κάθαρσης της κρεατινίνης έδωσε μια μέση τιμή  $84 \pm 29$  ml/min (εύρος 22 έως 143 ml/min) στους 64 ασθενείς με καρκίνο που μελετήθηκαν. Η ανάλυση του πληθυσμού έδειξε ότι για έναν ασθενή με κάθαρση κρεατινίνης 20 ml/min (σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία) ή 50 ml/min (μέτρια νεφρική δυσλειτουργία) η αντίστοιχη προβλεπόμενη κάθαρση του zoledronic acid θα ήταν 37% ή 72% αντίστοιχα, σε σχέση με εκείνη ασθενούς με κάθαρση κρεατινίνης 84 ml/min. Περιορισμένος αριθμός φαρμακοκινητικών δεδομένων είναι διαθέσιμος σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης  $< 30$  ml/min).

Σε μία μελέτη *in vitro* το zoledronic acid έδειξε χαμηλή συγγένεια με τα κυτταρικά συστατικά του ανθρώπινου αίματος, με μέσο λόγο συγκέντρωσης αίματος προς συγκέντρωση πλάσματος 0,59% σε ένα εύρος συγκέντρωσης 30 ng/ml έως 5000 ng/ml. Η δέσμευση στις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι χαμηλή, με το μη δεσμευμένο κλάσμα να κυμαίνεται από 60% στα 2 ng/ml έως 77% στα 2000 ng/ml του zoledronic acid.

## Ειδικοί πληθυσμοί

### Παιδιατρικοί ασθενείς

Περιορισμένα δεδομένα φαρμακοκινητικής σε παιδιά με σοβαρή ατελή οστεογένεση δείχνουν ότι η φαρμακοκινητική του zoledronic acid σε παιδιά ηλικίας 3 έως 17 ετών είναι παρόμοια με εκείνη σε ενηλίκους σε παρόμοιο επίπεδο mg/kg δόσης. Η ηλικία, το σωματικό βάρος, το φύλο και η κάθαρση κρεατινίνης φαίνεται να μην έχουν επίδραση στη συστηματική έκθεση σε zoledronic acid.

## **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

### Οξεία τοξικότητα

Η υψηλότερη μη θανατηφόρος εφ' άπαξ ενδοφλέβια δόση ήταν 10 mg/kg σωματικού βάρους σε ποντίκια και 0,6 mg/kg σε αρουραίους.

### Υποχρόνια και χρόνια τοξικότητα

Η υποδόρια και ενδοφλέβια χορήγηση δόσεων zoledronic acid μέχρι 0,02 mg/kg ημερησίως για 4 εβδομάδες ήταν καλά ανεκτή σε αρουραίους και σκύλους αντίστοιχα. Υποδόρια χορήγηση 0,001 mg/kg/ημέρα σε αρουραίους και 0,005 mg/kg ενδοφλεβίως μία φορά κάθε 2-3 ημέρες σε σκύλους ήταν επίσης καλά ανεκτή για χρονικό διάστημα έως 52 εβδομάδες.



Το πιο συχνό εύρημα σε μελέτες επαναλαμβανόμενης δόσης ήταν η αύξηση της αρχικής σπογγώδους ουσίας στις μεταφύσεις των μακρών οστών σε αναπτυσσόμενα ζώα σε σχεδόν όλες τις δόσεις, ένα εύρημα που αντανακλά την φαρμακολογική αντιπροπορητική δραστηριότητα του φαρμάκου.

Τα όρια ασφαλείας σχετικά με τις νεφρικές επιδράσεις ήταν περιορισμένα στις μακροχρόνιες παρεντερικές μελέτες επαναλαμβανόμενης δόσης σε ζώα, αν και τα αθροιστικά επίπεδα των μη-ανεπιθύμητων συμβάντων (NOAELs) για τις μελέτες με εφ' άπαξ δόση (1,6 mg/kg) και πολλαπλές δόσεις (0,06-0,6 mg/kg/ημέρα) δεν παρουσίασαν ενδείξεις νεφρικών επιδράσεων σε δόσεις ισότιμες ή ανώτερες των υψηλότερων θεραπευτικών δόσεων στον άνθρωπο. Μακροχρόνια επαναλαμβανόμενη χορήγηση σε δόσεις της κατηγορίας με τις υψηλότερες ανθρώπινες θεραπευτικές δόσεις του zoledronic acid προκάλεσαν τοξικολογικές επιδράσεις σε άλλα όργανα, περιλαμβανομένων της γαστρεντερικής οδού, του ήπατος, του σπλήνα και των πνευμόνων, και στα σημεία ενδοφλέβιας ένεσης.

### Τοξικότητα στην αναπαραγωγή

Παρατηρήθηκε τερατογένεση μετά από υποδόρια χορήγηση zoledronic acid σε αρουραίους σε δόση  $\geq 0,2$  mg/kg. Παρ' όλο που δεν παρατηρήθηκε τερατογένεση ή εμβρυοτοξικότητα σε κουνέλια, βρέθηκε τοξικότητα στη μητέρα. Δυστοκία παρατηρήθηκε στη χαμηλότερη δόση (0,01 mg/kg βάρους) που δοκιμάστηκε σε αρουραίους.

### Μεταλλαξιγένεση και δυναμικό καρκινογένεσης

Το zoledronic acid δεν παρουσίασε μεταλλαξιγόνο δράση σε δοκιμές μεταλλαξιγένεσης. Σε δοκιμές καρκινογένεσης, δε φάνηκε κάποια ένδειξη για δυναμικό καρκινογένεσης.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Μαννιτόλη  
Κιτρικό νάτριο  
Χλωριούχο νάτριο  
Ενέσιμο ύδωρ

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αφηθεί να έρθει σε επαφή με οποιαδήποτε διαλύματα περιέχουν ασβέστιο και δεν πρέπει να αναμειγνύεται ή να χορηγείται ενδοφλέβια με οποιοδήποτε άλλο φαρμακευτικό προϊόν στην ίδια γραμμή έγχυσης.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

Κλειστός σάκος: 2 χρόνια

Μετά το πρώτο άνοιγμα: Από μικροβιολογική άποψη, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται άμεσα. Αν δεν χρησιμοποιηθεί άμεσα, οι χρόνοι και οι συνθήκες φύλαξης προς χρήση πριν από τη χρήση είναι στην ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν πρέπει να ξεπερνούν τις 24 ώρες σε θερμοκρασία 2°C - 8°C. Το διάλυμα που έχει ψυχθεί θα πρέπει να εξισορροπηθεί σε θερμοκρασία περιβάλλοντος πριν τη χορήγηση.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

Για τις συνθήκες διατήρησης του φαρμακευτικού προϊόντος μετά το πρώτο άνοιγμα, βλ. παράγραφο 6.3.

#### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Σάκοι πολυπροπυλενίου των 100 ml με βιδωτή θύρα πολυπροπυλενίου που φέρει πώμα, με περιτύλιγμα πολυεστέρα/ πολυπροπυλενίου.

##### Μέγεθος συσκευασίας

Το Zoledronic Acid Hospira διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχουν 1 σάκο.

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Κατά την προετοιμασία της έγχυσης θα πρέπει να ακολουθούνται άσηπτες τεχνικές. Για εφάπαξ χρήση μόνο.

Μόνο διαυγή, ελεύθερα σωματιδίων και αποχρωματισμού, διαλύματα θα πρέπει να χρησιμοποιούνται.

Θα πρέπει να δίδεται η συμβουλή στους επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης να μην απορρίπτουν το μη χρησιμοποιημένο Zoledronic Acid Hospira μέσω του συστήματος οικιακής αποχέτευσης.

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/12/800/003

### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 19 Νοεμβρίου 2012  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 24 Αυγούστου 2017

### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zoledronic Acid Hospira 5 mg/ 100 ml διάλυμα για έγχυση

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε σάκος με 100 ml διαλύματος περιέχει 5 mg zoledronic acid (ως μονοϋδρικό).

Κάθε ml διαλύματος περιέχει 0,05 mg zoledronic acid άνυδρο (ως μονοϋδρικό).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διάλυμα για έγχυση

Διαυγές και άχρωμο διάλυμα.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της οστικής νόσου του Paget σε ενήλικες.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

#### Δοσολογία

Οι ασθενείς πρέπει να είναι επαρκώς ενυδατωμένοι πριν από τη χορήγηση του Zoledronic Acid Hospira. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό για τους ηλικιωμένους και για τους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με διουρητικά.

Συνιστάται η επαρκής πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D σε συνδυασμό με τη χορήγηση του Zoledronic Acid Hospira.

Για τη θεραπεία της νόσου του Paget, το zoledronic acid πρέπει να συνταγογραφείται μόνο από ιατρούς με εμπειρία στη θεραπεία της νόσου του Paget των οστών. Η συνιστώμενη δόση είναι μία ενδοφλέβια έγχυση 5 mg zoledronic acid. Σε ασθενείς με νόσο Paget, γίνεται ιδιαίτερη σύσταση να διασφαλίζεται πρόσληψη κατάλληλου συμπληρώματος ασβεστίου αντιστοίχου με τουλάχιστον 500 mg στοιχειακού ασβεστίου δις ημερησίως επί τουλάχιστον 10 ημέρες μετά την χορήγηση του Zoledronic Acid Hospira (βλ. παράγραφο 4.4).

Επανάληψη της θεραπείας για τη νόσο του Paget: Μετά από την αρχική θεραπεία με zoledronic acid στη νόσο του Paget παρατηρείται παρατεταμένο διάστημα ύφεσης της νόσου σε ασθενείς με ανταπόκριση. Η επανάληψη της θεραπείας συνιστάται σε μία επιπρόσθετη ενδοφλέβια έγχυση των 5 mg zoledronic acid έπειτα από διάστημα ενός έτους ή μεγαλύτερο από την αρχική θεραπεία σε ασθενείς που υποτροπίασαν. Τα διαθέσιμα δεδομένα για την επανάληψη της θεραπείας στη νόσο Paget είναι περιορισμένα (βλ. παράγραφο 5.1).

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### *Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία*

Το zoledronic acid αντενδείκνυται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 35 ml/min (βλ.

παραγράφους 4.3 και 4.4).

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης στους ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης  $\geq 35$  ml/min.

*Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).

*Ηλικιωμένοι*

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης καθώς η βιοδιαθεσιμότητα, η κατανομή και η απέκκριση ήταν παρόμοιες σε ηλικιωμένους ασθενείς και νεότερα άτομα.

*Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του zoledronic acid σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Ενδοφλέβια χρήση.

Το Zoledronic Acid Hospira (5 mg σε 100 ml έτοιμου προς έγχυση διαλύματος) χορηγείται μέσω μίας γραμμής έγχυσης και υπό σταθερό ρυθμό έγχυσης. Ο χρόνος έγχυσης δεν πρέπει να είναι μικρότερος από 15 λεπτά. Για πληροφορίες σχετικά με την έγχυση του Zoledronic Acid Hospira, βλ. παράγραφο 6.6.

Στους ασθενείς υπό θεραπεία με Zoledronic Acid Hospira θα πρέπει να δίνονται το φύλλο οδηγιών χρήσης και η κάρτα υπενθύμισης του ασθενούς.

### **4.3 Αντενδείξεις**

- Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία, σε οποιαδήποτε διφωσφονικά ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Ασθενείς με υπασβεστιαμία (βλ. παράγραφο 4.4).
- Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία με κάθαρση κρεατινίνης  $< 35$  ml/min (βλ. παράγραφο 4.4)
- Κύηση και θηλασμός (βλ. παράγραφο 4.6).

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Νεφρική λειτουργία

Η χρήση του Zoledronic Acid Hospira σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης  $< 35$  ml/min αντενδείκνυται λόγω αυξημένου κινδύνου νεφρικής ανεπάρκειας σε αυτόν τον πληθυσμό.

Μετά τη χορήγηση του zoledronic acid έχει παρατηρηθεί νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.8) ιδιαίτερα σε ασθενείς με προϋπάρχουσα νεφρική δυσλειτουργία ή με άλλους παράγοντες κινδύνου περιλαμβανομένης της προχωρημένης ηλικίας, της ταυτόχρονης χορήγησης νεφροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων, της ταυτόχρονης θεραπείας με διουρητικά (βλ. παράγραφο 4.5), ή της αφυδάτωσης που παρουσιάζεται μετά τη χορήγηση του zoledronic acid. Νεφρική δυσλειτουργία έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς μετά από εφάπαξ χορήγηση, νεφρική ανεπάρκεια που απαιτεί αιμοκάθαρση ή με μοιραία έκβαση έχει σπάνια παρουσιασθεί σε ασθενείς με υποκείμενη νεφρική δυσλειτουργία ή με οποιονδήποτε από τους παράγοντες κινδύνου που περιγράφονται παραπάνω.

Οι ακόλουθες προφυλάξεις πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψη ώστε να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών από τους νεφρούς:

- Η κάθαρση της κρεατινίνης πρέπει να υπολογίζεται με βάση το πραγματικό σωματικό βάρος χρησιμοποιώντας τον τύπο Cockcroft-Gault πριν από κάθε χορήγηση του Zoledronic Acid Hospira.
- Η παροδική αύξηση στην κρεατινίνη του ορού μπορεί να είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς με υποκείμενη έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας.
- Παρακολούθηση της κρεατινίνης του ορού πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο.
- Το zoledronic acid πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή όταν χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μπορούν να επηρεάσουν τη νεφρική λειτουργία (βλ. παράγραφο 4.5).
- Οι ασθενείς, ιδιαίτερα οι ηλικιωμένοι ασθενείς και όσοι λαμβάνουν θεραπεία με διουρητικά, πρέπει να ενυδατώνονται επαρκώς πριν τη χορήγηση του zoledronic acid.
- Μια εφάπαξ δόση του zoledronic acid δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 5 mg και η διάρκεια της έγχυσης θα πρέπει να είναι τουλάχιστον 15 λεπτά (βλ. παράγραφο 4.2).

### Υπασβεστιαμία

Προϋπάρχουσα υπασβεστιαμία πρέπει να υποβάλλεται σε θεραπεία με επαρκή πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D πριν την έναρξη θεραπείας με zoledronic acid (βλ. παράγραφο 4.3). Άλλες διαταραχές στο μεταβολισμό των μετάλλων πρέπει επίσης να αντιμετωπίζονται αποτελεσματικά (π.χ. μειωμένη παραθυρεοειδική εφεδρεία, εντερική δυσαπορρόφηση ασβεστίου). Οι ιατροί πρέπει να εξετάζουν το ενδεχόμενο κλινικής παρακολούθησης των συγκεκριμένων ασθενών.

Ο αυξημένος οστικός μεταβολισμός είναι ένα από τα χαρακτηριστικά της οστικής νόσου του Paget. Λόγω της ταχείας έναρξης της δράσης του zoledronic acid στον οστικό μεταβολισμό, μπορεί να εκδηλωθεί παροδική υπασβεστιαμία, μερικές φορές συμπτωματική, η οποία συνήθως μεγιστοποιείται κατά τη διάρκεια των 10 πρώτων ημερών μετά την έγχυση του zoledronic acid (βλ. παράγραφο 4.8).

Συνιστάται η επαρκής πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D σε συνδυασμό με τη χορήγηση του zoledronic acid. Επιπρόσθετα, σε ασθενείς με νόσο του Paget, συνιστάται έντονα η διασφάλιση της πρόσληψης επαρκών συμπληρωματικών ποσοτήτων ασβεστίου, η οποία αντιστοιχεί σε τουλάχιστον 500 mg στοιχειακού ασβεστίου δύο φορές την ημέρα για τουλάχιστον 10 ημέρες μετά τη χορήγηση του zoledronic acid (βλ. παράγραφο 4.2). Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για τα συμπτώματα της υπασβεστιαμίας και να υποβάλλονται σε επαρκή κλινική παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της περιόδου κινδύνου. Συνιστάται η μέτρηση του ασβεστίου ορού στους ασθενείς με νόσο του Paget πριν από την έγχυση του zoledronic acid.

Έντονος πόνος στα οστά, τις αρθρώσεις ή/και τους μύες που περιστασιακά επιφέρει ανικανότητα έχει αναφερθεί σπάνια σε ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά, περιλαμβανομένου του zoledronic acid (βλ. παράγραφο 4.8).

### Οστεονέκρωση της γνάθου (ONJ)

Οστεονέκρωση της γνάθου έχει αναφερθεί μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου σε ασθενείς που λάμβαναν zoledronic acid για οστεοπόρωση (βλ. παράγραφο 4.8).

Η έναρξη της θεραπείας ή ένας νέος κύκλος θεραπείας θα πρέπει να καθυστερούν σε ασθενείς με μη επουλωμένες ανοικτές βλάβες των μαλακών ιστών του στόματος. Συνιστάται προληπτική

οδοντιατρική εξέταση και εξατομικευμένη αξιολόγηση της σχέσεως οφέλους-κινδύνου πριν από τη θεραπεία με Zoledronic Acid Hospira σε ασθενείς με συνυπάρχοντες παράγοντες κινδύνου.

