

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

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zoledronic acid medac 4 mg/100 ml διάλυμα για έγχυση

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Μία φιάλη με 100 ml διαλύματος περιέχει 4 mg zoledronic acid (ως μονοϋδρικό).

Ένα 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, άχρωμο διάλυμα.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

- Πρόληψη των σχετιζόμενων με το σκελετό συμβαμάτων (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 ενηλίκων ασθενών με υπερασβεστιαμία προκαλούμενη από όγκο (ΤΠΗ).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Zoledronic acid medac πρέπει να συνταγογραφείται και να χορηγείται στους ασθενείς μόνο από επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης με εμπειρία στη χορήγηση ενδοφλέβιων διφωσφονικών. Το φύλλο οδηγιών χρήσης και η κάρτα υπενθύμισης για τον ασθενή θα πρέπει να παρέχονται σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με Zoledronic acid medac.

#### Δοσολογία

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

*Ενήλικες και ηλικιωμένοι*

Η συνιστώμενη δόση στην πρόληψη των σχετιζόμενων με το σκελετό συμβαμάτων 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 δόση 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 ανεπάρκεια

#### *ΤΠΗ:*

Η θεραπεία με zoledronic acid σε ασθενείς με ΤΠΗ οι οποίοι είχαν επίσης σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια 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 σχετιζόμενων με το σκελετό συμβαμάτων 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 (CLCr). Η κάθαρση κρεατινίνης (CLCr) υπολογίζεται από την κρεατινίνη του ορού χρησιμοποιώντας την εξίσωση Cockcroft-Gault. Το zoledronic acid δεν συνιστάται στους ασθενείς που παρουσιάζουν σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια η οποία καθορίζεται γι' αυτόν τον πληθυσμό ως CLCr  $< 30$  ml/min πριν την έναρξη της θεραπείας. Σε κλινικές δοκιμές, οι ασθενείς με κρεατινίνη ορού  $> 265$   $\mu\text{mol/l}$  ή  $> 3,0$  mg/dl εξαιρέθηκαν.

Για ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (ορίζεται ως CLCr  $> 60$  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 ανεπάρκεια η οποία καθορίζεται για τον πληθυσμό αυτόν ως CLCr  $30 - 60$  ml/min, πριν την έναρξη της θεραπείας, συνιστάται η ακόλουθη δόση του zoledronic acid (βλ. επίσης παράγραφο 4.4):

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

\*Οι δόσεις έχουν υπολογισθεί με την υπόθεση ότι ο στόχος AUC είναι  $0,66$  (mg•hr/l) (CLCr= $75$  ml/min). Οι μειωμένες δόσεις για ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια 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 μην χορηγείται εάν η νεφρική λειτουργία επιδεινωθεί. Σε κλινικές δοκιμές, η 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 ( $> 1,4$  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 με εκείνη πριν τη διακοπή της αγωγής.

### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του zoledronic acid σε παιδιά ηλικίας  $1$  έτους έως  $17$  ετών δεν έχουν ακόμα 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 medac 4 mg/100 ml διάλυμα για έγχυση 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 διαλύεται περαιτέρω.

Σε ασθενείς με ήπια ως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, συνιστώνται μειωμένες δόσεις Zoledronic acid medac 4 mg/100 ml διάλυμα για έγχυση (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, ανατρέξτε στον Πίνακα 1 παρακάτω. Αφαιρέστε τον ενδεικνυόμενο όγκο διαλύματος Zoledronic acid medac 4 mg/100 ml από τη φιάλη και αντικαταστήστε με ισοδύναμο όγκο στείρου ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), ή ενέσιμου διαλύματος 5% γλυκόζης.

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

Τιμή αναφοράς κάθαρσης κρεατινίνης (ml/min)	Αφαιρέστε την ακόλουθη ποσότητα διαλύματος για έγχυση Zoledronic acid medac (ml)	Αντικαταστήστε με τον ακόλουθο όγκο στείρου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ή ενέσιμου διαλύματος γλυκόζης 5% (ml)	Προσαρμοσμένη δόση (mg zoledronic acid σε 100 ml)
50-60	12,0	12,0	3,5
40-49	18,0	18,0	3,3
30-39	25,0	25,0	3,0

Το Zoledronic acid medac 4 mg/100 ml διάλυμα για έγχυση δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα διαλύματα για έγχυση 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.

### **4.3 Αντενδείξεις**

- Υπερευαισθησία 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 υπερυδάτωση 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 υπομαγνησιαίμια μπορεί να απαιτηθεί μικρής διάρκειας συμπληρωματική αγωγή. Ασθενείς με υπερασβεστιαμία που δεν υπόκεινται σε θεραπεία έχουν γενικώς νεφρική ανεπάρκεια κάποιου βαθμού, για αυτό το λόγο ο έλεγχος της νεφρικής τους λειτουργίας θα πρέπει να προβλεφθεί.

Άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν zoledronic acid ως δραστική ουσία διατίθενται για ενδείξεις οστεοπόρωσης και για τη θεραπεία της νόσου του Paget των οστών. Ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Zoledronic acid medac δεν θα πρέπει να λαμβάνουν παράλληλα θεραπεία με τέτοια φαρμακευτικά προϊόντα ή οποιοδήποτε άλλο διφωσφονικό, καθώς οι συνδυασμένες επιδράσεις αυτών των παραγόντων είναι άγνωστες.

#### Νεφρική ανεπάρκεια

Ασθενείς με ΤΠΗ και ένδειξη επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας θα πρέπει καταλλήλως να αξιολογηθούν 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 την πρόληψη των σχετιζόμενων με το σκελετό συμβαμάτων θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι για την έναρξη του θεραπευτικού αποτελέσματος απαιτούνται 2 – 3 μήνες.

Το zoledronic acid έχει σχετισθεί 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 4 mg και άλλων διφωσφονικών καθώς επίσης και η χρήση άλλων νεφροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων. Παρ' όλο που ο κίνδυνος μειώνεται με δόση 4 mg 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 σχετιζόμενων με το σκελετό συμβαμάτων.