Κατά την αξιολόγηση του κινδύνου που διατρέχει ένας ασθενής να αναπτύξει οστεονέκρωση της γνάθου θα πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψη τα εξής:

- Η δραστηριότητα του φαρμακευτικού προϊόντος που αναστέλλει την οστική επαναρρόφηση (υψηλότερος κίνδυνος για τους πολύ ισχυρούς παράγοντες), η οδός χορήγησης (υψηλότερος κίνδυνος για την παρεντερική χορήγηση) και η αθροιστική δόση της θεραπείας για την οστική επαναρρόφηση.
- Καρκίνος, συννοσηρότητες (π.χ. αναιμία, διαταραχές της πήξης, λοίμωξη), κάπνισμα.
- Συγχορηγούμενες θεραπείες: κορτικοστεροειδή, χημειοθεραπεία, αναστολείς της αγγειογένεσης, ακτινοθεραπεία στην κεφαλή και το λαιμό.
- Κακή στοματική υγιεινή, περιοδοντική νόσος, κακή εφαρμογή οδοντοστοιχιών, ιστορικό οδοντικής νόσου, επεμβατικές οδοντιατρικές πράξεις, π.χ. εξαγωγές οδόντων.

Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να παροτρύνονται να διατηρούν καλή στοματική υγιεινή, να υποβάλλονται στους καθιερωμένους οδοντιατρικούς ελέγχους και να αναφέρουν αμέσως οποιαδήποτε στοματικά συμπτώματα όπως κινητικότητα οδόντων, πόνο ή οίδημα, μη επούλωση των ελκών ή έκκριση κατά την διάρκεια της θεραπείας με zoledronic acid. Κατά την διάρκεια της θεραπείας, οι επεμβατικές οδοντιατρικές πράξεις θα πρέπει να γίνονται με προσοχή και να αποφεύγονται χρονικά κοντά στη θεραπεία με zoledronic acid.

Το σχέδιο διαχείρισης των ασθενών που αναπτύσσουν οστεονέκρωση της γνάθου θα πρέπει καθορίζεται σε στενή συνεργασία του θεράποντος γιατρού με έναν οδοντίατρο ή στοματοχειρουργό με εμπειρία στην οστεονέκρωση της γνάθου. Θα πρέπει να εξετάζεται η προσωρινή διακοπή της θεραπείας με zoledronic acid έως ότου υποχωρήσει η κατάσταση και αντιμετωπισθούν κατά το δυνατόν οι συμβάλλοντες παράγοντες κινδύνου.

#### Οστεονέκρωση του έξω ακουστικού πόρου

Οστεονέκρωση του έξω ακουστικού πόρου αναφέρθηκε με τη χρήση διφωσφονικών αλάτων, κυρίως σε περιπτώσεις μακροχρόνιας θεραπείας. Στους πιθανούς παράγοντες κινδύνου οστεονέκρωσης του έξω ακουστικού πόρου περιλαμβάνονται η χρήση στεροειδών και η χημειοθεραπεία, ή/και τοπικοί παράγοντες κινδύνου όπως κάποια λοίμωξη ή τραυματισμός. Σε ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά άλατα και παρουσιάζουν συμπτώματα στο αυτί, όπως χρόνιες λοιμώξεις του αυτιού, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα οστεονέκρωσης του έξω ακουστικού πόρου.

#### Άτυπα κατάγματα του μηριαίου οστού

Άτυπα υποτροχαντήρια κατάγματα και κατάγματα της διάφυσης του μηριαίου έχουν αναφερθεί με θεραπεία με διφωσφονικά, κυρίως σε ασθενείς που λαμβάνουν μακροχρόνια θεραπεία για την οστεοπόρωση. Αυτά τα εγκάρσια ή μικρά λοξά κατάγματα μπορούν να συμβούν οποιαδήποτε κατά μήκος του μηριαίου οστού, από ακριβώς κάτω από τον ελάσσονα τροχαντήρα μέχρι και ακριβώς επάνω από το υπερκονδύλιο κύρτωμα. Αυτά τα κατάγματα συμβαίνουν μετά από μικρό ή καθόλου τραυματισμό και μερικοί ασθενείς βιώνουν πόνο στο μηρό ή στη βουβωνική χώρα, που συνδέεται συχνά με απεικονιστικά ευρήματα των καταγμάτων κόπωσης, εβδομάδες ή και μήνες πριν παρουσιάσουν πλήρες κάταγμα μηριαίου. Τα κατάγματα είναι συχνά αμφοτερόπλευρα, ως εκ τούτου το αντίπλευρο μηριαίο οστό πρέπει να εξεταστεί σε ασθενείς που έλαβαν διφωσφονικά και που έχουν υποστεί κάταγμα του μηριαίου άξονα. Πτώχη επούλωση των καταγμάτων αυτών έχει επίσης αναφερθεί. Η διακοπή των διφωσφονικών σε ασθενείς που υπάρχει υποψία ότι έχουν άτυπο κάταγμα μηριαίου θα πρέπει να εκτιμηθεί εν αναμονή της αξιολόγησης του ασθενούς, με βάση την εξατομικευμένη αξιολόγηση του κινδύνου/οφέλους.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με διφωσφονικά οι ασθενείς πρέπει να ευαισθητοποιούνται ώστε να αναφέρουν οποιοδήποτε πόνο στο μηρό, στο ισχίο ή στη βουβωνική χώρα και κάθε ασθενής που παρουσιάζει αυτά τα συμπτώματα πρέπει να αξιολογείται για ατελές κάταγμα του μηριαίου.

## Γενικά

Η επίπτωση των συμπτωμάτων που εμφανίζονται εντός των πρώτων τριών ημερών μετά από τη χορήγηση του Zoledronic Acid Hospira μπορεί να μειωθεί με τη χορήγηση παρακεταμόλης ή ιβουπροφαίνης σε σύντομο διάστημα μετά τη χορήγηση του Zoledronic Acid Hospira.

Και άλλα προϊόντα που περιέχουν zoledronic acid ως δραστική ουσία είναι διαθέσιμα για ογκολογικές ενδείξεις. Ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Zoledronic Acid Hospira δε θα πρέπει να λαμβάνουν ταυτόχρονα θεραπεία με τα συγκεκριμένα προϊόντα ή οποιαδήποτε άλλα διφωσφονικά, δεδομένου ότι οι συνδυασμένες επιδράσεις αυτών των παραγόντων δεν είναι γνωστές.

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά 100 ml δόσης του Zoledronic Acid Hospira, δηλαδή είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αλληλεπίδρασης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. Το zoledronic acid δε μεταβολίζεται συστηματικά και δεν επηρεάζει τα ένζυμα του ανθρώπινου κυτοχρώματος P450 *in vitro* (βλ. παράγραφο 5.2). Το zoledronic acid δε συνδέεται σε υψηλό βαθμό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (περίπου 43-55% σύνδεση), επομένως δεν είναι πιθανή η εμφάνιση αλληλεπιδράσεων που οφείλονται στον εκτοπισμό φαρμακευτικών προϊόντων που συνδέονται σε υψηλό βαθμό με τις πρωτεΐνες.

Το zoledronic acid αποβάλλεται με νεφρική απέκκριση. Πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή όταν το zoledronic acid χορηγείται σε συνδυασμό με φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να έχουν σημαντική επίπτωση στη νεφρική λειτουργία (π.χ. αμινογλυκοσίδες ή διουρητικά που μπορεί να προκαλέσουν αφυδάτωση) (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, η συστηματική έκθεση σε ταυτόχρονα χορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα που απεκκρίνονται κυρίως από τους νεφρούς μπορεί να αυξηθεί.

### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

#### Εγκυμοσύνη

Το Zoledronic Acid Hospira αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ( βλ. παράγραφο 4.3). Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση του zoledronic acid σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα με το zoledronic acid κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα περιλαμβανομένων δυσπλασιών (βλ. παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος.

#### Θηλασμός

Το Zoledronic Acid Hospira αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του θηλασμού (βλ. παράγραφο 4.3). Είναι άγνωστο εάν το zoledronic acid απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα.

#### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Το zoledronic acid δεν συνιστάται για γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία.

#### Γονιμότητα

Το zoledronic acid αξιολογήθηκε για πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες στη γονιμότητα της γονικής και F1 γενεάς σε αρουραίους. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα μεγιστοποιημένα φαρμακολογικά αποτελέσματα που θεωρείται ότι σχετίζονται με την αναστολή της κινητοποίησης του σκελετικού ασβεστίου που κατέληξε σε περιγεννητική υπασβεστιαμία, μια ενέργεια της κατηγορίας των διφωσφονικών, δυστοκία και πρόωρο τερματισμό της μελέτης. Έτσι αυτά τα αποτελέσματα απέκλεισαν τον καθορισμό μίας σαφούς επίδρασης του zoledronic acid στην ανθρώπινη γονιμότητα.

#### 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Ανεπιθύμητες ενέργειες όπως η ζάλη μπορούν να επιδράσουν στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

##### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Το συνολικό ποσοστό των ασθενών που παρουσίασαν ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν 44,7%, 16,7% και 10,2% μετά την πρώτη, δεύτερη και τρίτη έγχυση αντίστοιχα. Η επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών ξεχωριστά μετά την πρώτη έγχυση ήταν: πυρετός (17,1%), μυαλγία (7,8%), συμπτώματα παρόμοια με αυτά της γρίπης (6,7%), αρθραλγία (4,8%) και κεφαλαλγία (5,1%). Η συχνότητα εμφάνισης αυτών των ενεργειών ελαττώθηκε σημαντικά με τις επόμενες ετήσιες δόσεις του zoledronic acid. Η πλειονότητα αυτών των ενεργειών εμφανίζεται εντός των πρώτων τριών ημερών μετά τη χορήγηση του zoledronic acid. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αυτές ήταν στην πλειονότητά τους ήπιες προς μέτριας βαρύτητας και υποχώρησαν σε διάστημα τριών ημερών από την έναρξη του συμβάντος. Το ποσοστό των ασθενών που παρουσίασαν ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν χαμηλότερο σε μια μικρότερη μελέτη (19,5%, 10,4%, 10,7% μετά την πρώτη, δεύτερη και τρίτη έγχυση αντίστοιχα), όπου χρησιμοποιήθηκε προφύλαξη κατά των ανεπιθύμητων ενεργειών μετά τη χορήγηση της δόσης.

##### Ανεπιθύμητες ενέργειες υπό μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες στον Πίνακα 1 παρατίθενται σύμφωνα με την κατηγορία οργανικού συστήματος και την κατηγορία συχνότητας κατά MedDRA. Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται με τη χρήση της ακόλουθης σύμβασης: Πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

**Πίνακας 1**

<i>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</i>	<i>Όχι συχνές</i>	Γρίπη, ρινοφαρυγγίτιδα
<i>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</i>	<i>Όχι συχνές</i>	Αναιμία
<i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</i>	<i>Μη γνωστές **</i>	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας περιλαμβανομένων σπάνιων περιστατικών βρογχοσπασμής, κνίδωσης, και αγγειοοιδήματος και πολύ σπάνια περιστατικά αναφυλακτικής αντίδρασης /καταπληξίας
<i>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</i>	<i>Συχνές</i>	Υπασβεστιαμία *
	<i>Όχι συχνές</i>	Μειωμένη όρεξη
	<i>Σπάνιες</i>	Υποφωσφαταιμία
<i>Ψυχιατρικές διαταραχές</i>	<i>Όχι συχνές</i>	Αϋπνία



<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</i>	<i>Συχνές</i>	Κεφαλαλγία, ζάλη
	<i>Όχι συχνές</i>	Λήθαργος, παραισθησία, υπνηλία, τρόμος, συγκοπή, δυσγευσία
<i>Οφθαλμικές διαταραχές</i>	<i>Συχνές</i>	Υπεραιμία του οφθαλμού
	<i>Όχι συχνές</i>	Επιπεφυκίτιδα, πόνος του οφθαλμού
	<i>Σπάνιες</i>	Ραγοειδίτιδα, επισκληρίτιδα, ιρίτιδα
	<i>Μη γνωστές **</i>	Σκληρίτιδα και ξηροφθαλμία
<i>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου</i>	<i>Όχι συχνές</i>	Τλιγγος
<i>Καρδιακές διαταραχές</i>	<i>Συχνές</i>	Κολπική μαρμαρυγή
	<i>Όχι συχνές</i>	Αίσθημα παλμών
<i>Αγγειακές διαταραχές</i>	<i>Όχι συχνές</i>	Υπέρταση, έξαψη
	<i>Μη γνωστές **</i>	Υπόταση (μερικοί από τους ασθενείς είχαν υποκείμενους παράγοντες κινδύνου)
<i>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου</i>	<i>Όχι συχνές</i>	Βήχας, δύσπνοια
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος</i>	<i>Συχνές</i>	Ναυτία, έμετος, διάρροια
	<i>Όχι συχνές</i>	Δυσπεψία, άλγος άνω κοιλιακής χώρας, κοιλιακό άλγος, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, δυσκοιλιότητα, ξηροστομία, οισοφαγίτιδα, οδονταλγία, γαστρίτιδα <sup>#</sup>
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</i>	<i>Όχι συχνές</i>	Εξάνθημα, υπεριδρωσία, κνησμός, ερύθημα
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</i>	<i>Συχνές</i>	Μυαλγία, αρθραλγία, οστικός πόνος, οσφυαλγία, πόνος στα άκρα
	<i>Όχι συχνές</i>	Αυχναλγία, μυοσκελετική δυσκαμψία, διόγκωση άρθρωσης, μυϊκοί σπασμοί, πόνος στον ώμο, μυοσκελετικό θωρακικό άλγος, μυοσκελετικό άλγος, δυσκαμψία άρθρωσης, αρθρίτιδα, μυϊκή αδυναμία
	<i>Σπάνιες</i>	Άτυπα υποτροχαντήρια κατάγματα και κατάγματα της διάφυσης του μηριαίου <sup>†</sup> (ανεπιθύμητη ενέργεια της κατηγορίας των διφωσφονικών)
	<i>Πολύ σπάνιες</i>	Οστεονέκρωση του εξωτερικού ακουστικού πόρου (ανεπιθύμητη ενέργεια κατηγορίας διφωσφονικών αλάτων) και άλλων ανατομικών θέσεων συμπεριλαμβανομένου του μηριαίου οστού και του ισχίου

	<i>Μη γνωστές **</i>	Οστεονέκρωση της γνάθου (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8 Ενέργειες της κατηγορίας)
<b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>	<i>Όχι συχνές</i>	Κρεατινίνη αίματος αυξημένη, πολουρία, πρωτεϊνουρία
	<i>Μη γνωστές **</i>	Νεφρική δυσλειτουργία. Σπάνια περιστατικά νεφρικής ανεπάρκειας που απαιτεί αιμοκάθαρση και σπάνια περιστατικά με μοιραία έκβαση έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με προϋπάρχουσα νεφρική δυσλειτουργία ή άλλους παράγοντες κινδύνου όπως προχωρημένη ηλικία, ταυτόχρονη χορήγηση νεφροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων, ταυτόχρονη θεραπεία με διουρητικά, ή αφυδάτωση κατά την περίοδο μετά την έγχυση (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8 Ενέργειες της κατηγορίας)
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>	<i>Πολύ συχνές</i>	Πυρεξία
	<i>Συχνές</i>	Ασθένεια που μοιάζει με γρίπη, ρίγη, κόπωση, εξασθένιση, άλγος, αίσθημα κακουχίας, αντίδραση στο σημείο της έγχυσης
	<i>Όχι συχνές</i>	Περιφερικό οίδημα, δίψα, αντίδραση οξείας φάσης, θωρακικό άλγος μη καρδιακό
	<i>Μη γνωστές **</i>	Αφυδάτωση επακόλουθη των συμπτωμάτων μετά τη χορήγηση της δόσης όπως πυρετός, έμετος και διάρροια
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>	<i>Συχνές</i>	C-αντιδρώσα πρωτεΐνη αυξημένη
	<i>Όχι συχνές</i>	Ασβέστιο αίματος μειωμένο
#	Παρατηρήθηκε σε ασθενείς που λάμβαναν ταυτόχρονα γλυκοκορτικοστεροειδή.	
*	Συχνή μόνο στη νόσο του Paget.	
**	Βασίζονται σε αναφορές που λήφθηκαν μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. Η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα.	
†	Διαπιστώθηκε κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου	

### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

#### *Κολπική μαρμαρυγή*

Στη HORIZON - Βασική Μελέτη για τα Κατάγματα ([Pivotal Fracture Trial [PFT]) (βλ. παράγραφο 5.1) η συνολική επίπτωση κολπικής μαρμαρυγής ήταν 2,5% (96 από 3.862) και 1,9% (75 από 3.852) σε ασθενείς που λάμβαναν zoledronic acid και εικονικό φάρμακο αντίστοιχα. Το ποσοστό των σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων με κολπική μαρμαρυγή ήταν αυξημένο σε ασθενείς που λάμβαναν zoledronic acid (1,3%) (51 από 3.862) σε σύγκριση με τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (0,6%) (22 από 3.852). Ο μηχανισμός πίσω από την αύξηση της επίπτωσης της κολπικής μαρμαρυγής είναι άγνωστος. Στις μελέτες για την οστεοπόρωση (PFT, HORIZON - μελέτη για τα επαναλαμβανόμενα κατάγματα (Recurrent Fracture Trial [RFT])) οι συνολικές συγκεντρωτικές επιπτώσεις της κολπικής μαρμαρυγής για το zoledronic acid (2,6%) και για το εικονικό φάρμακο

(2,1%) ήταν συγκρίσιμες. Για τα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα κοιλιακής μαρμαρυγής οι συγκεντρωτικές επιπτώσεις ήταν 1,3% για το zoledronic acid και 0,8% για το εικονικό φάρμακο.

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Το zoledronic acid έχει συνδεθεί με νεφρική δυσλειτουργία που εκδηλώνεται ως επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας (δηλαδή, αυξημένη κρεατινίνη ορού) και σε σπάνιες περιπτώσεις με οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Νεφρική δυσλειτουργία έχει παρατηρηθεί μετά τη χορήγηση του zoledronic acid, ιδιαίτερα σε ασθενείς με προϋπάρχουσα νεφρική δυσλειτουργία ή πρόσθετους παράγοντες κινδύνου (π.χ. προχωρημένη ηλικία, ογκολογικοί ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπεία, συγχορηγούμενα νεφροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα, ταυτόχρονη θεραπεία με διουρητικά, σοβαρή αφυδάτωση), η πλειονότητα των οποίων έλαβε δόση 4 mg κάθε 3-4 εβδομάδες, αλλά έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς μετά από μονήρη χορήγηση.

Σε κλινικές μελέτες για την οστεοπόρωση, η μεταβολή των επιπέδων κάθαρσης της κρεατινίνης (που μετρήθηκαν ετησίως πριν από τη χορήγηση) και η επίπτωση νεφρικής ανεπάρκειας και δυσλειτουργίας ήταν παρόμοια για την ομάδα θεραπείας με zoledronic acid και την ομάδα θεραπείας με εικονικό φάρμακο στο διάστημα των τριών ετών. Παροδική αύξηση της κρεατινίνης ορού παρατηρήθηκε εντός 10 ημερών στο 1,8% των ασθενών που έλαβαν zoledronic acid έναντι 0,8% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

#### *Υπασβεστιαμία*

Σε κλινικές μελέτες για την οστεοπόρωση, περίπου το 0,2% των ασθενών παρουσίασαν αξιοσημείωτες μειώσεις των επιπέδων ασβεστίου στον ορό (χαμηλότερα από 1,87 mmol/l) μετά από χορήγηση του zoledronic acid. Δεν παρατηρήθηκαν συμπτωματικά περιστατικά υπασβεστιαμίας.

Σε μελέτες για τη νόσο του Paget, συμπτωματική υπασβεστιαμία παρατηρήθηκε στο 1% περίπου των ασθενών, και υποχώρησε σε όλους.

Με βάση την εργαστηριακή αξιολόγηση, παρουσιάστηκαν παροδικά, ασυμπτωματικά επίπεδα ασβεστίου κατώτερα του κανονικού εύρους αναφοράς (λιγότερο από 2,10 mmol/l) στο 2,3% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με zoledronic acid σε μια μεγάλη κλινική μελέτη σε σύγκριση με το 21% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με zoledronic acid στις μελέτες για τη νόσο του Paget. Η συχνότητα της υπασβεστιαμίας ήταν πολύ χαμηλότερη μετά τις επόμενες εγχύσεις.

Όλοι οι ασθενείς έλαβαν επαρκείς ποσότητες συμπληρωμάτων βιταμίνης D και ασβεστίου στη μελέτη για την μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση, στη μελέτη για την πρόληψη των κλινικών καταγμάτων μετά από κάταγμα ισχίου, και στις μελέτες για τη νόσο Paget (βλ. επίσης παράγραφο 4.2). Στη μελέτη για την πρόληψη των κλινικών καταγμάτων μετά από πρόσφατο κάταγμα ισχίου, τα επίπεδα βιταμίνης D δε μετριόντουσαν συστηματικά αλλά οι ασθενείς στην πλειοψηφία τους έλαβαν μια δόση φόρτισης βιταμίνης D πριν τη χορήγηση του zoledronic acid (βλ. παράγραφο 4.2).

#### *Τοπικές αντιδράσεις*

Σε μια μεγάλη κλινική μελέτη, μετά τη χορήγηση zoledronic acid αναφέρθηκαν (0,7%) τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της έγχυσης όπως ερυθρότητα, οίδημα και/ή άλγος.

#### *Οστεονέκρωση της γνάθου*

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οστεονέκρωσης της γνάθου κυρίως σε ασθενείς με καρκίνο που λάμβαναν αγωγή με φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν την οστική επαναρρόφηση, συμπεριλαμβανομένου του zoledronic acid (βλ. παράγραφο 4.4). Σε μια μεγάλη κλινική μελέτη στην οποία συμμετείχαν 7.736 ασθενείς, οστεονέκρωση της γνάθου αναφέρθηκε σε μία ασθενή που έλαβε zoledronic acid και σε μία ασθενή που έλαβε εικονικό φάρμακο. Περιπτώσεις οστεονέκρωσης της γνάθου έχουν αναφερθεί με το zoledronic acid μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας

του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

Η κλινική εμπειρία για την οξεία υπερδοσολογία είναι περιορισμένη. Ασθενείς που έλαβαν μεγαλύτερες δόσεις από τις συνιστώμενες πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας που οδηγεί σε κλινικά σημαντική υπασβεστιαμία, αναστροφή μπορεί να επιτευχθεί με χορήγηση συμπληρωματικού ασβεστίου από το στόμα και/ή ενδοφλέβια έγχυση γλυκονικού ασβεστίου.

### **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

#### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φαρμακευτικά προϊόντα για τη θεραπεία οστικών νόσων, διφωσφονικά  
Κωδικός ATC: M05BA08

#### Μηχανισμός δράσης

Το zoledronic acid ανήκει στην κατηγορία διφωσφονικών ουσιών που περιέχουν άζωτο και δρα κατά κύριο λόγο στα οστά. Είναι ένας αναστολέας της μεσολαβούμενης από οστεοκλάστες οστικής απορρόφησης.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η εκλεκτική δράση των διφωσφονικών στο οστό βασίζεται στην υψηλή τους συγγένεια προς το επιμεταλλωμένο οστό.

Ο κύριος μοριακός στόχος του zoledronic acid στην οστεοκλάστη είναι το ένζυμο συνθετάση του πυροφωσφορικού φαρνεσιλίου. Η μακρά διάρκεια δράσης του zoledronic acid αποδίδεται στην υψηλή συγγένειά του, προς την ενεργή θέση της συνθετάσης του πυροφωσφορικού φαρνεσιλίου (FPP) και της υψηλής συγγένειας σύνδεσης προς τα μεταλλικά άλατα των οστών.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα στη θεραπεία της οστικής νόσου του Paget

Το zoledronic acid μελετήθηκε σε άρρενες και θήλειες ασθενείς ηλικίας άνω των 30 ετών με κυρίως ήπια ως μέτρια οστική νόσο του Paget (διάμεσο επίπεδο αλκαλικής φωσφατάσης ορού 2,6-3,0 φορές το ανώτερο όριο του ηλικιακά εξειδικευμένου εύρους αναφοράς κατά το χρόνο ένταξης στη μελέτη) επιβεβαιωμένης με ακτινογραφικά στοιχεία.

Η αποτελεσματικότητα μίας έγχυσης 5 mg zoledronic acid έναντι καθημερινών δόσεων 30 mg ρισενδρονάτης για 2 μήνες επιδείχθηκε σε δύο εξαμηνιαίες συγκριτικές δοκιμές. Μετά από 6 μήνες, το zoledronic acid έδειξε ποσοστά ανταπόκρισης και ομαλοποίησης της αλκαλικής φωσφατάσης ορού (SAP) 96% (169/176) και 89% (156/176) σε σύγκριση με 74% (127/171) και 58% (99/171) για τη ρισενδρονάτη (για όλες τις τιμές  $p < 0,001$ ).

Στα συγκεντρωτικά αποτελέσματα, παρατηρήθηκε μια παρόμοια μείωση στις βαθμολογίες ως προς τη βαρύτητα και την παρεμβολή του άλγους σε σχέση με τα αρχικά επίπεδα, σε διάστημα 6 μηνών για το zoledronic acid και τη ρισενδρονάτη.

Οι ασθενείς οι οποίοι ταξινομήθηκαν ως ανταποκρινόμενοι στο τέλος της εξάμηνης κύριας μελέτης θεωρήθηκαν κατάλληλοι για εισαγωγή σε μία παρατεταμένη περίοδο παρακολούθησης. Από τους 153

ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με zoledronic acid και τους 115 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ρισενδρονάτη και οι οποίοι εισήχθησαν σε μια παρατεταμένη μελέτη παρακολούθησης μετά από διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 3,8 ετών από το χρόνο χορήγησης, το ποσοστό των ασθενών που ολοκλήρωσαν την περίοδο εκτεταμένης παρακολούθησης λόγω ανάγκης επανάληψης της θεραπείας (βάσει κλινικής κρίσης) ήταν υψηλότερο για τη ρισενδρονάτη (48 ασθενείς, ή 41,7%) συγκριτικά με το zoledronic acid (11, ασθενείς ή 7,2%). Ο μέσος χρόνος ολοκλήρωσης της παρατεταμένης περιόδου παρακολούθησης λόγω ανάγκης επανάληψης της θεραπείας για νόσο του Paget μετρούμενος από την αρχική χορήγηση ήταν μεγαλύτερος για το zoledronic acid (7,7 έτη) απ' ό,τι με τη ρισενδρονάτη (5,1 έτη).

Οι έξι ασθενείς στους οποίους επιτεύχθηκε θεραπευτική ανταπόκριση 6 μήνες έπειτα από τη θεραπεία με zoledronic acid και οι οποίοι στη συνέχεια εμφάνισαν υποτροπή της νόσου κατά τη διάρκεια της παρατεταμένης περιόδου παρακολούθησης, επανέλαβαν τη θεραπεία με zoledronic acid έπειτα από μέσο χρόνο 6,5 έτη από την αρχική θεραπεία έως την επανάληψη της θεραπείας. Πέντε από τους έξι ασθενείς είχαν SAP εντός του φυσιολογικού εύρους το μήνα 6 (Late Observation Carried Forward, LOCF).

Έπειτα από 6 μήνες θεραπείας με zoledronic acid 5 mg διενεργήθηκαν ιστολογικές εξετάσεις οστών σε 7 ασθενείς με νόσο του Paget. Τα αποτελέσματα της βιοψίας οστών έδειξαν φυσιολογική ποιότητα οστών, χωρίς ενδείξεις ελαττωμένης οστικής αναδόμησης ή ατελούς επιμετάλλωσης. Τα αποτελέσματα αυτά ήταν σε συμφωνία με τις ενδείξεις των βιοχημικών δεικτών για ομαλοποίηση του οστικού μεταβολισμού.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που περιέχει zoledronic acid στην οστική νόσο του Paget σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι μεμονωμένες και πολλαπλές εγχύσεις, διάρκειας 5 και 15 λεπτών, zoledronic acid 2, 4, 8 και 16 mg σε 64 ασθενείς έδωσαν τα ακόλουθα φαρμακοκινητικά δεδομένα, τα οποία βρέθηκε ότι δεν είναι δοσοεξαρτώμενα.

### Κατανομή

Μετά την έναρξη της έγχυσης του zoledronic acid, οι συγκεντρώσεις της δραστικής ουσίας στο πλάσμα αυξήθηκαν ταχύτατα, φθάνοντας τις μέγιστες τιμές τους στο τέλος της περιόδου έγχυσης, ακολουθούμενες από μία ταχεία μείωση σε επίπεδα < 10% και < 1% των μέγιστων μετά από 4 και 24 ώρες αντίστοιχα, με επακόλουθη παρατεταμένη περίοδο πολύ χαμηλών συγκεντρώσεων οι οποίες δεν υπερέβαιναν το 0,1% της μέγιστης.

### Αποβολή

Χορηγούμενο ενδοφλεβίως, το zoledronic acid απεκκρίνεται μέσω μίας διαδικασίας τριών φάσεων: ταχεία απομάκρυνση από τη συστηματική κυκλοφορία σε δύο φάσεις, με χρόνους ημίσειας ζωής  $t_{1/2\alpha}$  0,24 και  $t_{1/2\beta}$  1,87 ώρες και, ακολούθως, μία μακρά φάση απομάκρυνσης με χρόνο ημίσειας ζωής τελικής απομάκρυνσης  $t_{1/2\gamma}$  146 ώρες. Δεν υπήρξε συσσώρευση της δραστικής ουσίας στο πλάσμα μετά από τη χορήγηση πολλαπλών δόσεων κάθε 28 ημέρες. Οι αρχικές φάσεις κατανομής (α και β, με τιμές  $t_{1/2}$  που αναφέρθηκαν παραπάνω) πιθανώς να υποδεικνύουν ταχεία απορρόφηση στο οστό και απέκκριση μέσω των νεφρών.

Το zoledronic acid δε μεταβολίζεται και απεκκρίνεται αμετάβλητο μέσω των νεφρών. Κατά τις πρώτες 24 ώρες, το  $39 \pm 16\%$  της χορηγούμενης δόσης ανακτάται στα ούρα, ενώ το υπόλοιπο συνδέεται κυρίως με τον οστίτη ιστό. Η πρόσληψη αυτή στο οστό είναι κοινή για όλα τα διφωσφονικά και είναι πιθανώς μια συνέπεια της δομικής αναλογίας προς τα πυροφωσφορικά. Όπως και με άλλα διφωσφονικά ο χρόνος κατακράτησης του zoledronic acid στα οστά είναι πολύ μακρύς. Από τον οστίτη ιστό απελευθερώνεται πολύ αργά πίσω στη συστηματική κυκλοφορία και απεκκρίνεται μέσω των νεφρών. Ο συνολικός ρυθμός κάθαρσης από το σώμα είναι  $5,04 \pm 2,5$  l/h, είναι ανεξάρτητος από

τη δόση και δεν επηρεάζεται από το φύλο, την ηλικία, τη φυλή ή το σωματικό βάρος. Η διακύμανση του ρυθμού κάθαρσης του zoledronic acid από το πλάσμα μεταξύ ασθενών και στον ίδιο ασθενή βρέθηκε ότι είναι 36% και 34% αντίστοιχα. Η αύξηση της διάρκειας έγχυσης από 5 σε 15 λεπτά προκάλεσε μείωση της τάξης του 30% στη συγκέντρωση του zoledronic acid στο τέλος της έγχυσης, αλλά δεν επηρέασε την περιοχή κάτω από την καμπύλη της συγκέντρωσης στο πλάσμα έναντι του χρόνου.

#### Φαρμακοκινητικές/φαρμακοδυναμικές σχέσεις

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αλληλεπίδρασης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα με το zoledronic acid. Καθώς το zoledronic acid δε μεταβολίζεται στον ανθρώπινο οργανισμό και η ουσία βρέθηκε ότι έχει μικρή ή μηδενική ικανότητα άμεσης δράσης και/ή μη αναστρέψιμης εξαρτώμενης από το μεταβολισμό αναστολής των ενζύμων P450, το zoledronic acid δεν είναι πιθανό να μειώσει τη μεταβολική κάθαρση ουσιών που μεταβολίζονται μέσω των ενζυμικών συστημάτων του κυτοχρώματος P450. Το zoledronic acid δεν παρουσιάζει υψηλό βαθμό σύνδεσης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (συνδέεται περίπου το 43-55%) και η σύνδεση είναι ανεξάρτητη από τη συγκέντρωση. Επομένως, δεν είναι πιθανή η εμφάνιση αλληλεπιδράσεων που οφείλονται στην εκτόπιση φαρμακευτικών προϊόντων που συνδέονται σε υψηλό βαθμό με τις πρωτεΐνες.