Τα επίπεδα κρεατινίνης του ορού 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 θεραπείας, το zoledronic acid θα πρέπει να μην χορηγείται. Το zoledronic acid πρέπει να χορηγηθεί ξανά μόνον όταν τα επίπεδα κρεατινίνης του ορού επανέλθουν σε εύρος 10 % της βασικής τιμής αναφοράς. Οι θεραπείες με Zoledronic acid medac θα πρέπει να συνεχίζονται 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 μόνον αριθμού φαρμακοκινητικών δεδομένων σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια στην τιμή αναφοράς (κάθαρση κρεατινίνης  $< 30 \text{ ml/min}$ ), η χρήση του zoledronic acid δε συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια.

#### Ηπατική ανεπάρκεια

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

#### Οστεονέκρωση

##### Οστεονέκρωση της γνάθου

Έχει αναφερθεί οστεονέκρωση της γνάθου (ONJ) όχι συχνά σε κλινικές δοκιμές και σε περιβάλλοντα μετά την κυκλοφορία σε ασθενείς που ελάμβαναν zoledronic acid. Η εμπειρία μετά την κυκλοφορία και η βιβλιογραφία δείχνουν μεγαλύτερη συχνότητα αναφορών ONJ με βάση τον τύπο του όγκου (προχωρημένος καρκίνος του μαστού, πολλαπλό μυέλωμα). Μία μελέτη έδειξε ότι η συχνότητα ONJ ήταν υψηλότερη σε ασθενείς με μυέλωμα σε σύγκριση με άλλους καρκίνους (βλ. παράγραφο 5.1).

Η έναρξη της θεραπείας ή ενός νέου κύκλου θεραπείας θα πρέπει να καθυστερήσει σε ασθενείς με

βλάβες μαλακών ιστών στο στόμα που δεν έχουν επουλωθεί, εξαιρουμένων των ιατρικών καταστάσεων έκτακτης ανάγκης.

Συνιστώνται οδοντιατρικός έλεγχος με κατάλληλη προληπτική οδοντιατρική παρέμβαση και ατομική αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου, πριν τη θεραπεία με διφωσφονικά σε ασθενείς με συνυπάρχοντες παράγοντες κινδύνου.

Οι παρακάτω παράγοντες κινδύνου θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη όταν αξιολογείται ο κίνδυνος ενός ασθενή για την ανάπτυξη οστεονέκρωσης της γνάθου.

- Η ισχύς του διφωσφονικού (υψηλότερος κίνδυνος για δραστικές ουσίες υψηλότερης δραστικότητας), η οδός χορήγησης (υψηλότερος κίνδυνος για την παρεντερική χορήγηση) και η αθροιστική δόση του διφωσφονικού.
- Καρκίνος, συνοδές νοσηρές καταστάσεις (π.χ. αναιμία, διαταραχές στην πήξη του αίματος, λοιμώξεις), κάπνισμα.
- Συνοδές θεραπείες: χημειοθεραπεία, αναστολείς αγγειογένεσης (βλ. παράγραφο 4.5), ακτινοθεραπεία στην κεφαλή και τον τράχηλο, κορτικοστεροειδή.
- Ιστορικό οδοντικής νόσου, κακή στοματική υγιεινή, περιοδοντική νόσος, επεμβατικές οδοντιατρικές διαδικασίες (π.χ. εξαγωγές οδόντων) και οδοντοστοιχίες με κακή εφαρμογή.

Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να ενθαρρύνονται να διατηρούν καλή στοματική υγιεινή, να υποβάλλονται σε τακτικό οδοντιατρικό έλεγχο και να αναφέρουν αμέσως οποιαδήποτε συμπτώματα από το στόμα, όπως κινητικότητα δοντιών, άλγος ή οίδημα, εξελκώσεις που δεν επουλώνονται ή έκκριμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Zoledronic acid medac. Κατά τη θεραπεία, επεμβατικές οδοντιατρικές διαδικασίες θα πρέπει να πραγματοποιούνται μόνο μετά από προσεκτική εξέταση και να αποφεύγονται σε κοντινό χρονικό διάστημα με τη χορήγηση του 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 εάν η διακοπή της θεραπείας με διφωσφονικά μειώνει τον κίνδυνο οστεονέκρωσης της γνάθου.

Το σχέδιο διαχείρισης των ασθενών που εμφανίζουν οστεονέκρωση της γνάθου θα πρέπει να καθοριστεί σε στενή συνεργασία μεταξύ του θεράποντος γιατρού και ενός οδοντίατρου ή χειρουργού οδοντίατρου με εμπειρία σε οστεονέκρωση της γνάθου.

Θα πρέπει να εξετάζεται η προσωρινή διακοπή της θεραπείας με zoledronic acid έως ότου η κατάσταση υποχωρήσει και μετριαστούν οι συνεισφέροντες παράγοντες κινδύνου, όπου είναι δυνατόν.

#### 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 medac.

#### Μυοσκελετικός πόνος

Σύμφωνα με την εμπειρία που αποκτήθηκε μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά, συμπεριλαμβανομένου του zoledronic acid, σοβαρός πόνος των οστών, των αρθρώσεων και/ή των μυών που περιστασιακά καθιστά τους ασθενείς ανίκανους. Ωστόσο, τέτοιες αναφορές 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 τη 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. Πτώχή 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 κινδύνου/οφέλους.

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

#### Υπασβαιστιαμία

Έχει αναφερθεί υπασβαιστιαμία σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με zoledronic acid. Καρδιακή αρρυθμία και νευρολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες (στις οποίες περιλαμβάνονται σπασμοί, υπαισθησία και τετανία) έχουν αναφερθεί δευτεροπαθείς σε περιπτώσεις σοβαρής υπασβεστιαμίας. Περιστατικά σοβαρής υπασβεστιαμίας για την αντιμετώπιση των οποίων απαιτήθηκε εισαγωγή σε νοσοκομείο έχουν αναφερθεί. Σε μερικές περιπτώσεις η υπαβαιστιαμία 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 υπασβαιστιαμία, καθώς μπορεί να έχουν συνεργική δράση με αποτέλεσμα σοβαρή υπασβεστιαμία (βλ. παράγραφο 4.5). Το ασβέστιο του ορού πρέπει να μετράται και η υπασβαιστιαμία πρέπει να διορθώνεται πριν από την έναρξη της θεραπείας με zoledronic acid. Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν επαρκή συμπληρώματα με ασβέστιο και βιταμίνη D.

#### Νάτριο

Το Zoledronic acid medac περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

### **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 κοινούς αντικαρκινικούς παράγοντες, διουρητικά, αντιβιοτικά και αναλγητικά. Παρόλο που δεν έχουν διεξαχθεί κανονικές κλινικές μελέτες αλληλεπιδράσεων, το zoledronic acid δείχνει ότι δεν δεσμεύεται σημαντικά με τις πρωτεΐνες του πλάσματος και δεν αναστέλλει τα ένζυμα 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 ασβεστίου για μεγαλύτερα χρονικά διαστήματα από αυτά που απαιτούνται (βλ. παράγραφο 4.4).

Απαιτείται προσοχή όταν το zoledronic acid χρησιμοποιείται με άλλα πιθανώς νεφροτοξικά φάρμακα προϊόντα. Πρέπει να δοθεί προσοχή στην πιθανότητα πρόκλησης υπομαγνησιαμίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

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

Συνιστάται προσοχή όταν το zoledronic acid χορηγείται με αντιαγγειογενετικά 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**

##### Κύηση

Δεν διατίθενται επαρκή στοιχεία από τη χρήση του zoledronic acid στις 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 ανθρώπινο γάλα. Το zoledronic acid αντενδείκνυται σε θηλάζουσες μητέρες (βλ. παράγραφο 4.3).

##### Γονιμότητα

Το zoledronic acid έχει αξιολογηθεί σε επίμυες για πιθανές ανεπιθύμητες επιδράσεις στη γονιμότητα της γονικής και της F1 γενιάς. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα μεγιστοποιημένες φαρμακολογικές επιδράσεις που θεωρείται ότι σχετίζονται με την οφειλόμενη στην ένωση αναστολή του μεταβολισμού του σκελετικού ασβεστίου, με αποτέλεσμα την περιγεννητική υποασβεστιαμία, 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 ασφάλειας

Εντός τριών ημερών από τη χορήγηση του zoledronic acid έχει αναφερθεί μια αντίδραση οξείας φάσεως με συμπτώματα που περιλαμβάνουν πόνο στα οστά, 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, υποασβεστιαμία, κολπική 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, που παρατίθενται 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:



## Πίνακας 2

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατατάσσονται υπό τίτλους συχνότητας, όπου πρώτα είναι οι πιο συχνές, ακολουθώντας το παρακάτω σχήμα: 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>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:	Ανησυχία, διαταραχές 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 (δευτεροπαθείς προς την υπασβαστιαιμία)
<b>Οφθαλμικές διαταραχές</b>	
Συχνές:	Επιπεφυκίτιδα
Όχι συχνές:	Θόλωση της όρασης, σκληρίτιδα και φλεγμονή του οφθαλμικού κόγχου
Σπάνιες:	Ραγοειδίτις
Πολύ σπάνιες:	Επισκληρίτις
<b>Καρδιακές διαταραχές</b>	
Όχι συχνές:	Υπέρταση, υπόταση, κολπική μαρμαρυγή, υπόταση που οδηγεί σε συγκοπή ή κυκλοφορική κατέρρευση
Σπάνιες:	Βραδυκαρδία, καρδιακή αρρυθμία (δευτεροπαθείς προς την υπασβαστιαιμία)
<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</b>	
Όχι συχνές:	Δύσπνοια, βήχας, βρογχόσπασμος
Σπάνιες:	Διάμεση πνευμονοπάθεια
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</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 ερυθματώδους και κηλιδώδους), αυξημένη εφίδρωση
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>	
Συχνές:	Πόνος στα οστά, μυαλγία, αρθραλγία, γενικευμένος πόνος
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 βλάβη
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, κακουχίας και εξάψεων)
Όχι συχνές:	Αδυναμία, περιφερικό οίδημα, αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης (περιλαμβανομένου πόνου, ερεθισμού, οιδήματος, σκληρίας), πόνος στο στήθος, 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, υποασβεστιαμία
Όχι συχνές:	Υπομαγνησισαιμία, υποκαλιαιμία
Σπάνιες:	Υπερκαλιαιμία, υπερνατρίαμία

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

##### Διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας

Το zoledronic acid έχει συσχετισθεί με αναφορές νεφρικής δυσλειτουργίας. Σε μια 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 ήταν όπως παρακάτω: πολλαπλό μυέλωμα (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 ταυτόχρονη χρήση νεφροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων ή χρήση συντομότερου χρόνου έγχυσης από τον γενικά συνιστώμενο. Νεφρική επιδείνωση, εξέλιξη σε νεφρική ανεπάρκεια και αιμοκάθαρση έχουν 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 φαρμακευτικά προϊόντα που παρεμποδίζουν την οστική επαναρρόφηση όπως το Zoledronic acid medac (βλ. παράγραφο 4.4). Πολλοί από αυτούς τους ασθενείς υποβάλλονταν επίσης σε χημειοθεραπεία και λάμβαναν θεραπεία με κορτικοστεροειδή και παρουσίασαν σημεία τοπικών λοιμώξεων συμπεριλαμβανομένης της οστεομυελίτιδας. Η πλειονότητα των αναφορών αυτών αφορά σε καρκινοπαθείς μετά από εξαγωγές δοντιών ή άλλες οδοντιατρικές παρεμβάσεις.

### Κολπική μαρμαρυγή

Σε μία ζετή, 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 ελάμβαναν zoledronic acid 5 mg και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Το ποσοστό σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών κολπικής μαρμαρυγής ήταν 1,3 % (51 από 3.862) και 0,6 % (22 από 3.852) σε ασθενείς που ελάμβαναν zoledronic acid 5 mg και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Η ανισορροπία που παρατηρήθηκε σε αυτή τη δοκιμή δεν έχει παρατηρηθεί σε άλλες δοκιμές με zoledronic acid, περιλαμβανομένων και εκείνων 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 δοκιμή είναι άγνωστος.