#### Ειδικοί πληθυσμοί (βλ. παράγραφο 4.2)

##### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Ο ρυθμός νεφρικής κάθαρσης του zoledronic acid συσχετίστηκε με την κάθαρση κρεατινίνης, με τη νεφρική κάθαρση να αντιπροσωπεύει το  $75 \pm 33\%$  της κάθαρσης κρεατινίνης και η μέση τιμή κάθαρσης υπολογίστηκε σε  $84 \pm 29$  ml/min (εύρος από 22 έως 143 ml/min) στους 64 ασθενείς που μελετήθηκαν. Οι μικρές αυξήσεις που παρατηρήθηκαν στην  $AUC_{(0-24hr)}$  περίπου κατά 30% έως 40% σε περιπτώσεις ήπιας έως μέτριας νεφρικής δυσλειτουργίας, συγκριτικά με κάποιο ασθενή με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, καθώς και η απουσία συσσώρευσης του φαρμακευτικού προϊόντος ύστερα από χορήγηση πολλαπλών δόσεων ανεξάρτητα από τη νεφρική λειτουργία, υποδεικνύουν ότι οι αναπροσαρμογές των δόσεων του zoledronic acid σε περιπτώσεις ήπιας ( $Cl_{cr} = 50-80$  ml/min) και μέτριας νεφρικής δυσλειτουργίας με κάθαρση κρεατινίνης ως 35 ml/min δεν είναι απαραίτητες. Η χρήση του zoledronic acid σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 35 ml/min) αντενδείκνυται λόγω αυξημένου κινδύνου νεφρικής ανεπάρκειας στον πληθυσμό αυτό.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

#### Οξεία τοξικότητα

Η υψηλότερη, εφάπαξ, μη θανατηφόρος ενδοφλέβια δόση στους ποντικούς ήταν 10 mg/kg σωματικού βάρους και στους αρουραίους 0,6 mg/kg. Στις μελέτες έγχυσης μίας εφάπαξ δόσης σε σκύλους, η δόση του 1,0 mg/kg (6 φορές μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη θεραπευτική έκθεση για τον άνθρωπο με βάση την AUC) χορηγούμενη σε διάστημα 15 λεπτών ήταν καλά ανεκτή χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες στους νεφρούς.

#### Υποχρόνια και χρόνια τοξικότητα

Στις μελέτες με ενδοφλέβια έγχυση, η νεφρική ανοχή του zoledronic acid τεκμηριώθηκε στους αρουραίους ύστερα από χορήγηση 0,6 mg/kg με τη μορφή εγχύσεων διάρκειας 15 λεπτών ανά 3 ημέρες, έξι φορές συνολικά (συνολική δόση που αντιστοιχούσε σε επίπεδα AUC περίπου 6 φορές μεγαλύτερα από τη θεραπευτική έκθεση στον άνθρωπο), ενώ, πέντε εγχύσεις 0,25 mg/kg διάρκειας 15 λεπτών χορηγούμενες σε διαστήματα 2-3 εβδομάδων (συνολική δόση 7 φορές μεγαλύτερη της αντίστοιχης θεραπευτικής έκθεσης στους ανθρώπους) έγιναν καλά ανεκτές σε σκύλους. Στις μελέτες με ενδοφλέβιες bolus ενέσεις, οι δόσεις που ήταν καλά ανεκτές μειώνονταν όσο αυξανόταν η διάρκεια της μελέτης: αν και οι δόσεις των 0,2 και 0,02 mg/kg ημερησίως ήταν καλά ανεκτές για 4 εβδομάδες στους αρουραίους και τους σκύλους αντίστοιχα, μόνο η χορήγηση δόσεων 0,01 mg/kg και 0,005 mg/kg στους αρουραίους και τους σκύλους αντίστοιχα, επί 52 εβδομάδες γινόταν καλά ανεκτή.

Η επαναλαμβανόμενη χορήγηση για μεγαλύτερα χρονικά διαστήματα σε συνολική έκθεση που υπερέβαινε επαρκώς τη μέγιστη επιδιωκόμενη έκθεση στους ανθρώπους, είχε οδηγήσει στην εμφάνιση τοξικότητας σε άλλα όργανα, συμπεριλαμβανομένης της γαστρεντερικής οδού και του ήπατος, καθώς και στο σημείο της ενδοφλέβιας χορήγησης. Η κλινική συσχέτιση των ευρημάτων αυτών είναι άγνωστη. Το πιο συχνό εύρημα στις μελέτες με επαναλαμβανόμενες δόσεις ήταν η αύξηση της πρωτογενούς σπογγώδους ουσίας στη μετάφυση των μακρών οστών στα υπό ανάπτυξη ζώα σε όλες σχεδόν τις δόσεις, ένα εύρημα το οποίο αντανακλά τη φαρμακολογική αντιεπαναρροφητική δράση της ουσίας.

#### Τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα

Μελέτες τερατογένεσης διεξήχθησαν σε δύο είδη, και στα δύο με υποδόρια χορήγηση. Τερατογένεση με τη μορφή εξωτερικών, σπλαγχνικών και σκελετικών δυσπλασιών παρατηρήθηκε στους αρουραίους σε δόσεις  $\geq 0,2$  mg/kg. Δυστοκία παρατηρήθηκε στην πιο χαμηλή δόση (0,01 mg/kg σωματικού βάρους) που δοκιμάστηκε σε αρουραίους. Δεν παρατηρήθηκε τερατογένεση ή επίδραση στο έμβρυο σε κουνέλια, παρόλο που σημειώθηκε ιδιαίτερη τοξικότητα στη μητέρα σε δόσεις του 0,1 mg/kg εξαιτίας των μειωμένων επιπέδων ασβεστίου στον ορό.

#### Μεταλλαξιγόνος και καρκινογόνος δράση

Το zoledronic acid δεν ήταν μεταλλαξιγόνο κατά τις μελέτες μεταλλαξιγένεσης που διεξήχθησαν, ενώ οι δοκιμασίες για καρκινογένεση δεν παρείχαν αποδείξεις για καρκινογόνο δράση.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Μαννιτόλη  
Κιτρικό νάτριο  
Ενέσιμο ύδωρ

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να έρχεται σε επαφή με διαλύματα που περιέχουν ασβέστιο. Το Zoledronic Acid Hospira δεν πρέπει να αναμειγνύεται ή να χορηγείται ενδοφλέβια με οποιαδήποτε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

Κλειστός σάκος: 2 χρόνια

Μετά το άνοιγμα: 24 ώρες σε θερμοκρασία 2°C - 8°C

Από μικροβιολογική άποψη το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Αν δε χρησιμοποιηθεί άμεσα, ο χρόνος φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση είναι ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν πρέπει να ξεπερνούν τις 24 ώρες σε θερμοκρασία 2°C - 8°C.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό. Για τις συνθήκες φύλαξης μετά το πρώτο άνοιγμα του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Σάκοι πολυπροπυλενίου των 100 ml με βιδωτή θύρα πολυπροπυλενίου που φέρει πώμα, με περιτύλιγμα πολυεστέρα/ πολυπροπυλενίου.

## Μέγεθος συσκευασίας

Το Zoledronic Acid Hospira διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχουν ένα σάκο.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Για εφάπαξ χρήση μόνο.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. Πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο διαυγές διάλυμα, ελεύθερο από σωματίδια και δυσχρωματισμό.

Εάν διατηρηθεί στο ψυγείο, το διάλυμα πρέπει να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου πριν τη χορήγηση. Πρέπει να ακολουθούνται άσηπτες τεχνικές κατά την προετοιμασία της έγχυσης.

### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/12/800/004

### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 19 Νοεμβρίου 2012  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 24 Αυγούστου 2017

### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>



## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Η ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΙ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση των παραγωγών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

Hospira UK Limited  
Horizon  
Honey Lane  
Hurley  
Maidenhead  
SL6 6RJ  
Ηνωμένο Βασίλειο

Pfizer Service Company BVBA  
Hoge Wei 10  
1930 Zaventem  
Βέλγιο

Hospira Enterprises B.V.  
Randstad 22-11  
1316 BN Almere  
Κάτω Χώρες

Το εκτυπωμένο φύλλο οδηγιών του φαρμακευτικού προϊόντος θα πρέπει να αναφέρει το όνομα και τη διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την απελευθέρωση της σχετικής παρτίδας.

## **B. ΟΡΟΙ Η ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

### **• Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

### **• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου

ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Ο ΚΑΚ θα διασφαλίσει την εφαρμογή της διανομής μιας υπενθυμιστικής κάρτας ασθενούς σχετικά με την οστεονέκρωση της γνάθου.

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΧΑΡΤΙΝΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ 1 ΦΙΑΛΙΔΙΟ ΩΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΜΟΝΑΔΑΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Zoledronic Acid Hospira 4 mg/5 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
Zoledronic acid

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Ένα φιαλίδιο περιέχει 4 mg zoledronic acid (ως μονοϋδρικό).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει επίσης μαννιτόλη, κιτρικό νάτριο και ενέσιμο ύδωρ.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
4 mg / 5 ml  
1 φιαλίδιο

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.  
Για ενδοφλέβια χρήση μόνο.  
Αραιώσατε πριν από τη χρήση.  
Για εφάπαξ χρήση μόνο.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ  
Σταθερό για 24 ώρες σε θερμοκρασία 2°C έως 8°C έπειτα από αραίωση

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ,**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην συμπεριληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Zoledronic Acid Hospira 4 mg/5 ml στείρο πυκνό διάλυμα  
IV

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Αραιώσατε πριν από τη χρήση.



**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΧΑΡΤΙΝΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ 1 ΣΑΚΟ ΩΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΜΟΝΑΔΑΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml διάλυμα για έγχυση  
Zoledronic acid

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Ένας σάκος περιέχει 4 mg zoledronic acid (ως μονοϋδρικό)

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει επίσης μαννιτόλη, κιτρικό νάτριο, ενέσιμο ύδωρ και χλωριούχο νάτριο.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Διάλυμα για έγχυση  
4 mg / 100 ml (*εμφανίζεται στο roundel*)  
1 σάκος για ενδοφλέβια έγχυση

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.  
Για ενδοφλέβια χρήση μόνο.  
Για εφάπαξ χρήση μόνο.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/12/800/003

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην συμπεριληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΕΤΙΚΕΤΑ ΣΑΚΟΥ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml (*εμφανίζεται στο roundel*) διάλυμα για έγχυση  
Zoledronic Acid  
Ενδοφλέβια χρήση

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα (*Αρ. παρτίδας*)

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

(*Περιλαμβάνεται στο κείμενο της παραγράφου 1*)

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Pfizer Europe MA EEIG

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΧΑΡΤΙΝΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΕΝΑ ΣΑΚΟ ΩΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΜΟΝΑΔΑΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Zoledronic Acid Hospira 5 mg/100 ml διάλυμα για έγχυση  
Zoledronic acid

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε σάκος των 100 ml περιέχει 5 mg zoledronic acid (ως μονοϋδρικό)

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Μαννιτόλη, κιτρικό νάτριο και ενέσιμο ύδωρ

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Διάλυμα για έγχυση  
1 σάκος για ενδοφλέβια έγχυση

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.  
Για ενδοφλέβια χρήση μόνο.  
Για εφάπαξ χρήση μόνο.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ  
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ  
ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ  
Μετά το άνοιγμα: 24 ώρες σε θερμοκρασία 2°C - 8°C

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/12/800/004

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην συμπεριληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ  
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΕΤΙΚΕΤΑ ΣΑΚΟΥ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Zoledronic Acid Hospira 5 mg/100 ml (*εμφανίζεται στο roundel*) Διάλυμα για έγχυση  
Zoledronic Acid  
Ενδοφλέβια χρήση

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

(*Περιλαμβάνεται στο κείμενο της παραγράφου 1*)

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Pfizer Europe MA EEIG

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για το χρήστη

### Zoledronic Acid Hospira 4 mg/5 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση Zoledronic acid

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### **Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το Zoledronic Acid Hospira και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού σας χορηγηθεί το Zoledronic Acid Hospira
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Zoledronic Acid Hospira
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Zoledronic Acid Hospira
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### **1. Τι είναι το Zoledronic Acid Hospira και ποια είναι η χρήση του**

Η δραστική ουσία του Zoledronic Acid Hospira είναι το zoledronic acid, το οποίο ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται διφωσφονικά. Το zoledronic acid ενεργεί προσκολλούμενο στα οστά και επιβραδύνοντας το ρυθμό της μεταβολής των οστών. Χρησιμοποιείται:

- **Για την πρόληψη επιπλοκών στα οστά**, π.χ. κατάγματα σε ενήλικες ασθενείς με οστικές μεταστάσεις (εξάπλωση του καρκίνου από την πρωτοπαθή εστία στο οστό).
- **Για να μειώσει την ποσότητα ασβεστίου** στο αίμα σε ενήλικες ασθενείς σε περιπτώσεις που είναι πολύ υψηλή εξ' αιτίας της παρουσίας ενός όγκου. Οι όγκοι μπορούν να επιταχύνουν τις φυσιολογικές αλλαγές στο οστό έτσι ώστε η απελευθέρωση ασβεστίου από το οστό να είναι αυξημένη. Η πάθηση αυτή είναι γνωστή ως υπερασβεσταιμία επαγόμενη από όγκο.

#### **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού σας χορηγηθεί το Zoledronic Acid Hospira**

Ακολουθήστε προσεκτικά όλες τις οδηγίες που σας έδωσε ο γιατρός σας.

Ο γιατρός σας θα κάνει αιματολογικές εξετάσεις πριν αρχίσετε θεραπεία με το Zoledronic Acid Hospira και θα ελέγχει την ανταπόκρισή σας στη θεραπεία σε τακτά διαστήματα.

#### **Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί το Zoledronic Acid Hospira:**

- εάν θηλάζετε
- εάν έχετε αλλεργία (υπερευαισθησία) στο zoledronic acid, σε άλλο διφωσφονικό (η ομάδα ουσιών στην οποία ανήκει το zoledronic acid), ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του Zoledronic Acid Hospira (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

#### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στο γιατρό σας προτού σας χορηγηθεί το Zoledronic Acid Hospira:

- εάν έχετε ή είχατε **νεφρικό πρόβλημα**.
- εάν έχετε ή είχατε **πόννο, πρήξιμο ή μούδιασμα** στη γνάθο, εάν έχετε αίσθημα βάρους στη γνάθο ή εάν κουνιέται κάποιο δόντι σας. Ο γιατρός σας μπορεί να σας συστήσει να κάνετε μια οδοντιατρική εξέταση πριν αρχίσετε τη θεραπεία με Zoledronic Acid Hospira.
- εάν υποβάλλεστε σε **οδοντιατρική θεραπεία** ή πρόκειται να κάνετε μια χειρουργική επέμβαση στο στόμα σας, ενημερώστε τον οδοντίατρό σας ότι υποβάλλεστε σε θεραπεία με Zoledronic Acid Hospira και ενημερώστε το γιατρό σας σχετικά με την οδοντιατρική σας θεραπεία.



Για όσο διάστημα λαμβάνετε θεραπεία με Zoledronic Acid Hospira, θα πρέπει να διατηρείτε καλή στοματική υγιεινή (η οποία περιλαμβάνει τακτικό πλύσιμο των δοντιών) και να κάνετε τους καθιερωμένους οδοντιατρικούς ελέγχους.

Επικοινωνήστε με τον γιατρό και τον οδοντίατρό σας αμέσως σε περίπτωση που παρουσιάσετε οποιοδήποτε πρόβλημα στο στόμα σας ή τα δόντια σας όπως χαλαρό δόντι, πόνο ή πρήξιμο, ή έλκη που δεν επουλώνονται ή έκκριση, διότι αυτά θα μπορούσαν να είναι σημεία μιας πάθησης που ονομάζεται οστεονέκρωση της γνάθου.

Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία και/ή ακτινοθεραπεία, που λαμβάνουν στεροειδή, που υποβάλλονται σε οδοντιατρική χειρουργική επέμβαση, που δεν λαμβάνουν τακτική οδοντιατρική φροντίδα, που πάσχουν από ασθένεια των ούλων, που είναι καπνιστές ή έχουν στο παρελθόν υποβληθεί σε θεραπεία με ένα διφωσφονικό (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ή την πρόληψη διαταραχών που σχετίζονται με τα οστά) μπορεί να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης οστεονέκρωσης τη γνάθου.

Ελαττωμένα επίπεδα ασβεστίου στο αίμα (υποασβεστιαϊμία), που μερικές φορές οδηγούν σε μυϊκές κράμπες, ξηρό δέρμα, αίσθηση καψίματος, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με zoledronic acid. Ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός (καρδιακή αρρυθμία), σπασμοί και σπασμοδικές κινήσεις (τετανία) έχουν αναφερθεί ως δευτερογενείς σε σοβαρή υποασβεστιαϊμία. Σε μερικές περιπτώσεις η υποασβεστιαϊμία μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή. Αν σας παρουσιασθεί οποιοδήποτε από αυτά, ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας. Αν έχετε προϋπάρχουσα υποασβεστιαϊμία, αυτή πρέπει να διορθωθεί πριν από την χορήγηση της πρώτης δόσης του Zoledronic Acid Hospira. Θα σας χορηγηθούν επαρκή συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D.

#### **Ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω**

Το Zoledronic Acid Hospira μπορεί να χορηγείται σε άτομα ηλικίας 65 ετών και άνω. Δεν υπάρχει καμία ένδειξη που να υποδηλώνει ότι απαιτούνται επιπρόσθετες προφυλάξεις.

#### **Παιδιά και έφηβοι**

Το Zoledronic Acid Hospira δε συνιστάται για χρήση σε εφήβους και παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών.