### Αντίδραση οξείας φάσης

Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια συνίσταται από μια ομάδα συμπτωμάτων που περιλαμβάνουν πυρετό, μυαλγία, κεφαλαλγία, πόνο στα άκρα, ναυτία, εμετό, 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 «που μοιάζουν με γρίπη» 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 την υπασθαισιαιμία

Η υπασθαισιαιμία 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 μια συσχέτιση μεταξύ της θεραπείας με zoledronic acid, του αναφερόμενου περιστατικού υπασθαισιαιμίας και της δευτερογενούς ανάπτυξης καρδιακής αρρυθμίας. Επιπλέον, υπάρχουν στοιχεία συσχέτισης μεταξύ της υπασθαισιαιμίας 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 υγείας 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 και 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 ανωμαλίες των ηλεκτρολυτών στον ορό (περιλαμβανομένου του ασβεστίου, του φωσφόρου και του μαγνησίου). Σε περίπτωση υποασβεστιαϊμίας, θα πρέπει να χορηγείται γλυκονικό ασβέστιο με έγχυση σύμφωνα με τις ενδείξεις της κλινικής πρακτικής.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα για τη θεραπεία οστικών νόσων, διφωσφονικά, κωδικός ATC: M05BA08

#### Μηχανισμός δράσης

Το zoledronic acid ανήκει στην κατηγορία διφωσφονικών ουσιών και δρα κατά κύριο λόγο στα οστά. Είναι ένας αναστολέας της οστεοκλαστικής 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 είναι ακόμη σαφής. Σε μακροχρόνιες μελέτες σε ζώα, το zoledronic acid αναστέλλει την επαναρρόφηση των οστών χωρίς να έχει ανεπιθύμητες επιδράσεις στο σχηματισμό, την επίστροψη μετάλλων ή τις κινητικές ιδιότητες των οστών.

Επιπρόσθετα του ότι είναι ένας ισχυρός αναστολέας της επαναρρόφησης των οστών, το zoledronic acid έχει επίσης πολλές αντιογκικές 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 αλλάζει το μικροπεριβάλλον του μυελού των οστών, κάνοντάς το να συντελεί λιγότερο στην κυτταρική ανάπτυξη του όγκου, αντι-αγγειογενετική δραστηριότητα και δραστηριότητα κατά του πόνου.
- *In vitro*: Αναστολή του οστεοβλαστικού πολλαπλασιασμού, άμεση κυτταροστατική και προ-αποπτωτική δραστηριότητα στα κύτταρα του όγκου, συνεργική κυτταροστατική δράση μαζί με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα κατά του καρκίνου, αντι-προσκολλητική/διηθητική δραστηριότητα.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

##### Αποτελέσματα κλινικής μελέτης για την πρόληψη των σχετιζόμενων με το σκελετό συμβαμάτων σε ασθενείς με κακοήθειες προχωρημένου σταδίου που εμπλέκουν τα οστά

Η πρώτη τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη συνέκρινε το zoledronic acid 4 mg με το εικονικό φάρμακο στην πρόληψη των σχετιζόμενων με το σκελετό συμβαμάτων (SREs) σε ασθενείς με καρκίνο προστάτη. Το zoledronic acid 4 mg μείωσε σημαντικά το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν ένα τουλάχιστον σχετιζόμενο με το σκελετό σύμβαμα (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 σχετιζόμενων με το σκελετό συμβαμάτων 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 εντυπωσιακά σε ασθενείς με βλαστικές αλλοιώσεις. Τα αποτελέσματα της αποτελεσματικότητας παρέχονται 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 σχετιζόμενων με το σκελετό συμβαμάτων στην ομάδα του zoledronic acid 4 mg σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Τα αποτελέσματα της αποτελεσματικότητας παρουσιάζονται στον Πίνακα 4.

**Πίνακας 3:** Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας (ασθενείς με καρκίνο προστάτη που ελάμβαναν ορμονική θεραπεία)

	<u>Οποιοδήποτε SRE (+ΤΙΗ)</u>		<u>Κατάγματα*</u>		<u>Ακτινοθεραπεία στα οστά</u>	
	Zoledronic acid 4 mg	Εικονικό φάρμακο	Zoledronic acid 4 mg	Εικονικό φάρμακο	Zoledronic acid 4 mg	Εικονικό φάρμακο
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 σκελετικών και μη-σκελετικών καταγμάτων

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

NR Δεν επετεύχθη

NA Δεν εφαρμόζεται

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

	<u>Οποιοδήποτε SRE (+ΤΙΗ)</u>		<u>Κατάγματα*</u>		<u>Ακτινοθεραπεία στα οστά</u>	
	Zoledronic acid 4 mg	Εικονικό φάρμακο	Zoledronic acid 4 mg	Εικονικό φάρμακο	Zoledronic acid 4 mg	Εικονικό φάρμακο
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 σκελετικών και μη-σκελετικών καταγμάτων

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

NR Δεν επετεύχθη

NA Δεν εφαρμόζεται

Σε μια τρίτη φάσης III, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή δοκιμή συγκρίθηκαν zoledronic acid 4 mg ή 90 mg παμιδρονάτης 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 τα 90 mg παμιδρονάτης στην πρόληψη των σχετιζομένων με το σκελετό συμβαμάτων (SREs). Η ανάλυση πολλαπλών συμβαμάτων αποκάλυψε μια στατιστικά 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 παρέχονται στον Πίνακα 5.

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

	<u>Οποιαδήποτε SRE (+ΤΙΗ)</u>		<u>Κατάγματα*</u>		<u>Ακτινοθεραπεία στα οστά</u>	
	Zoledronic acid 4 mg	Παμιδρονάτη 90 mg	Zoledronic acid 4 mg	Παμιδρονάτη 90 mg	Zoledronic acid 4 mg	Παμιδρονάτη 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 σκελετικών και μη-σκελετικών καταγμάτων

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

NR Δεν επετεύχθη

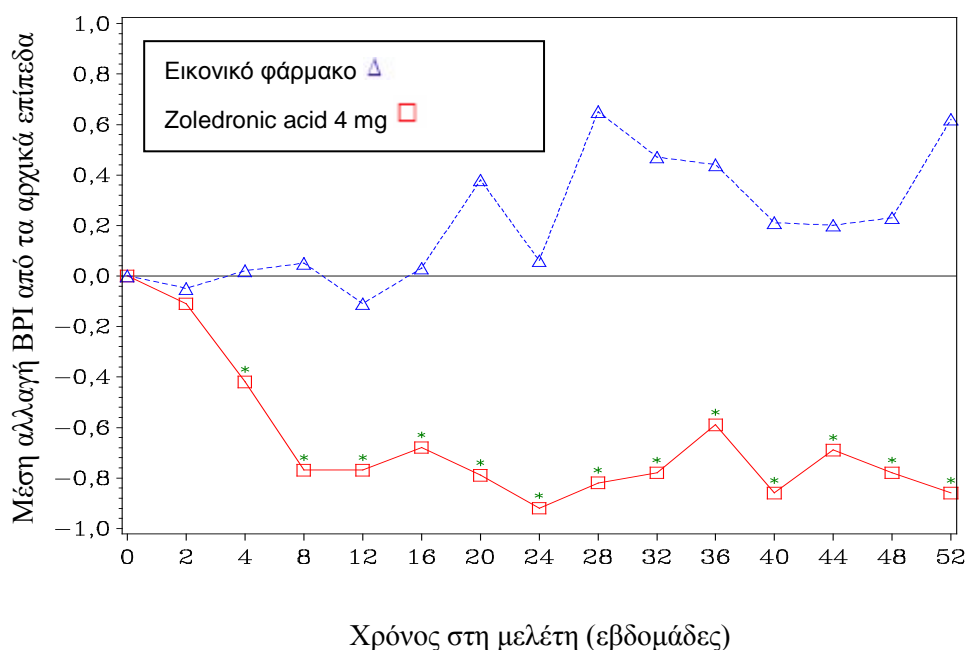
NA Δεν εφαρμόζεται

Το zoledronic acid 4 mg μελετήθηκε επίσης σε μια διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή σε 228 ασθενείς με τεκμηριωμένες οστικές μεταστάσεις από καρκίνο του μαστού, για να αξιολογηθεί η επίδραση των 4 mg zoledronic acid 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 ελάμβαναν 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 που έλαβε θεραπεία με zoledronic acid έναντι 49,6 % στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (p=0,003). Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη του πρώτου SRE δεν επετεύχθη 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 SREs κατά 41 % σε μια 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 Ειδών 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)



Μελέτη CZOL446EUS122/SWOG

Ο κύριος στόχος αυτής της μελέτης παρατήρησης ήταν να εκτιμηθεί η αθροιστική επίπτωση της οστεονέκρωσης της γνάθου (ONJ) σε 3 χρόνια σε ασθενείς με καρκίνο με οστικές μεταστάσεις οι οποίοι ελάμβαναν ζολεδρονικό οξύ. Η θεραπεία αναστολής των οστεοκλαστών, άλλη θεραπεία για τον καρκίνο, και η οδοντιατρική φροντίδα πραγματοποιήθηκαν όπως ενδείκνυται κλινικά, προκειμένου να αντιπροσωπεύουν καλύτερα την ακαδημαϊκή φροντίδα και την φροντίδα στην κοινότητα. Η οδοντιατρική εξέταση κατά την έναρξη συστήνονταν αλλά δεν ήταν υποχρεωτική.

Μεταξύ των 3.491 αξιολογήσιμων ασθενών, επιβεβαιώθηκαν 87 περιστατικά διάγνωσης ONJ. Η συνολική εκτιμώμενη σωρευτική επίπτωση επιβεβαιωμένης ONJ στα 3 χρόνια ήταν 2,8% (95% % CI: 2,3-3,5%). Τα ποσοστά ήταν 0,8%, 0,8% στο έτος 1 και 2,0% στο έτος 2. Τα ποσοστά 3 ετών επιβεβαιωμένης ONJ ήταν τα υψηλότερα σε ασθενείς με μυέλωμα (4,3%) και τα χαμηλότερα σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού 2,4%. Τα περιστατικά επιβεβαιωμένης ONJ ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα ( $p=0,03$ ) από τα συνδυασμένα περιστατικά σε άλλους καρκίνους.

#### Αποτελέσματα κλινικής δοκιμής στη θεραπεία της ΤΙΗ

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

Για να εκτιμηθούν οι δράσεις των 4 mg zoledronic acid 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 τα 8 mg zoledronic acid και την ημέρα 7 για τα 4 mg και 8 mg zoledronic acid. Τα ακόλουθα κλάσματα ανταπόκρισης παρατηρήθηκαν:



**Πίνακας 6:** Ποσοστό αυτών που ανταποκρίθηκαν πλήρως ανάλογα με την ημέρα στις συνδυασμένες ΤΠΗ 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 υποτροπή (επαναύξηση σε διορθωμένο με λευκοματίνη ασβέστιο ορού ήταν  $\geq 2,9$  mmol/l) ήταν 30 με 40 ημέρες για τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με zoledronic acid 4 mg, έναντι 17 ημερών στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 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 θεραπεία με 8 mg zoledronic acid. Το ποσοστό ανταπόκρισης σε αυτούς τους ασθενείς ήταν περίπου 52 %. Εφόσον αυτοί οι ασθενείς έλαβαν επαναληπτικά θεραπεία με τη δόση των 8 mg μόνο, δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία που να επιτρέπουν τη σύγκριση με τη δόση των 4 mg zoledronic acid.