#### **Άλλα φάρμακα και Zoledronic Acid Hospira**

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να πείτε στο γιατρό σας, εάν λαμβάνετε:

- Αμινογλυκοσίδες (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία σοβαρών λοιμώξεων), καλσιτονίνη (ένα είδος φαρμάκου το οποίο χρησιμοποιείται στη θεραπεία της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης και της υπερασβεστιαϊμίας), διουρητικά της αγκύλης (ένα είδος φαρμάκου το οποίο χρησιμοποιείται στη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης ή του οιδήματος) ή άλλα φάρμακα που ελαττώνουν το ασβέστιο, καθώς ο συνδυασμός τους με τα διφωσφονικά μπορεί να προκαλέσει μεγάλη πτώση των επιπέδων ασβεστίου στο αίμα.
- Θαλιδομίδη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενός συγκεκριμένου τύπου καρκίνου του αίματος όπου εμπλέκονται τα οστά) ή οποιαδήποτε άλλα φάρμακα τα οποία μπορεί να βλάψουν τους νεφρούς σας.
- Άλλα φάρμακα τα οποία περιέχουν zoledronic acid το οποίο χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης και άλλων μη ογκογόνων παθήσεων των οστών ή οποιοδήποτε άλλο διφωσφονικό, καθώς τα συνδυασμένα αποτελέσματα αυτών των φαρμάκων όταν λαμβάνονται μαζί με Zoledronic Acid Hospira είναι άγνωστα.
- Αντι-αγγειογενετικά φάρμακα (χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση του καρκίνου), καθώς ο συνδυασμός αυτών με το Zoledronic Acid Hospira έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο για οστεονέκρωση της γνάθου (ONJ).

#### **Κύηση και θηλασμός**

Δεν θα πρέπει να σας χορηγηθεί Zoledronic Acid Hospira εάν είστε έγκυος. Ενημερώστε το γιατρό σας εάν είστε ή νομίζετε ότι μπορείτε να είστε έγκυος.

Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί Zoledronic Acid Hospira εάν θηλάζετε.

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας προτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο όσο είστε έγκυος ή θηλάζετε.

#### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Υπήρξαν πολύ σπάνια, περιστατικά νωθρότητας και υπνηλίας με τη χρήση του Zoledronic Acid Hospira. Για το λόγο αυτό θα πρέπει να είστε προσεκτικοί όταν οδηγείτε, χειρίζεστε μηχανήματα ή εκτελείτε άλλες ενέργειες που απαιτούν την πλήρη προσοχή σας.

#### **Το Zoledronic Acid Hospira περιέχει νάτριο**

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά φιαλίδιο, δηλαδή είναι ουσιαστικά ελεύθερο νατρίου.

### **3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Zoledronic Acid Hospira**

- Το Zoledronic Acid Hospira πρέπει να χορηγείται μόνο από επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης που έχουν εκπαιδευθεί στην ενδοφλέβια χορήγηση, δηλ. μέσα σε μία φλέβα, διφωσφονικών (επίσης αναφέρεται ως iv χορήγηση).
- Ο γιατρός σας θα σας συστήσει να πίνετε αρκετό νερό πριν από κάθε θεραπεία για να βοηθήσετε να προληφθεί η αφυδάτωση.
- Ακολουθήστε προσεκτικά όλες τις άλλες οδηγίες που θα σας δοθούν από το γιατρό, το νοσοκόμο ή το φαρμακοποιό σας.

#### **Πόσο Zoledronic Acid Hospira θα σας χορηγείται**

- Η συνήθης μονήρης χορηγούμενη δόση είναι 4 mg.
- Εάν έχετε κάποιο νεφρικό πρόβλημα, ο γιατρός σας θα σας δώσει χαμηλότερη δόση ανάλογα με τη σοβαρότητα του νεφρικού σας προβλήματος.

#### **Πόσο συχνά θα σας χορηγείται το Zoledronic Acid Hospira**

- Εάν κάνετε αγωγή για την πρόληψη επιπλοκών στα οστά, εξ αιτίας οστικών μεταστάσεων, θα σας χορηγείται μια έγχυση Zoledronic Acid Hospira κάθε τρεις έως τέσσερις εβδομάδες.
- Εάν κάνετε αγωγή για να μειωθεί η ποσότητα ασβεστίου στο αίμα σας, θα σας δοθεί συνήθως μόνο μία έγχυση του Zoledronic Acid Hospira.

#### **Πώς χορηγείται το Zoledronic Acid Hospira**

- Το Zoledronic Acid Hospira χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση που πρέπει να διαρκέσει τουλάχιστον 15 λεπτά και θα πρέπει να χορηγείται μόνο του ως ενδοφλέβιο διάλυμα σε μια ξεχωριστή γραμμή έγχυσης.

Σε ασθενείς των οποίων τα επίπεδα ασβεστίου στο αίμα δεν είναι πολύ υψηλά θα συνταγογραφούνται επίσης συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D τα οποία θα λαμβάνουν κάθε μέρα.

#### **Αν σας χορηγηθεί μεγαλύτερη δόση Zoledronic Acid Hospira από την κανονική**

Αν έχετε λάβει δόσεις υψηλότερες από τις συνιστώμενες, πρέπει να παρακολουθείτε προσεκτικά από το γιατρό σας. Αυτό γίνεται διότι μπορεί να παρουσιάσετε ανωμαλίες των ηλεκτρολυτών του ορού (π.χ. μη φυσιολογικά επίπεδα ασβεστίου, φωσφόρου και μαγνησίου) και/ή μεταβολές στη νεφρική λειτουργία, περιλαμβανομένης της σοβαρής νεφρικής δυσλειτουργίας. Αν τα επίπεδα του ασβεστίου πέσουν πολύ χαμηλά, μπορεί να πρέπει να σας χορηγηθεί συμπληρωματικό ασβέστιο με έγχυση.

### **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το Zoledronic Acid Hospira μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Οι πιο συχνές είναι συνήθως ήπιας μορφής και πιθανόν θα υποχωρήσουν μετά από μικρό χρονικό διάστημα.

**Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας σχετικά με τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες:**

**Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους):**

- Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κανονικά θα προσδιορισθεί από το γιατρό σας με ορισμένες ειδικές εξετάσεις αίματος).
- Χαμηλό επίπεδο ασβεστίου στο αίμα.

**Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους):**

- Πόνος στο στόμα, τα δόντια και/ή τη γνάθο, οίδημα ή πληγές που δεν επούλωνονται στο εσωτερικό του στόματος ή της γνάθου, απέκκριση, μούδιασμα ή αίσθηση βάρους στη γνάθο, ή κινητικότητα ενός δοντιού. Αυτά θα μπορούσαν να είναι σημεία βλάβης του οστού της γνάθου (οστεονέκρωση). Ενημερώστε αμέσως το γιατρό και τον οδοντίατρό σας αν σας παρουσιαστούν τέτοια συμπτώματα κατά την διάρκεια της θεραπείας με Zoledronic Acid Hospira ή μετά τη διακοπή της θεραπείας.
- Μη φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός (κολπική μαρμαρυγή) έχει παρουσιασθεί σε ασθενείς που λάμβαναν zoledronic acid για μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση. Προς το παρόν δεν είναι ξεκάθαρο αν το zoledronic acid προκαλεί αυτό το μη φυσιολογικό καρδιακό ρυθμό αλλά αν παρουσιάσετε τέτοια συμπτώματα αφού έχετε λάβει zoledronic acid θα πρέπει να το αναφέρετε στο γιατρό σας.
- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση: βραχεία αναπνοή, οίδημα κυρίως στο πρόσωπο και το λαιμό

**Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους):**

- Ως συνέπεια των χαμηλών τιμών ασβεστίου: ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός (καρδιακή αρρυθμία: δευτερογενώς σε υποασβεστιαμία)
- Μια διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας που ονομάζεται σύνδρομο Fanconi (κανονικά θα καθοριστεί από το γιατρό σας με συγκεκριμένες εξετάσεις ούρων).

**Πολύ σπάνιες (μπορούν να επηρεάσουν έως 1 στους 10.000 ανθρώπους):**

- Ως συνέπεια των χαμηλών τιμών ασβεστίου: σπασμοί, αιμαδία και τετανία (δευτερογενώς σε υποασβεστιαμία).
- Απευθυνθείτε στον γιατρό σας εάν έχετε πόνο στο αυτί, εκκρίσεις από το αυτί ή/και λοίμωξη στο αυτί. Αυτά τα συμπτώματα μπορεί να αποτελούν ενδείξεις βλάβης στο οστό του αυτιού.
- Η οστεονέκρωση έχει επίσης πολύ σπάνια παρατηρηθεί με άλλα οστά εκτός από τη γνάθο, ειδικά το ισχίο ή το μηρό. Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας εάν παρουσιάσετε συμπτώματα όπως νέα εμφάνιση ή επιδείνωση πόνων, πόνο ή δυσκαμψία κατά τη θεραπεία με Zoledronic Acid Hospira ή μετά τη διακοπή της θεραπείας.

**Ενημερώστε το γιατρό σας σχετικά με τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες το συντομότερο δυνατόν:**

**Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους):**

- Χαμηλά επίπεδα φωσφορικών στο αίμα

**Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους):**

- Πονοκέφαλος και γριπώδης συνδρομή με πυρετό, κόπωση, αδυναμία, υπνηλία, ρίγη και πόνο στα οστά, στις αρθρώσεις και/ή στους μύες. Στις περισσότερες περιπτώσεις δεν απαιτείται συγκεκριμένη θεραπεία και τα συμπτώματα εξαφανίζονται μετά από σύντομο διάστημα (λίγες ώρες ή ημέρες).
- Γαστρεντερικές αντιδράσεις, όπως ναυτία και έμετος, όπως επίσης και απώλεια όρεξης.
- Επιπεφυκίτιδα.
- Χαμηλά επίπεδα ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία).

**Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους):**

- Αντιδράσεις υπερευαισθησίας
- Χαμηλή αρτηριακή πίεση
- Πόνος στο θώρακα

- Δερματικές αντιδράσεις (ερύθημα και οίδημα) στο σημείο της έγχυσης, εξάνθημα, κνησμός
- Υψηλή αρτηριακή πίεση, δύσπνοια, ζάλη, ανησυχία, διαταραχές ύπνου, διαταραχές της γεύσης, τρέμουλο, μυρμήγκιασμα ή μούδιασμα στα χέρια ή στα πόδια, διάρροια, δυσκοιλιότητα, κοιλιακός πόνος, ξηροστομία.
- Χαμηλός αριθμός λευκοκυττάρων και αιμοπεταλίων του αίματος
- Χαμηλά επίπεδα μαγνησίου και καλίου στο αίμα. Ο γιατρός σας θα τα ελέγχει και θα λάβει τα απαραίτητα μέτρα
- Αύξηση σωματικού βάρους
- Αυξημένη εφίδρωση
- Υπνηλία
- Θολή όραση, δακρύρροια, ευαισθησία του οφθαλμού στο φως
- Ξαφνικό αίσθημα κρύου με λιποθυμία, ατονία ή κατέρρευση
- Δυσκολία στην αναπνοή με συριγμό ή βήχα
- Κνίδωση

#### **Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους):**

- Αργός καρδιακός ρυθμός
- Σύγχυση
- Μη σύνηθες κάταγμα του μηριαίου οστού, ιδιαίτερα σε ασθενείς σε μακροχρόνια θεραπεία για οστεοπόρωση, μπορεί να εμφανισθεί σπάνια. Επικοινωνήστε με το γιατρό σας εάν νιώσετε πόνο, αδυναμία ή δυσφορία στο μηρό σας, στο ισχίο σας ή στη βουβωνική σας χώρα, καθώς αυτό μπορεί να αποτελεί πρώιμη ένδειξη ενός πιθανού κατάγματος του μηριαίου οστού.
- Διάμεση πνευμονοπάθεια (φλεγμονή του ιστού γύρω από τους θύλακες αέρα του πνεύμονα).
- Συμπτώματα που μοιάζουν με της γρίπης τα οποία περιλαμβάνουν αρθρίτιδα και οίδημα των αρθρώσεων.
- Επώδυνη ερυθρότητα και/ή οίδημα του οφθαλμού

#### **Πολύ σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10.000 ανθρώπους):**

- Λιποθυμία εξ' αιτίας χαμηλής αρτηριακής πίεσης
- Σοβαρός πόνος στα οστά, τις αρθρώσεις και/ή τους μύες, που περιστασιακά καθιστά τους ασθενείς ανίκανους

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

### **5. Πώς να φυλάσσεται το Zoledronic Acid Hospira**

Ο γιατρός, ο νοσοκόμος ή ο φαρμακοποιός σας γνωρίζει πώς να φυλάξει σωστά το Zoledronic Acid Hospira (βλ. παράγραφο 6).

### **6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

#### **Τι περιέχει το Zoledronic Acid Hospira**

- Η δραστική ουσία του Zoledronic Acid Hospira είναι το zoledronic acid. Ένα φιαλίδιο περιέχει 4 mg zoledronic acid (ως μονοϋδρικό).
- Τα άλλα συστατικά είναι: μαννιτόλη, κιτρικό νάτριο, ενέσιμο ύδωρ.

### **Εμφάνιση του Zoledronic Acid Hospira και περιεχόμενο της συσκευασίας**

Το Zoledronic Acid Hospira διατίθεται ως παχύρρευστο υγρό (το οποίο αποκαλείται «πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση» ή ως «στείρο πυκνό διάλυμα») που περιέχεται σε φιαλίδιο. Ένα φιαλίδιο περιέχει 4 mg zoledronic acid.

Κάθε συσκευασία περιέχει ένα φιαλίδιο με πυκνό διάλυμα.

### **Κάτοχος αδείας κυκλοφορίας και παραγωγός**

#### **Κάτοχος αδείας κυκλοφορίας**

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

#### **Παραγωγός**

Pfizer Service Company BVBA  
Hoge Wei 10  
1930 Zaventem  
Βέλγιο

#### **Παραγωγός**

Hospira UK Limited  
Horizon  
Honey Lane  
Hurley  
Maidenhead  
SL6 6RJ  
Ηνωμένο Βασίλειο

#### **Παραγωγός**

Hospira Enterprises B.V.  
Randstad 22-11  
1316 BN Almere  
Κάτω Χώρες

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

#### **BE**

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

#### **LT**

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

#### **BG**

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

#### **LU**

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

#### **CZ**

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

#### **HU**

Pfizer Kft.  
Tel: + 36 1 488 37 00

#### **DK**

Pfizer ApS  
Tlf: + 45 44 20 11 00

#### **MT**

Pfizer HELLAS S.A.  
Tel.: +30 210 6785 800

**DE**

Pfizer Pharma PFE GmbH  
Tel: + 49 (0)800 8535555

**EE**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**EL**

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

**ES**

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

**FR**

Pfizer PFE France  
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

**HR**

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

**IE**

Hospira Ireland Sales Limited  
Tel: 1800 633 363 (toll free)  
+44 (0) 1304 616161

**IS**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**IT**

Pfizer Italia Srl  
Tel: +39 06 33 18 21

**CY**

Pharmaceutical Trading Co Ltd  
Τηλ: 24656165

**LV**

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

**NL**

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

**NO**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**AT**

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

**PL**

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

**PT**

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

**RO**

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

**SI**

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

**SK**

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

**FI**

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

**SE**

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

**UK**

Hospira UK Limited  
Tel: + 44 (0) 1628 515500

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**  
Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του  
Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

**Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε γιατρούς ή επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης.**

### **Τρόπος παρασκευής και χορήγησης του Zoledronic Acid Hospira**

- Για να παρασκευάσετε ένα διάλυμα για έγχυση που περιέχει 4 mg zoledronic acid, αραιώστε περαιτέρω το πυκνό διάλυμα Zoledronic Acid Hospira (5,0 ml) με 100 ml διάλυμα για έγχυση, ελεύθερο ασβεστίου ή άλλου δισθενούς κατιόντος. Εάν απαιτείται χαμηλότερη δόση Zoledronic Acid Hospira, ανασύρατε πρώτα τον κατάλληλο όγκο όπως υποδεικνύεται παρακάτω και μετά αραιώστε το περαιτέρω με 100 ml διαλύματος έγχυσης. Προς αποφυγή ενδεχομένης ασυμβατότητας, το χρησιμοποιούμενο προς αραιώση διάλυμα για έγχυση πρέπει να περιέχει ή ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9mg/ml (0,9%) ή 5% w/v διάλυμα γλυκόζης.

**Μην αναμιγνύετε το πυκνό διάλυμα Zoledronic Acid Hospira με διαλύματα που περιέχουν ασβέστιο, ή άλλα δισθενή κατιόντα όπως το γαλακτικό διάλυμα Ringer.**

Οδηγίες για παρασκευή μειωμένων δόσεων Zoledronic Acid Hospira:

Ανασύρατε έναν καθορισμένο όγκο του πυκνού διαλύματος, όπως παρακάτω:

- 4,4 ml για δόση 3,5 mg
- 4,1 ml για δόση 3,3 mg
- 3,8 ml για δόση 3,0 mg

- Για εφάπαξ χρήση μόνο. Τυχόν μη χρησιμοποιημένο διάλυμα θα πρέπει να απορρίπτεται. Μόνο διαυγή ελεύθερα σωματιδίων και αποχρωματισμού διαλύματα θα πρέπει να χρησιμοποιούνται. Κατά την προετοιμασία της έγχυσης θα πρέπει να ακολουθούνται άσηπτες τεχνικές.
- Από μικροβιολογική άποψη, το αραιωμένο διάλυμα για έγχυση θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Αν δεν χρησιμοποιηθεί άμεσα οι χρόνοι και οι συνθήκες φύλαξης προς χρήση πριν από τη χρήση είναι στην ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν πρέπει να ξεπερνούν τις 24 ώρες σε θερμοκρασία 2°C - 8°C. Το διάλυμα που έχει ψυχθεί θα πρέπει να έρθει σε θερμοκρασία περιβάλλοντος πριν τη χορήγηση.
- Το διάλυμα που περιέχει zoledronic acid χορηγείται σε μία 15-λεπτη ενδοφλέβια έγχυση σε μία χωριστή γραμμή έγχυσης. Η κατάσταση ενυδάτωσης των ασθενών πρέπει να αξιολογείται πριν και μετά τη χορήγηση του zoledronic acid προς επιβεβαίωση επαρκούς ενυδάτωσης.
- Δοκιμές με διαφόρους τύπους γραμμών έγχυσης από πολυβινυλοχλωρίδιο, πολυαιθυλένιο και πολυπροπυλένιο, δεν έδειξαν ασυμβατότητα με το zoledronic acid.
- Λόγω ελλειπών στοιχείων συμβατότητας του Zoledronic Acid Hospira με άλλες ενδοφλεβίως χορηγούμενες ουσίες, το Zoledronic Acid Hospira δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα ή ουσίες, αλλά πρέπει πάντα να χορηγείται μέσω χωριστής γραμμής έγχυσης.

### **Πώς να φυλάσσεται το Zoledronic Acid Hospira**

- Φυλάσσετε το Zoledronic Acid Hospira σε μέρη που δεν το φθάνουν και δεν το βλέπουν τα παιδιά.
- Να μη χρησιμοποιείτε το Zoledronic Acid Hospira μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη συσκευασία.
- Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το κλειστό φιαλίδιο.
- Το αραιωμένο διάλυμα προς έγχυση Zoledronic Acid Hospira πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως ώστε να αποφευχθεί η μικροβιακή μόλυνση.

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για το χρήστη

### Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml διάλυμα για έγχυση Zoledronic acid

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### **Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το Zoledronic Acid Hospira και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού σας χορηγηθεί το Zoledronic Acid Hospira
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Zoledronic Acid Hospira
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Zoledronic Acid Hospira
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### **1. Τι είναι το Zoledronic Acid Hospira και ποια είναι η χρήση του**

Η δραστική ουσία του Zoledronic Acid Hospira είναι το zoledronic acid, το οποίο ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται διφωσφονικά. Το zoledronic acid ενεργεί προσκολλούμενο στα οστά και επιβραδύνοντας το ρυθμό της μεταβολής των οστών. Χρησιμοποιείται:

- **Για την πρόληψη επιπλοκών στα οστά**, π.χ. κατάγματα σε ενήλικες ασθενείς με οστικές μεταστάσεις (εξάπλωση του καρκίνου από την πρωτοπαθή εστία στο οστό).
- **Για να μειώσει την ποσότητα ασβεστίου** στο αίμα σε ενήλικες ασθενείς σε περιπτώσεις που είναι πολύ υψηλή εξ' αιτίας της παρουσίας ενός όγκου. Οι όγκοι μπορούν να επιταχύνουν τις φυσιολογικές αλλαγές στο οστό έτσι ώστε η απελευθέρωση ασβεστίου από το οστό να είναι αυξημένη. Η πάθηση αυτή είναι γνωστή ως υπερασβεσταιμία από όγκο (ΤΙΗ).

#### **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού σας χορηγηθεί το Zoledronic Acid Hospira**

Ακολουθήστε προσεκτικά όλες τις οδηγίες που σας έδωσε ο γιατρός σας.

Ο γιατρός σας θα κάνει αιματολογικές εξετάσεις πριν αρχίσετε θεραπεία με το Zoledronic Acid Hospira και θα ελέγχει την ανταπόκρισή σας στη θεραπεία σε τακτά διαστήματα.

#### **Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί το Zoledronic Acid Hospira**

- εάν θηλάζετε
- εάν έχετε αλλεργία (υπερευαισθησία) στο zoledronic acid, σε άλλο διφωσφονικό (η ομάδα ουσιών στην οποία ανήκει το zoledronic acid), ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του Zoledronic Acid Hospira

#### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας προτού σας χορηγηθεί το Zoledronic Acid Hospira :

- εάν έχετε ή είχατε στο παρελθόν **νεφρικό πρόβλημα**.
- εάν έχετε ή είχατε **πόνο, πρήξιμο ή μούδιασμα** στη γνάθο ή εάν νιώθετε αίσθημα βάρους στη γνάθο ή εάν κουνιέται κάποιο δόντι σας. Ο γιατρός σας μπορεί να σας συστήσει να κάνετε μια οδοντιατρική εξέταση πριν αρχίσετε τη θεραπεία με Zoledronic Acid Hospira.
- εάν υποβάλλεστε σε **οδοντιατρική θεραπεία** ή πρόκειται να κάνετε μια χειρουργική επέμβαση στο στόμα σας, ενημερώστε τον οδοντίατρό σας ότι υποβάλλεστε σε θεραπεία με Zoledronic Acid Hospira και ενημερώστε το γιατρό σας σχετικά με την οδοντιατρική σας θεραπεία.



Για όσο διάστημα λαμβάνετε θεραπεία με Zoledronic Acid Hospira, θα πρέπει να διατηρείτε καλή στοματική υγιεινή (η οποία περιλαμβάνει τακτικό πλύσιμο των δοντιών) και να κάνετε τους καθιερωμένους οδοντιατρικούς ελέγχους.

Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας και τον οδοντίατρό σας αμέσως σε περίπτωση που παρουσιάσετε οποιοδήποτε πρόβλημα στο στόμα ή τα δόντια σας όπως χαλαρό δόντι, πόνο ή πρήξιμο, ή έλκη που δεν επούλωνονται ή έκκριση, διότι αυτά θα μπορούσαν να είναι σημεία μιας πάθησης που ονομάζεται οστεονέκρωση της γνάθου.

Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία και/ή ακτινοθεραπεία, που λαμβάνουν στεροειδή, που υποβάλλονται σε οδοντιατρική χειρουργική επέμβαση, που δεν λαμβάνουν τακτική οδοντιατρική φροντίδα, που πάσχουν από ασθένεια των ούλων, που είναι καπνιστές ή έχουν στο παρελθόν υποβληθεί σε θεραπεία με ένα διφωσφονικό (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ή την πρόληψη διαταραχών που σχετίζονται με τα οστά) μπορεί να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης οστεονέκρωσης της γνάθου.

Ελαττωμένα επίπεδα ασβεστίου στο αίμα (υποασβεστιαϊμία), που μερικές φορές οδηγούν σε μυϊκές κράμπες, ξηρό δέρμα, αίσθηση καψίματος, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με zoledronic acid. Ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός (καρδιακή αρρυθμία), σπασμοί και σπασμωδικές κινήσεις (τετανία) έχουν αναφερθεί ως δευτερογενείς ανεπιθύμητες ενέργειες σε σοβαρή υποασβεστιαϊμία. Σε μερικές περιπτώσεις η υποασβεστιαϊμία μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή. Αν σας παρουσιασθεί οποιοδήποτε από αυτά, ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας. Αν έχετε προϋπάρχουσα υποασβεστιαϊμία, αυτή πρέπει να διορθωθεί πριν από τη χορήγηση της πρώτης δόσης του Zoledronic Acid Hospira. Θα σας χορηγηθούν επαρκή συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D.

#### **Ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω**

Το Zoledronic Acid Hospira μπορεί να χορηγείται σε άτομα ηλικίας 65 ετών και άνω. Δεν υπάρχει καμία ένδειξη που να υποδηλώνει ότι απαιτούνται επιπρόσθετες προφυλάξεις.

#### **Παιδιά και έφηβοι**

Το Zoledronic Acid Hospira δε συνιστάται για χρήση σε εφήβους και παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών.

#### **Άλλα φάρμακα και Zoledronic Acid Hospira**

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να πείτε στο γιατρό σας, εάν λαμβάνετε:

- Αμινογλυκοσίδες (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία σοβαρών λοιμώξεων), καλσιτονίνη (ένα είδος φαρμάκου το οποίο χρησιμοποιείται στη θεραπεία της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης και της υπερασβεστιαϊμίας), διουρητικά της αγκύλης (ένα είδος φαρμάκου το οποίο χρησιμοποιείται στη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης ή του οιδήματος) ή άλλα φάρμακα που ελαττώνουν το ασβέστιο, καθώς ο συνδυασμός τους με τα διφωσφονικά, μπορεί να προκαλέσει μεγάλη πτώση των επιπέδων ασβεστίου στο αίμα.
- Θαλιδομίδη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενός συγκεκριμένου τύπου καρκίνου του αίματος όπου εμπλέκονται τα οστά) ή οποιαδήποτε άλλα φάρμακα τα οποία μπορεί να βλάψουν τους νεφρούς σας.
- Οποιοδήποτε άλλο φάρμακο το οποίο περιέχει zoledronic acid το οποίο χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης και άλλων μη ογκογόνων ασθενειών των οστών ή κάποιο άλλο διφωσφονικό, καθώς τα συνδυασμένα αποτελέσματα αυτών των φαρμάκων όταν λαμβάνονται μαζί με Zoledronic Acid Hospira είναι άγνωστα.
- Αντι-αγγειογενετικά φάρμακα (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του καρκίνου), καθώς ο συνδυασμός τους με το Zoledronic Acid Hospira έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο για οστεονέκρωση της γνάθου (ONJ).

### **Κύηση και θηλασμός**

Δεν θα πρέπει να σας χορηγηθεί Zoledronic Acid Hospira εάν είστε έγκυος. Ενημερώστε το γιατρό σας εάν είστε ή νομίζετε ότι είστε έγκυος.

Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί Zoledronic Acid Hospira εάν θηλάζετε.

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας προτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο όσο είσθε έγκυος ή θηλάζετε.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Υπήρξαν πολύ σπάνια, περιστατικά νωθρότητας και υπνηλίας με τη χρήση του Zoledronic Acid Hospira. Για το λόγο αυτό θα πρέπει να είσθε προσεκτικοί όταν οδηγείτε, χειρίζεστε μηχανήματα ή εκτελείτε άλλες ενέργειες που απαιτούν την πλήρη προσοχή σας.

### **Το Zoledronic Acid Hospira περιέχει νάτριο**

Αυτό το φάρμακο περιέχει 16 mmol (ή 360 mg) νατρίου ανά φιαλίδιο. Να λαμβάνεται υπόψη από τους ασθενείς οι οποίοι βρίσκονται σε ελεγχόμενη δίαιτα ως προς το νάτριο.

## **3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Zoledronic Acid Hospira**

- Το Zoledronic Acid Hospira πρέπει να χορηγείται μόνο από επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης που έχουν εκπαιδευθεί στην ενδοφλέβια χορήγηση, δηλ. μέσα από μία φλέβα, διφωσφονικών.
- Ο γιατρός σας θα σας συστήσει να πίνετε αρκετό νερό πριν από κάθε θεραπεία για να βοηθήσετε να προληφθεί η αφυδάτωση.
- Ακολουθήστε προσεκτικά όλες τις άλλες οδηγίες που θα σας δοθούν από το γιατρό, το νοσοκόμο ή το φαρμακοποιό σας.

### **Πόσο Zoledronic Acid Hospira θα σας χορηγείται**

- Η συνήθης μονήρης χορηγούμενη δόση είναι 4 mg.
- Εάν έχετε κάποιο νεφρικό πρόβλημα, ο γιατρός σας θα σας δώσει χαμηλότερη δόση ανάλογα με τη σοβαρότητα του νεφρικού σας προβλήματος.

### **Πόσο συχνά θα σας χορηγείται το Zoledronic Acid Hospira**

- Εάν κάνετε αγωγή για την πρόληψη επιπλοκών στα οστά, εξ αιτίας οστικών μεταστάσεων, θα σας χορηγείται μια έγχυση Zoledronic Acid Hospira κάθε τρεις έως τέσσερις εβδομάδες.
- Εάν κάνετε αγωγή για να μειωθεί η ποσότητα ασβεστίου στο αίμα σας, θα σας δοθεί συνήθως μόνο μία έγχυση του Zoledronic Acid Hospira.

### **Πώς χορηγείται το Zoledronic Acid Hospira**

- Το Zoledronic Acid Hospira χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση που πρέπει να διαρκέσει τουλάχιστον 15 λεπτά και θα πρέπει να χορηγείται μόνο του ως ενδοφλέβιο διάλυμα σε μια ξεχωριστή γραμμή έγχυσης.

Σε ασθενείς των οποίων τα επίπεδα ασβεστίου στο αίμα δεν είναι πολύ υψηλά θα συνταγογραφούνται επίσης συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D τα οποία θα λαμβάνουν κάθε μέρα.

### **Αν σας χορηγηθεί μεγαλύτερη δόση Zoledronic Acid Hospira από την κανονική**

Αν έχετε λάβει δόσεις υψηλότερες από τις συνιστώμενες, πρέπει να παρακολουθείστε προσεκτικά από το γιατρό σας. Αυτό γίνεται διότι μπορεί να παρουσιάσετε ανωμαλίες των ηλεκτρολυτών του ορού (π.χ. μη φυσιολογικά επίπεδα ασβεστίου, φωσφόρου και μαγνησίου) και/ή μεταβολές στη νεφρική λειτουργία, περιλαμβανομένης της σοβαρής νεφρικής δυσλειτουργίας. Αν τα επίπεδα του ασβεστίου πέσουν πολύ χαμηλά, μπορεί να πρέπει να σας χορηγηθεί συμπληρωματικό ασβέστιο με έγχυση.

#### **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το Zoledronic Acid Hospira μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Οι πιο συχνές είναι συνήθως ήπιες μορφής και πιθανόν θα υποχωρήσουν μετά από μικρό χρονικό διάστημα.

**Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας σχετικά με οποιαδήποτε από τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες:**

**Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους):**

- Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κανονικά θα προσδιορισθεί από το γιατρό σας με ορισμένες ειδικές εξετάσεις αίματος).
- Χαμηλό επίπεδο ασβεστίου στο αίμα.

**Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους):**

- Πόνος στο στόμα, τα δόντια και/ή τη γνάθο, οίδημα ή πληγές που δεν επούλωνονται στο εσωτερικό του στόματος ή της γνάθου, απέκκριση, μούδιασμα ή αίσθηση βάρους στη γνάθο, ή κινητικότητα ενός δοντιού. Αυτά θα μπορούσαν να είναι σημεία βλάβης του οστού της γνάθου (οστεονέκρωση). Ενημερώστε αμέσως το γιατρό και τον οδοντίατρό σας αν σας παρουσιαστούν τέτοια συμπτώματα κατά την διάρκεια της θεραπείας με Zoledronic Acid Hospira ή μετά τη διακοπή της θεραπείας.
- Μη φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός (κολπική μαρμαρυγή) έχει παρουσιασθεί σε ασθενείς που λάμβαναν zoledronic acid για μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση. Προς το παρόν δεν είναι ξεκάθαρο αν το zoledronic acid προκαλεί αυτό το μη φυσιολογικό καρδιακό ρυθμό αλλά αν παρουσιάσετε τέτοια συμπτώματα αφού έχετε λάβει zoledronic acid θα πρέπει να το αναφέρετε στο γιατρό σας.
- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση: βραχεία αναπνοή, οίδημα κυρίως στο πρόσωπο και το λαιμό

**Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους):**

- Ως συνέπεια των χαμηλών τιμών ασβεστίου: ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός (καρδιακή αρρυθμία, δευτερογενώς σε υποασβεστιαμία)
- Μια διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας που ονομάζεται σύνδρομο Fanconi (κανονικά θα καθοριστεί από το γιατρό σας με συγκεκριμένες εξετάσεις ούρων).

**Πολύ σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10.000 ανθρώπους):**

- Ως συνέπεια των χαμηλών τιμών ασβεστίου: σπασμοί, αιμοδία και τετανία (δευτερογενώς σε υποασβεστιαμία).
- Απευθυνθείτε στον γιατρό σας εάν έχετε πόνο στο αυτί, εκκρίσεις από το αυτί ή/και λοίμωξη στο αυτί. Αυτά τα συμπτώματα μπορεί να αποτελούν ενδείξεις βλάβης στο οστό του αυτιού.
- Η οστεονέκρωση έχει επίσης πολύ σπάνια παρατηρηθεί με άλλα οστά εκτός από τη γνάθο, ειδικά το ισχίο ή το μηρό. Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας εάν παρουσιάσετε συμπτώματα όπως νέα εμφάνιση ή επιδείνωση πόνων, πόνο ή δυσκαμψία κατά τη θεραπεία με Zoledronic Acid Hospira ή μετά τη διακοπή της θεραπείας.