Σε κλινικές δοκιμές που διεξήχθησαν σε ασθενείς με υπερασβεστιαμία προκαλούμενη από όγκο (ΤΠΗ), το συνολικό προφίλ ασφάλειας ανάμεσα στις τρεις ομάδες θεραπείας (zoledronic acid 4 mg και 8 mg και παμιδρονάτη 90 mg) ήταν παρόμοιο 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, ανοικτής επισήμανσης 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 εφάπαξ δόση 0,35 mg) κάθε 3 μήνες και ασθενείς ηλικίας 3 έως 17 ετών έλαβαν 0,05 mg/kg zoledronic acid (μέχρι μια μέγιστη εφάπαξ δόση 0,83 mg) κάθε 3 μήνες. Διεξήχθη μια 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 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 δοκιμής δεν ήταν επαρκής ώστε να τεκμηριωθεί η μη-κατώτερότητα 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 ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν σε περίπου 24 % (μηριαίου) και 14 % (κνήμης) των ασθενών με σοβαρή ατελή οστεογένεση που έλαβαν θεραπεία με zoledronic acid, έναντι 12 % και 5 % των ασθενών με σοβαρή ατελή οστεογένεση που έλαβαν θεραπεία με παμιδρονάτη, ανεξαρτήτως του τύπου της νόσου και της αιτιολογικής 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 είναι συχνά συμβάματα σε ασθενείς με σοβαρή ατελή οστεογένεση ως μέρος της εξέλιξης της νόσου.

Τα είδη των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατηρήθηκαν σε αυτό τον πληθυσμό ήταν παρόμοια με εκείνα που παρατηρήθηκαν στο παρελθόν σε ενήλικες με προχωρημένου σταδίου κακοήθειες που εμπλέκουν τα οστά (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομημένες υπό τίτλους 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).

**Πίνακας 7:** 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 μεσοθωράκιου</b> Συχνές:	Ρινοφαρυγγίτιδα
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b> Πολύ συχνές: Συχνές:	Έμετος, ναυτία 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: Συχνές:	Πυρεξία, κόπωση Αντίδραση οξείας φάσης, άλγος
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b> Πολύ συχνές: Συχνές:	Υποασβεστιαμία Υποφωσφαταιμία

<sup>1</sup> Ανεπιθύμητες ενέργειες 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, υποασβεστιαμία και ανεξήγητη ταχυκαρδία σε σύγκριση με την παμιδρονάτη, αλλά αυτή η διαφορά μειώθηκε μετά 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 σχετιζόμενων με το σκελετό συμβαμάτων σε ασθενείς με προχωρημένου σταδίου κακοήθειες που εμπλέκουν τα οστά (βλέπε 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 εφάπαξ και πολλαπλές εγχύσεις των 5 και 15 λεπτών zoledronic acid των 2, 4, 8 και 16 mg σε 64 ασθενείς με οστικές μεταστάσεις.

### Κατανομή

Μετά την έναρξη της έγχυσης του zoledronic acid, οι συγκεντρώσεις του zoledronic acid στο πλάσμα αυξήθηκαν 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.

### Αποβολή

Το ενδοφλεβίως χορηγούμενο zoledronic acid αποβάλλεται με μια 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 αποβολής με χρόνο ημίσειας ζωής τελικής αποβολής  $t_{1/2\gamma}$  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 ανευρίσκεται 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, και δεν επηρεάζεται από το γένος, την ηλικία, τη φυλή και το σωματικό βάρος. Η αύξηση του χρόνου έγχυσης από 5 σε 15 λεπτά προκάλεσε μια μείωση 30 % στη συγκέντρωση του zoledronic acid στο τέλος της έγχυσης, χωρίς όμως να επηρεάζει την περιοχή κάτω από την καμπύλη για συγκέντρωση πλάσματος έναντι του χρόνου.

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

Σε μια 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 5.000 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 2.000 ng/ml zoledronic acid.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### Ηπατική δυσλειτουργία

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

#### Νεφρική δυσλειτουργία

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 ανεπάρκεια) ή 50 ml/min (μέτρια νεφρική ανεπάρκεια) 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 δεδομένων φαρμακοκινητικής είναι διαθέσιμα σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min).

#### 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 ενήλικες σε παρόμοιο επίπεδο δόσης mg/kg. 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 θανατηφόρα εφάπαξ ενδοφλέβια δόση ήταν 10 mg/kg σωματικού βάρους σε μύες και 0,6 mg/kg σε επίμυες.

### 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 επίμυες και σκύλους, αντίστοιχα. Υποδόρια χορήγηση 0,001 mg/kg/ημέρα σε επίμυες και 0,005 mg/kg ενδοφλεβίως μία φορά κάθε 2 - 3 ημέρες σε σκύλους ήταν επίσης καλά ανεκτή για έως και 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 τη φαρμακολογική αντιαπορροφητική δραστηριότητα της ένωσης.

Τα όρια ασφάλειας σχετικά με τις νεφρικές επιδράσεις ήταν περιορισμένα στις μακροχρόνιες παρεντερικές μελέτες επαναλαμβανόμενης δόσης σε ζώα αλλά τα αθροιστικά επίπεδα των μη-ανεπιθύμητων ενεργειών (NOAELs) στις μελέτες εφάπαξ δόσης (1,6 mg/kg) και πολλαπλών δόσεων για έως και ένα μήνα (0,06-0,6 mg/kg/ημέρα) δεν παρουσίασαν ενδείξεις νεφρικών επιδράσεων σε δόσεις ισοδύναμες ή ανώτερες των πιο υψηλών θεραπευτικών δόσεων για θεραπεία σε ανθρώπους. 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 επίμυες σε δόσεις  $\geq 0,2$  mg/kg. Παρ' όλο που δεν παρατηρήθηκε τερατογένεση ή εμβρυοτοξικότητα σε κονίκλους, βρέθηκε τοξικότητα στη μητέρα. Δυστοκία παρατηρήθηκε στη χαμηλότερη δόση (0,01 mg/kg σωματικού βάρους) που δοκιμάστηκε σε επίμυες.

### Μεταλλαξιόγonos δράση και ενδεχόμενη καρκινογόνος δράση

Το zoledronic acid δεν παρουσίασε μεταλλαξιόγonos δράση σε δοκιμές μεταλλαξιόγένεσης. Σε δοκιμές καρκινογένεσης, δεν φάνηκε κάποια ένδειξη για ενδεχόμενη καρκινογόνος δράση.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Μαννιτόλη  
Κιτρικό νάτριο  
Υδωρ για ενέσιμα

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αφεθεί 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**

Κλειστή φιάλη: 3 χρόνια.