**Ενημερώστε το γιατρό σας σχετικά με οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες το συντομότερο δυνατόν:**

**Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους):**

- Χαμηλά επίπεδα φωσφορικών στο αίμα

**Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους):**

- Πονοκέφαλος και γριπώδης συνδρομή με πυρετό, κόπωση, αδυναμία, υπνηλία, ρίγη και πόνο στα οστά, στις αρθρώσεις και/ή στους μύες. Στις περισσότερες περιπτώσεις δεν απαιτείται συγκεκριμένη θεραπεία και τα συμπτώματα εξαφανίζονται μετά από σύντομο διάστημα (λίγες ώρες ή ημέρες).
- Γαστρεντερικές αντιδράσεις, όπως ναυτία και έμετος, όπως επίσης και απώλεια όρεξης.
- Επιπεφυκίτιδα.
- Χαμηλά επίπεδα ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία).

**Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους):**

- Αντιδράσεις υπερευαισθησίας
- Χαμηλή αρτηριακή πίεση
- Πόνος στο θώρακα
- Δερματικές αντιδράσεις (ερύθημα και οίδημα) στο σημείο της έγχυσης, εξάνθημα, κνησμός
- Υψηλή αρτηριακή πίεση, δύσπνοια, ζάλη, ανησυχία, διαταραχές ύπνου, διαταραχές της γεύσης, τρέμουλο, μυρμηγκιασμα ή μούδιασμα στα χέρια ή στα πόδια, διάρροια, δυσκοιλιότητα, κοιλιακός πόνος, ξηροστομία
- Χαμηλός αριθμός λευκοκυττάρων και αιμοπεταλίων του αίματος
- Χαμηλά επίπεδα μαγνησίου και καλίου στο αίμα. Ο γιατρός σας θα τα ελέγχει και θα λάβει τα απαραίτητα μέτρα.
- Αύξηση σωματικού βάρους
- Αυξημένη εφίδρωση
- Υπνηλία.
- Θολή όραση, δακρύρροια, ευαισθησία του οφθαλμού στο φως.
- Ξαφνικό αίσθημα κρύου με λιποθυμία, ατονία ή κατέρρευση.
- Δυσκολία στην αναπνοή με συριγμό ή βήχα.
- Κνίδωση.

**Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους):**

- Αργός καρδιακός ρυθμός
- Σύγχυση
- Μη σύνηθες κάταγμα του μηριαίου οστού, ιδιαίτερα σε ασθενείς σε μακροχρόνια θεραπεία για οστεοπόρωση, μπορεί να εμφανισθεί σπάνια. Επικοινωνήστε με το γιατρό σας εάν νιώσετε πόνο, αδυναμία ή δυσφορία στο μηρό σας, στο ισχίο σας ή στη βουβωνική σας χώρα, καθώς αυτό μπορεί να αποτελεί πρόωμη ένδειξη ενός πιθανού κατάγματος του μηριαίου οστού.
- Διάμεση πνευμονοπάθεια ( φλεγμονή του ιστού γύρω από τους θύλακες αέρα του πνεύμονα)
- Συμπτώματα που μοιάζουν με της γρίπης τα οποία περιλαμβάνουν αρθρίτιδα και οίδημα των αρθρώσεων.
- Επώδυνη ερυθρότητα και/ή οίδημα του οφθαλμού

**Πολύ σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10.000 ανθρώπους):**

- Λιποθυμία εξ' αιτίας χαμηλής αρτηριακής πίεσης
- Σοβαρός πόνος στα οστά, τις αρθρώσεις και/ή τους μύες, που περιστασιακά καθιστά τους ασθενείς ανίκανους

**Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

**5. Πώς να φυλάσσεται το Zoledronic Acid Hospira**

Ο γιατρός, ο νοσοκόμος ή ο φαρμακοποιός σας γνωρίζει πώς να φυλάξει σωστά το Zoledronic acid Hospira (βλ. παράγραφο 6).

**6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες****Τι περιέχει το Zoledronic Acid Hospira**

- Η δραστική ουσία του Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml διάλυμα για έγχυση είναι το zoledronic acid. Κάθε σάκος με 100 ml διαλύματος περιέχει 4 mg zoledronic acid (ως monohydrate). Ένα ml διαλύματος περιέχει 0,04 mg zoledronic acid (ως monohydrate).

- Τα άλλα συστατικά είναι: μαννιτόλη, κιτρικό νάτριο, χλωριούχο νάτριο και ενέσιμο ύδωρ.

### **Εμφάνιση του Zoledronic Acid Hospira και περιεχόμενο της συσκευασίας**

Το Zoledronic Acid Hospira είναι ένα διαυγές και άχρωμο διάλυμα. Διατίθεται σε πλαστικούς σάκους των 100 ml ως διάλυμα για έγχυση έτοιμο προς χρήση. Κάθε συσκευασία περιέχει ένα σάκο, ο οποίος περιέχει 4 mg zoledronic acid.

#### **Κάτοχος αδείας κυκλοφορίας και παραγωγός**

##### **Κάτοχος αδείας κυκλοφορίας**

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

##### **Παραγωγός**

Pfizer Service Company BVBA  
Hoge Wei 10  
1930 Zaventem  
Βέλγιο

##### **Παραγωγός**

Hospira UK Limited  
Horizon  
Honey Lane  
Hurley  
Maidenhead  
SL6 6RJ  
Ηνωμένο Βασίλειο

##### **Παραγωγός**

Hospira Enterprises B.V.  
Randstad 22-11  
1316 BN Almere  
Κάτω Χώρες

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

#### **BE**

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

#### **LT**

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

#### **BG**

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

#### **LU**

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

#### **CZ**

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

#### **HU**

Pfizer Kft.  
Tel: + 36 1 488 37 00

#### **DK**

Pfizer ApS  
Tlf: + 45 44 20 11 00

#### **MT**

Pfizer HELLAS S.A.  
Tel.: +30 210 6785 800

**DE**

Pfizer Pharma PFE GmbH  
Tel: + 49 (0)800 8535555

**EE**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**EL**

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

**ES**

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

**FR**

Pfizer PFE France  
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

**HR**

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

**IE**

Hospira Ireland Sales Limited  
Tel: 1800 633 363 (toll free)  
+44 (0) 1304 616161

**IS**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**IT**

Pfizer Italia Srl  
Tel: +39 06 33 18 21

**CY**

Pharmaceutical Trading Co Ltd  
Τηλ: 24656165

**LV**

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

**NL**

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

**NO**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**AT**

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

**PL**

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

**PT**

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

**RO**

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

**SI**

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

**SK**

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

**FI**

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

**SE**

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

**UK**

Hospira UK Limited  
Tel: + 44 (0) 1628 515500

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**  
Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο  
του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

---

**Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε γιατρούς ή επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης:**

### **Τρόπος παρασκευής και χορήγησης του Zoledronic Acid / Hospira**

- Το Zoledronic Acid Hospira 4mg/100ml διάλυμα για έγχυση περιέχει 4 mg zoledronic acid σε 100 ml διαλύματος έγχυσης για άμεση χρήση σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.
- Για εφάπαξ χρήση μόνο. Τυχόν αχρησιμοποίητο διάλυμα πρέπει να απορρίπτεται. Μόνο διαυγές διάλυμα, ελεύθερο από σωματίδια και δυσχρωματισμό πρέπει να χρησιμοποιείται. Κατά την προετοιμασία της έγχυσης θα πρέπει να ακολουθούνται άσηπτες τεχνικές.
- Από μικροβιολογική άποψη, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται άμεσα. Αν δεν χρησιμοποιηθεί άμεσα, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση είναι στην ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν πρέπει να ξεπερνούν τις 24 ώρες σε θερμοκρασία 2°C – 8°C. Το διάλυμα που έχει ψυχθεί θα πρέπει να έρθει σε θερμοκρασία περιβάλλοντος πριν τη χορήγηση.
- Το διάλυμα που περιέχει zoledronic acid δεν πρέπει να αραιώνεται περαιτέρω ή να αναμιγνύεται με άλλα διαλύματα για έγχυση. Χορηγείται σε μία 15 λεπτή έγχυση σε μία ξεχωριστή γραμμή έγχυσης. Η κατάσταση ενυδάτωσης των ασθενών πρέπει να αξιολογείται πριν και μετά τη χορήγηση του Zoledronic Acid Hospira προς επιβεβαίωση επαρκούς ενυδάτωσης.
- Το Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100ml διάλυμα για έγχυση μπορεί να χρησιμοποιηθεί άμεσα χωρίς επιπλέον προετοιμασία σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, θα πρέπει να παρασκευάζονται μειωμένες δόσεις σύμφωνα με τις παρακάτω οδηγίες

Για την παρασκευή μειωμένων δόσεων σε ασθενείς με αρχική τιμή κάθαρσης κρεατινίνης  $CL_{Cr} \leq 60$  ml/min, αναφερθείτε στον Πίνακα 1 παρακάτω. Αφαιρέστε τον ενδεικνυόμενο όγκο διαλύματος Zoledronic Acid Hospira από το σάκο πριν από τη χορήγηση.

**Πίνακας 1:** Παρασκευή μειωμένων δόσεων Zoledronic Acid Hospira 4mg/100ml διάλυμα για έγχυση

<b>Τιμή αναφοράς κάθαρσης κρεατινίνης (ml/min)</b>	<b>Αφαιρέστε την ακόλουθη ποσότητα Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100ml διαλύματος για έγχυση (ml)</b>	<b>Προσαρμοσμένη δόση (mg zoledronic acid)*</b>
50-60	12,0	3,5
40-49	18,0	3,3
30-39	25,0	3,0

\* Οι δόσεις έχουν υπολογιστεί υποθέτοντας ότι ο στόχος της AUC είναι 0,66 (mg•hr/l) ( $CL_{Cr}=75$  ml/min). Οι μειωμένες δόσεις σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία αναμένεται να επιτύχουν την ίδια AUC όπως αυτή που παρατηρείται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 75 ml/min.

- Δοκιμές με διάφορους τύπους γραμμών έγχυσης από πολυβινυλοχλωρίδιο, πολυαιθυλένιο και πολυπροπυλένιο δεν έδειξαν ασυμβατότητα με το zoledronic acid.
- Λόγω ελλειπών στοιχείων συμβατότητας του zoledronic acid με άλλες ενδοφλεβίως χορηγούμενες ουσίες, το Zoledronic Acid Hospira δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα /ουσίες και πρέπει πάντα να χορηγείται μέσω χωριστής γραμμής έγχυσης.

### **Πώς να φυλάσσεται το Zoledronic Acid Hospira**

- Να φυλάσσετε το Zoledronic Acid Hospira σε μέρη που δεν το φθάνουν και δεν το βλέπουν τα παιδιά.

- Να μην χρησιμοποιείτε το Zoledronic Acid Hospira μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη συσκευασία.
- Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το σάκο.



## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για το χρήστη

### Zoledronic Acid Hospira 5 mg/100 ml διάλυμα για έγχυση Zoledronic acid

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### **Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το Zoledronic Acid Hospira και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού σας χορηγηθεί το Zoledronic Acid Hospira
3. Πώς χορηγείται το Zoledronic Acid Hospira
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Zoledronic Acid Hospira
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### **1. Τι είναι το Zoledronic Acid Hospira και ποια είναι η χρήση του**

Το Zoledronic Acid Hospira περιέχει τη δραστική ουσία zoledronic acid. Ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται διφωσφονικά και χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της οστικής νόσου του Paget σε ενήλικες.

Είναι φυσιολογικό να απομακρύνεται το παλαιό οστό και να αντικαθίσταται από νέο οστικό υλικό. Η διαδικασία αυτή ονομάζεται αναδόμηση. Στη νόσο του Paget, η αναδόμηση του οστού είναι πολύ γρήγορη και το νέο οστό σχηματίζεται με άτακτο τρόπο, γεγονός που το καθιστά πιο αδύναμο από το φυσιολογικό. Αν η νόσος αφεθεί χωρίς θεραπεία, τα οστά μπορεί να παραμορφωθούν, να γίνουν επώδυνα και να σπάσουν. Το Zoledronic Acid Hospira δρα επαναφέροντας τη διαδικασία επαναδόμησης σε φυσιολογική κατάσταση, εξασφαλίζοντας το σχηματισμό φυσιολογικού οστού αποκαθιστώντας με αυτό τον τρόπο την αντοχή του οστού.

#### **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού σας χορηγηθεί το Zoledronic Acid Hospira**

Ακολουθήστε προσεκτικά όλες τις οδηγίες που σας έδωσε ο γιατρός, ο φαρμακοποιός ή ο νοσοκόμος σας πριν σας χορηγηθεί Zoledronic Acid Hospira.

#### **Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί το Zoledronic Acid Hospira:**

- σε περίπτωση αλλεργίας στο zoledronic acid, σε άλλα διφωσφονικά ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- εάν έχετε υπασβεστιαμία (αυτό σημαίνει ότι τα επίπεδα ασβεστίου στο αίμα σας είναι πολύ χαμηλά).
- εάν έχετε σοβαρά νεφρικά προβλήματα.
- εάν είστε έγκυος.
- εάν θηλάζετε.

#### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν σας χορηγηθεί Zoledronic Acid Hospira:

- εάν υποβάλλεστε σε θεραπεία με οποιοδήποτε φάρμακο περιέχει zoledronic acid, που αποτελεί επίσης τη δραστική ουσία του Zoledronic Acid Hospira (το zoledronic acid χορηγείται σε

ενήλικους ασθενείς με ορισμένους τύπους καρκίνου για την πρόληψη των οστικών επιπλοκών ή τη μείωση της ποσότητας του ασβεστίου).

- εάν έχετε ή είχατε στο παρελθόν κάποιο νεφρικό πρόβλημα
- εάν δεν μπορείτε να λάβετε καθημερινά συμπληρώματα ασβεστίου
- εάν έχετε αφαιρέσει χειρουργικά ορισμένους ή όλους τους παραθυροειδείς αδένες στο λαιμό σας.
- εάν έχουν αφαιρεθεί τμήματα του εντέρου σας.

Μία ανεπιθύμητη ενέργεια που ονομάζεται οστεονέκρωση της γνάθου (καταστροφή του οστού στη γνάθο) έχει αναφερθεί μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά σε ασθενείς που λάμβαναν zoledronic acid για οστεοπόρωση. Η οστεονέκρωση της γνάθου μπορεί επίσης να εμφανιστεί μετά τον τερματισμό της θεραπείας.

Είναι σημαντικό να γίνεται προσπάθεια πρόληψης της ανάπτυξης οστεονέκρωσης της γνάθου διότι είναι μια επώδυνη κατάσταση η οποία μπορεί να είναι δύσκολη στη θεραπεία της. Προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος ανάπτυξης οστεονέκρωσης της γνάθου, υπάρχουν κάποιες προφυλάξεις που πρέπει να παίρνετε.

Πριν αρχίσετε τη θεραπεία με Zoledronic Acid Hospira, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν

- έχετε οποιοδήποτε πρόβλημα στο στόμα ή τα δόντια σας όπως κακή υγεία των δοντιών, πάθηση των ούλων ή προγραμματισμένη εξαγωγή δοντιού,
- δεν φροντίζετε τα δόντια σας τακτικά ή δεν έχετε κάνει οδοντιατρικό έλεγχο για μεγάλο χρονικό διάστημα,
- είστε καπνιστής (επειδή αυτό μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο οδοντιατρικών προβλημάτων),
- έχετε λάβει στο παρελθόν θεραπεία με κάποιο διφωσφονικό (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ή την πρόληψη διαταραχών των οστών)
- παίρνετε κάποια φάρμακα που ονομάζονται κορτικοστεροειδή (όπως πρεδνιζολόνη ή δεξαμεθαζόνη),
- έχετε καρκίνο.

Ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να κάνετε οδοντιατρική εξέταση πριν αρχίσετε τη θεραπεία με Zoledronic Acid Hospira.

Για όσο διάστημα λαμβάνετε θεραπεία με Zoledronic Acid Hospira, θα πρέπει να διατηρείτε καλή στοματική υγιεινή (η οποία περιλαμβάνει τακτικό πλύσιμο των δοντιών) και να κάνετε τους καθιερωμένους οδοντιατρικούς ελέγχους. Εάν φοράτε οδοντοστοιχίες θα πρέπει να διασφαλίσετε ότι εφαρμόζουν κανονικά. Εάν υποβάλλεσθε σε οδοντιατρική θεραπεία ή πρόκειται να κάνετε οδοντιατρική χειρουργική επέμβαση (π.χ. εξαγωγές δοντιών), ενημερώστε τον γιατρό σας για την οδοντιατρική θεραπεία σας και ενημερώστε τον οδοντίατρό σας ότι υποβάλλεσθε σε θεραπεία με Zoledronic Acid Hospira. Επικοινωνήστε με τον γιατρό και τον οδοντίατρό σας αμέσως σε περίπτωση που παρουσιάσετε οποιοδήποτε πρόβλημα στο στόμα ή τα δόντια σας όπως χαλαρό δόντι, πόνο ή πρήξιμο, ή μη επούλωση των ελκών ή έκκριση, διότι αυτά θα μπορούσαν να είναι σημεία οστεονέκρωσης της γνάθου.