Μετά το πρώτο άνοιγμα: Έχει αποδειχθεί η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση για 4 ημέρες στους 2 – 8 °C και τους 25 °C.

Έχει αποδειχθεί η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση για γυάλινες φιάλες, γραμμές έγχυσης και σάκους έγχυσης από πολυαιθυλένιο, πολυβινυλοχλωρίδιο και πολυπροπυλένιο (προγεμισμένα με χλωριούχο νάτριο 9 mg/ml (0,9 %) ενέσιμο διάλυμα ή 5 % w/v διάλυμα γλυκόζης) για 96 ώρες στους 2 – 8 °C και τους 25 °C.

Μετά το πρώτο άνοιγμα και την αραίωση: Από μικροβιολογική άποψη, το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Αν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, 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 σε θερμοκρασία 2 – 8 °C, εκτός εάν η αραίωση έχει πραγματοποιηθεί σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

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

Μην καταψύχετε.

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

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

Άχρωμη γυάλινη φιάλη τύπου I με ελαστικό πώμα εισχώρησης αλοβουτυλίου με επικάλυψη φθοροπολυμερούς και αποσπώμενο πώμα αλουμινίου.

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 100 ml διαλύματος.

Το Zoledronic acid medac διατίθεται ως συσκευασίες που περιέχουν 1 φιάλη ή πολλαπλές συσκευασίες των 4 κουτιών που κάθε ένα περιέχει 1 φιάλη.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

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

Επιπρόσθετες πληροφορίες στο χειρισμό του Zoledronic acid medac 4 mg/100 ml διάλυμα για έγχυση περιλαμβανομένων και οδηγιών σχετικά με την προετοιμασία μειωμένων δόσεων χρησιμοποιώντας την έτοιμη για χρήση φιάλη Zoledronic acid medac, παρέχονται 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 της υγειονομικής περίθαλψης να μην απορρίπτουν το μη χρησιμοποιημένο Zoledronic acid medac μέσω του συστήματος οικιακής αποχέτευσης.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

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

medac  
Gesellschaft für klinische  
Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Γερμανία

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

EU/1/12/779/004  
EU/1/12/779/005

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

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 03 Αύγουστος 2012.  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 28 Απριλίου 2017.

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

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή 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. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

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

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Γερμανία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

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

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

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

### **• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την των PSURs 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/ΕΚ 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 Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) 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 ότι χρησιμοποιείται μια κάρτα υπενθύμισης για τον ασθενή σχετικά με την οστεονέκρωση της γνάθου.



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

## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΧΑΡΤΙΝΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ 1 ΦΙΑΛΗ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Zoledronic acid medac 4 mg/100 ml διάλυμα για έγχυση  
zoledronic acid

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

Μία φιάλη περιέχει 4 mg zoledronic acid (ως μονοϋδρικό).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Έκδοχα: μαννιτόλη, κιτρικό νάτριο, ύδωρ για ενέσιμα.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Διάλυμα για έγχυση.  
1 φιάλη των 100 ml

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

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

**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:  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης για τη διάρκεια ζωής του φαρμακευτικού προϊόντος μετά το πρώτο άνοιγμα.

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μην καταψύχετε.

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

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

medac GmbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Γερμανία

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

EU/1/12/779/004

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί 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 – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
(ΧΩΡΙΣ ΤΟ BLUE BOX)**

**ΧΑΡΤΙΝΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ 1 ΦΙΑΛΗ ΩΣ ΜΕΡΟΣ ΠΟΛΛΑΠΛΗΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ ΠΟΥ  
ΑΠΟΤΕΛΕΙΤΑΙ ΑΠΟ 4 ΦΙΑΛΕΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Zoledronic acid medac 4 mg/100 ml διάλυμα για έγχυση

zoledronic acid

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

Μία φιάλη περιέχει 4 mg zoledronic acid (ως μονοϋδρικό).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Έκδοχα: μαννιτόλη, κιτρικό νάτριο, ύδωρ για ενέσιμα.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Διάλυμα για έγχυση.

1 φιάλη των 100 ml. Μέρος πολλαπλής συσκευασίας. Δεν μπορεί να πωλείται χωριστά.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Για εφάπαξ χρήση μόνο.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Ενδοφλέβια χρήση.

**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:

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης για τη διάρκεια ζωής του φαρμακευτικού προϊόντος μετά το πρώτο άνοιγμα.

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μην καταψύχετε.

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

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

medac GmbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Γερμανία

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

EU/1/12/779/005

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Zoledronic acid medac 4 mg/100 ml διάλυμα για έγχυση

zoledronic acid

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

Μία φιάλη περιέχει 4 mg zoledronic acid (ως μονοϋδρικό).

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

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Έκδοχα: μαννιτόλη, κιτρικό νάτριο, ύδωρ για ενέσιμα.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Διάλυμα για έγχυση.

100 ml

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Για εφάπαξ χρήση μόνο.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Ενδοφλέβια χρήση.

**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**

Μην καταψύχετε.

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

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

medac GmbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Γερμανία

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

EU/1/12/779/004  
EU/1/12/779/005

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.



**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΤΙΚΕΤΑ ΣΕ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΜΕ 4 ΦΙΑΛΕΣ ΤΥΛΙΓΜΕΝΗ ΣΕ ΑΔΙΑΦΑΝΕΣ  
ΑΛΟΥΜΙΝΙΟ (ΣΥΜΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΕΤΑΙ ΤΟ BLUE BOX)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Zoledronic acid medac 4 mg/100 ml διάλυμα για έγχυση  
zoledronic acid

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

Μία φιάλη περιέχει 4 mg zoledronic acid (ως μονοϋδρικό).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Έκδοχα: μαννιτόλη, κιτρικό νάτριο, ύδωρ για ενέσιμα.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Διάλυμα για έγχυση.

Πολλαπλή συσκευασία: 4 x 1 φιάλη των 100 ml

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

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

**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**

Μην καταψύχετε.