### **Εξέταση παρακολούθησης**

Ο γιατρός σας πρέπει να κάνει μία εξέταση αίματος για να ελέγξει τη λειτουργία των νεφρών σας (επίπεδα κρεατινίνης) πριν από κάθε χορήγηση του Zoledronic Acid Hospira. Είναι σημαντικό να πίνετε τουλάχιστον 2 ποτήρια υγρού (όπως νερό), εντός λίγων ωρών πριν από τη χορήγηση του Zoledronic Acid Hospira, σύμφωνα με τις οδηγίες του επαγγελματία υγείας.

### **Παιδιά και έφηβοι**

Το Zoledronic Acid Hospira δε συνιστάται για κανένα άτομο ηλικίας κάτω των 18 ετών. Η χρήση του Zoledronic Acid Hospira σε παιδιά και εφήβους δεν έχει μελετηθεί.

### **Άλλα φάρμακα και Zoledronic Acid Hospira**

Ενημερώστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να γνωρίζει ο γιατρός σας όλα τα φάρμακα που παίρνετε, ιδιαίτερα εάν λαμβάνετε άλλα φάρμακα που είναι γνωστό ότι είναι επιβλαβή για τους νεφρούς σας (π.χ. αμινογλυκοσίδες) ή διουρητικά που μπορεί να προκαλέσουν αφυδάτωση.

### **Κύηση και θηλασμός**

Δεν θα πρέπει να σας χορηγηθεί Zoledronic Acid Hospira εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί.

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού, του φαρμακοποιού ή του νοσοκόμου σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανών**

Αν αισθάνεστε ζάλη ενόσω παίρνετε Zoledronic Acid Hospira μην οδηγείτε και μη χειρίζεστε μηχανήματα έως ότου αισθανθείτε καλύτερα.

### **Το Zoledronic Acid Hospira περιέχει νάτριο**

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά φιαλίδιο, δηλαδή είναι ουσιαστικά ελεύθερο νατρίου.

## **3. Πώς χορηγείται το Zoledronic Acid Hospira**

Ακολουθήστε προσεκτικά όλες τις οδηγίες που σας δίνονται από το γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

Η συνήθης δόση είναι 5 mg και σας χορηγείται ως εφάπαξ έγχυση σε μία φλέβα από το γιατρό ή το νοσοκόμο σας. Η έγχυση θα διαρκέσει το λιγότερο 15 λεπτά. Το Zoledronic Acid Hospira μπορεί να δρα για περισσότερο από ένα έτος και ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει εάν χρειάζεται να επαναλάβετε τη θεραπεία.

Ο γιατρός σας μπορεί να σας συμβουλέψει να πάρετε συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D (π.χ. δισκία) τουλάχιστον για τις πρώτες δέκα ημέρες μετά τη χορήγηση του Zoledronic Acid Hospira. Είναι σημαντικό να ακολουθήσετε προσεκτικά αυτές τις οδηγίες ώστε να μη μειωθούν πάρα πολύ τα επίπεδα του ασβεστίου στο αίμα σας κατά την περίοδο μετά την έγχυση. Ο γιατρός σας θα σας δώσει πληροφορίες σχετικά με τα συμπτώματα που σχετίζονται με την υπασβεστιαμία.

### **Το Zoledronic Acid Hospira με τροφές και ποτά**

Βεβαιωθείτε ότι πίνετε αρκετά υγρά (τουλάχιστον ένα ή δύο ποτήρια) πριν και μετά τη θεραπεία με Zoledronic Acid Hospira, σύμφωνα με τις υποδείξεις του γιατρού σας. Αυτό θα βοηθήσει ώστε να αποτραπεί η αφυδάτωση. Μπορείτε να τρώτε κανονικά την ημέρα που σας χορηγείται η θεραπεία με Zoledronic Acid Hospira. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό για ασθενείς που παίρνουν διουρητικά και για ηλικιωμένους ασθενείς.

### **Εάν παραλείψετε μια δόση του Zoledronic Acid Hospira**

Επικοινωνήστε με το γιατρό σας ή το νοσοκομείο όσο το δυνατόν πιο σύντομα για να προγραμματίσετε νέο ραντεβού.

### **Προτού διακόψετε τη θεραπεία με Zoledronic Acid Hospira**

Εάν σκέφτεστε να διακόψετε τη θεραπεία με το Zoledronic Acid Hospira, παρακαλείσθε να το συζητήσετε στο επόμενο ραντεβού με το γιατρό σας. Ο γιατρός σας θα σας συμβουλευτεί και θα αποφασίσει για πόσο διάστημα πρέπει να λάβετε θεραπεία με το Zoledronic Acid Hospira.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου ρωτήστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας.

#### **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ανεπιθύμητες ενέργειες που συνδέονται με την πρώτη έγχυση είναι πολύ συχνές (παρουσιάζονται σε περισσότερο από 30% των ασθενών) αλλά είναι λιγότερο συχνές μετά τις επόμενες εγχύσεις. Η πλειονότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών όπως πυρετός και ρίγη, πόνος στους μύς και στις αρθρώσεις και πονοκέφαλος, παρουσιάζονται κατά τις πρώτες τρεις ημέρες μετά τη χορήγηση του Zoledronic Acid Hospira. Τα συμπτώματα είναι συνήθως ελαφριάς ως μέτριας βαρύτητας και υποχωρούν μέσα σε τρεις ημέρες. Ο γιατρός σας μπορεί να σας συστήσει κάποιο ελαφρύ αναλγητικό όπως ιβουπροφαίνη ή παρακεταμόλη για να ελαττώσει αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Η πιθανότητα εμφάνισης αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών μειώνεται με τις επόμενες δόσεις του Zoledronic Acid Hospira.

#### **Κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες πιθανόν να είναι σοβαρές**

##### **Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)**

Ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός (κολπική μαρμαρυγή) έχει εμφανισθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν zoledronic acid για μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση. Δεν είναι ξεκάθαρο προς το παρόν εάν το zoledronic acid προκαλεί αυτό τον ακανόνιστο καρδιακό ρυθμό, όμως αν παρουσιάσετε τέτοια συμπτώματα μετά τη λήψη του Zoledronic Acid Hospira θα πρέπει να το αναφέρετε στον γιατρό σας.

##### **Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)**

Οίδημα, ερυθρότητα, πόνος και φαγούρα στα μάτια ή ευαισθησία των ματιών στο φως.

##### **Πολύ σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10.000 άτομα)**

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας εάν έχετε πόνο στο αυτί, εκκρίσεις από το αυτί ή/και λοίμωξη στο αυτί. Αυτά τα συμπτώματα μπορεί να αποτελούν ενδείξεις βλάβης στο οστό του αυτιού.

##### **Μη γνωστές (η συχνότητά τους δεν μπορεί να υπολογισθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)**

Πόνος στο στόμα και/ή τη γνάθο, οίδημα ή μη επουλωμένα έλκη στο στόμα ή τη γνάθο, έκκριση, μούδιασμα ή αίσθημα βάρους στην γνάθο ή χαλάρωση ενός δοντιού. Αυτά μπορεί να είναι σημάδια προσβολής της γνάθου (οστεονέκρωση). Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον οδοντίατρο σας σε περίπτωση που εμφανίσετε τέτοια συμπτώματα για όσο διάστημα λαμβάνετε θεραπεία με Zoledronic Acid Hospira ή μετά το τέλος της θεραπείας.

Νεφρικές διαταραχές (π.χ. μειωμένη παραγωγή ούρων) μπορεί να εμφανισθούν. Ο γιατρός σας πρέπει να κάνει μια εξέταση αίματος για να ελέγξει τη λειτουργία των νεφρών σας πριν από κάθε χορήγηση του Zoledronic Acid Hospira. Είναι σημαντικό να πίνετε τουλάχιστον 2 ποτήρια υγρού (όπως νερό), εντός λίγων ωρών πριν από τη χορήγηση του Zoledronic Acid Hospira, σύμφωνα με τις οδηγίες του επαγγελματία υγείας.

Εάν παρουσιάσετε οποιαδήποτε από τις παραπάνω ανεπιθύμητες ενέργειες, πρέπει να επικοινωνήσετε αμέσως με τον γιατρό σας.

#### **Το Zoledronic Acid Hospira μπορεί επίσης να προκαλέσει και άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες**

##### **Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)**

Πυρετός

##### **Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)**

Πονοκέφαλος, ζάλη, ναυτία, έμετος, διάρροια, πόνος στους μύες, στα οστά και/ή στις αρθρώσεις, πόνος στην πλάτη, στα χέρια ή στα πόδια, συμπτώματα σαν της γρίπης, (π.χ. κόπωση, ρίγη, πόνος στις αρθρώσεις και τους μύες), ρίγη, αίσθημα κόπωσης και έλλειψη ενδιαφέροντος, αδυναμία, πόνος, αδιαθεσία, οίδημα και/ή πόνος στο σημείο της έγχυσης.

Στους ασθενείς με νόσο του Paget έχουν αναφερθεί συμπτώματα εξαιτίας χαμηλών επιπέδων ασβεστίου στο αίμα, όπως μυϊκοί σπασμοί ή μούδιασμα ή αίσθημα μυρμηγκιάσματος ιδιαίτερα στην περιοχή γύρω από το στόμα.

#### **Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα )**

Γρίπη, λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού, μειωμένος αριθμός ερυθροκυττάρων, απώλεια της όρεξης, αϋπνία, υπνηλία που μπορεί να περιλαμβάνει ελαττωμένη εγρήγορση και επαγρύπνηση, αίσθημα μυρμηγκιάσματος ή μούδιασμα, υπερβολική κούραση, τρέμουλο, προσωρινή απώλεια συνείδησης, οφθαλμική λοίμωξη ή ερεθισμός ή φλεγμονή με πόνο και ερυθρότητα, αίσθημα περιστροφής, αυξημένη αρτηριακή πίεση, έξαψη, βήχας, δύσπνοια, στομαχική διαταραχή, πόνος στην κοιλιά, δυσκοιλιότητα, ξηρότητα στόματος, καούρα, δερματικό εξάνθημα, υπερβολική εφίδρωση, φαγούρα, ερυθρότητα του δέρματος, πόνος στον αυχένα, δυσκαμψία στους μυς, τα οστά και/ή τις αρθρώσεις, οίδημα των αρθρώσεων, μυϊκοί σπασμοί, πόνος στον ώμο, πόνος στους μυς του θώρακα και στις πλευρές, φλεγμονή των αρθρώσεων, μυϊκή αδυναμία, μη φυσιολογικές δοκιμασίες νεφρικής λειτουργίας, μη φυσιολογική συχνουρία, οίδημα των χεριών, των αστραγάλων ή των ποδιών, δίψα, πονόδοντος, διαταραχές της γεύσης.

#### **Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα)**

Μη σύνηθες κάταγμα του μηριαίου οστού, ιδιαίτερα σε ασθενείς σε μακροχρόνια θεραπεία για οστεοπόρωση, μπορεί να εμφανισθεί σπάνια. Επικοινωνήστε με το γιατρό σας εάν νιώσετε πόνο, αδυναμία ή ενόχληση στον μηρό, στο ισχίο ή στη βουβωνική χώρα, καθώς αυτό μπορεί να αποτελεί πρόωμη ένδειξη ενός πιθανού κατάγματος του μηριαίου οστού. Χαμηλά επίπεδα φωσφορικών στο αίμα.

#### **Μη γνωστές (η συχνότητά τους δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)**

Σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις που περιλαμβάνουν ζάλη και δυσκολία στην αναπνοή, οίδημα κυρίως στο πρόσωπο και το λαιμό, ελαττωμένη αρτηριακή πίεση, αφυδάτωση δευτεροπαθής λόγω συμπτωμάτων που ακολουθούν τη χορήγηση όπως πυρετός, έμετος και διάρροια.

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, το φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών, μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσεται το Zoledronic Acid Hospira**

Ο γιατρός, ο φαρμακοποιός ή ο νοσοκόμος σας γνωρίζει πώς πρέπει να φυλάσσεται σωστά το Zoledronic Acid Hospira.

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο χάρτινο κουτί.
- Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για αυτό το προϊόν.

## **6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Zoledronic Acid Hospira 5 mg/100 ml διάλυμα για έγχυση**

- Η δραστική ουσία είναι το zoledronic acid. Κάθε σάκος με 100 ml διαλύματος περιέχει 5 mg zoledronic acid anhydrous (ως monohydrate).

Ένα ml διαλύματος περιέχει 0,05 mg zoledronic acid (ως monohydrate)

- Τα άλλα συστατικά είναι μαννιτόλη, κιτρικό νάτριο και ενέσιμο ύδωρ.

### **Εμφάνιση του Zoledronic Acid Hospira και περιεχόμενο της συσκευασίας**

Το Zoledronic Acid Hospira είναι ένα διαυγές και άχρωμο διάλυμα. Διατίθεται σε πλαστικούς σάκους των 100 ml ως διάλυμα για έγχυση έτοιμο προς χρήση. Κάθε συσκευασία περιέχει ένα σάκο.

### **Κάτοχος αδείας κυκλοφορίας και παραγωγός**

#### **Κάτοχος αδείας κυκλοφορίας**

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

#### **Παραγωγός**

Pfizer Service Company BVBA  
Hoge Wei 10  
1930 Zaventem  
Βέλγιο

#### **Παραγωγός**

Hospira UK Limited  
Horizon  
Honey Lane  
Hurley  
Maidenhead  
SL6 6RJ  
Ηνωμένο Βασίλειο

#### **Παραγωγός**

Hospira Enterprises B.V.  
Randstad 22-11  
1316 BN Almere  
Κάτω Χώρες

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

#### **BE**

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

#### **LT**

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

#### **BG**

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

#### **LU**

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

#### **CZ**

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

#### **HU**

Pfizer Kft.  
Tel: + 36 1 488 37 00

#### **DK**

Pfizer ApS  
Tlf: + 45 44 20 11 00

#### **MT**

Pfizer HELLAS S.A.  
Tel.: +30 210 6785 800

**DE**

Pfizer Pharma PFE GmbH  
Tel: + 49 (0)800 8535555

**EE**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**EL**

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

**ES**

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

**FR**

Pfizer PFE France  
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

**HR**

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

**IE**

Hospira Ireland Sales Limited  
Tel: 1800 633 363 (toll free)  
+44 (0) 1304 616161

**IS**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**IT**

Pfizer Italia Srl  
Tel: +39 06 33 18 21

**CY**

Pharmaceutical Trading Co Ltd  
Τηλ: 24656165

**LV**

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

**NL**

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

**NO**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**AT**

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

**PL**

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

**PT**

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

**RO**

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

**SI**

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

**SK**

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

**FI**

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

**SE**

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

**UK**

Hospira UK Limited  
Tel: + 44 (0) 1628 515500

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις  
Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του  
Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

**Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε γιατρούς ή επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης.**

### **Τρόπος παρασκευής και χορήγησης του Zoledronic Acid Hospira**

- Το Zoledronic Acid Hospira είναι έτοιμο προς χρήση.

Για εφάπαξ χρήση μόνο. Τυχόν αχρησιμοποίητο διάλυμα πρέπει να απορρίπτεται. Μόνο διαυγές διάλυμα, ελεύθερο από σωματίδια και δυσχρωματισμό πρέπει να χρησιμοποιείται. Το Zoledronic Acid Hospira δεν πρέπει να αναμιγνύεται ή να χορηγείται ενδοφλέβια με οποιαδήποτε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και θα πρέπει να χορηγείται μέσω μίας χωριστής γραμμής έγχυσης με σταθερό ρυθμό έγχυσης. Ο χρόνος έγχυσης δε θα πρέπει να είναι μικρότερος από 15 λεπτά. Το Zoledronic Acid Hospira δε θα πρέπει να έρχεται σε επαφή με οποιαδήποτε διαλύματα περιέχουν ασβέστιο. Εάν φυλάσσεται στο ψυγείο, αφήστε το διάλυμα που έχει ψυχθεί να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου πριν από τη χορήγηση. Κατά την προετοιμασία της έγχυσης θα πρέπει να ακολουθούνται άσηπτες τεχνικές. Η έγχυση θα πρέπει να γίνεται σύμφωνα με την καθιερωμένη ιατρική πρακτική.

### **Πώς να φυλάσσεται το Zoledronic Acid Hospira**

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το φθάνουν και δεν το βλέπουν τα παιδιά.
- Να μην χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο χάρτινο κουτί και το σάκο.
- Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για τον κλειστό σάκο.
- Μετά το άνοιγμα του σάκου, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως, προκειμένου να αποφευχθεί η μικροβιακή μόλυνση. Αν δε χρησιμοποιηθεί άμεσα, οι χρόνοι και οι συνθήκες φύλαξης προς χρήση πριν από τη χρήση είναι στην ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν πρέπει να ξεπερνούν τις 24 ώρες σε θερμοκρασία 2°C έως 8°C. Αφήστε το διάλυμα που έχει ψυχθεί να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου πριν από τη χορήγηση.