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

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

medac GmbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Γερμανία

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

EU/1/12/779/005

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί 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 – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### Zoledronic acid medac 4 mg/100 ml διάλυμα για έγχυση

zoledronic acid

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν σας χορηγηθεί το 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 τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- 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. Βλέπε παράγραφο 4.

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

1. Τι είναι το Zoledronic acid medac και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Zoledronic acid medac
3. Πώς χρησιμοποιείται το Zoledronic acid medac
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Zoledronic acid medac
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### **1. Τι είναι το Zoledronic acid medac και ποια είναι η χρήση του**

Η δραστική ουσία στο Zoledronic acid medac 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 αρχική θέση 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 υπερασβεστιαμία από όγκο (ΤΠΗ).

#### **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Zoledronic acid medac**

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 medac και θα ελέγχει την ανταπόκριση σας στη θεραπεία σε τακτά διαστήματα.

#### **Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί το Zoledronic acid medac**

- εάν θηλάζετε.
- σε περίπτωση αλλεργίας στο zoledronic acid, σε άλλο διφωσφονικό (η ομάδα ουσιών στην οποία ανήκει το Zoledronic acid medac), ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν σας χορηγηθεί το Zoledronic acid medac, εάν:

- έχετε ή είχατε **νεφρικό πρόβλημα**.
- έχετε ή είχατε **πόνο, πρήξιμο ή μούδιασμα** στη γνάθο, ένα αίσθημα βάρους στη γνάθο ή εάν κάποιο δόντι σας είναι χαλαρό. Ο γιατρός σας μπορεί να συστήσει μια οδοντιατρική εξέταση πριν την έναρξη της θεραπείας με Zoledronic acid medac.
- υποβάλλεστε σε **οδοντιατρική θεραπεία** ή πρόκειται να κάνετε μια χειρουργική επέμβαση στα δόντια, ενημερώστε τον γιατρό σας ότι υποβάλλεστε σε θεραπεία με Zoledronic acid medac και σχετικά με την οδοντιατρική θεραπεία σας.

Ενώ λαμβάνετε θεραπεία με Zoledronic acid medac, θα πρέπει να διατηρείτε καλή στοματική υγιεινή (συμπεριλαμβανομένου του τακτικού βουρτσίσματος των δοντιών), και να υποβάλλεστε σε τακτικό οδοντιατρικό έλεγχο.

Επικοινωνήστε με τον γιατρό και τον οδοντίατρό σας αμέσως αν παρατηρήσετε οποιαδήποτε προβλήματα με το στόμα ή τα δόντια σας, όπως χαλαρά δόντια, πόνο ή πρήξιμο, πληγές που δεν επούλωνονται ή έκκριμα, καθώς αυτά θα μπορούσαν να είναι σημεία μιας κατάστασης που ονομάζεται οστεονέκρωση της γνάθου.

Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία και/ή ακτινοθεραπεία, που λαμβάνουν στεροειδή, που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση στα δόντια, που δεν λαμβάνουν τακτική οδοντιατρική φροντίδα, που έχουν νόσο στα ούλα, που είναι καπνιστές ή που είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με διφωσφονικά (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ή την πρόληψη οστικών διαταραχών) μπορεί να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης οστεονέκρωσης της γνάθου.

Ελαττωμένα επίπεδα ασβεστίου στο αίμα (υπασβεστιαμία), 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 υπασβεστιαμία. Σε μερικές περιπτώσεις η υπασβαιοστιαμία μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή. Αν σας παρουσιασθεί οποιοδήποτε από τα παραπάνω, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας. Αν έχετε προϋπάρχουσα υπασβαιοστιαμία, αυτή πρέπει να διορθωθεί πριν από τη χορήγηση της πρώτης δόσης του Zoledronic acid medac. Θα σας χορηγηθούν επαρκή συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D.

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

Το Zoledronic acid medac 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 medac δεν συνιστάται για χρήση σε εφήβους και παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών.

### **Άλλα φάρμακα και Zoledronic acid medac**

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας, εάν επίσης παίρνετε:

- Αμινογλυκοσίδες (φάρμακα για τη θεραπεία σοβαρών λοιμώξεων), καλσιτονίνη (ένα είδος φαρμάκου το οποίο χρησιμοποιείται στη θεραπεία της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης και της υπερασβεστιαμίας), 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 πτώση των επιπέδων ασβεστίου στο αίμα σε πολύ χαμηλά επίπεδα.
- Θαλιδομίδη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενός συγκεκριμένου τύπου καρκίνου του αίματος που εμπλέκει τα οστά) ή οποιαδήποτε άλλα φάρμακα τα οποία μπορεί να βλάψουν τους νεφρούς σας.
- Άλλα φάρμακα που περιέχουν επίσης zoledronic acid και χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της οστεοπόρωσης και άλλων νόσων του οστού εκτός του καρκίνου ή οποιοδήποτε άλλο διφωσφονικό, καθώς τα συνδυασμένα αποτελέσματα αυτών των φαρμάκων όταν λαμβάνονται

- μαζί με Zoledronic acid medac είναι άγνωστα.
- Αντιαγγειογενετικά φάρμακα (που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του καρκίνου), καθώς ο συνδυασμός αυτών με το zoledronic acid έχει συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο για οστεονέκρωση της γνάθου (ONJ).

### **Κύηση και θηλασμός**

Δεν θα πρέπει να σας χορηγηθεί Zoledronic acid medac εάν είστε έγκυος. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν είστε ή νομίζετε ότι είστε έγκυος.

Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί Zoledronic acid medac εάν θηλάζετε.

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Υπήρξαν πολύ σπάνια περιστατικά νωθρότητας και υπνηλίας με τη χρήση του zoledronic acid. 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 medac περιέχει νάτριο**

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

## **3. Πώς χρησιμοποιείται το Zoledronic acid medac**

- Το Zoledronic acid medac πρέπει να χορηγείται μόνο από επαγγελματίες του τομέα της 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 τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

### **Πόσο Zoledronic acid medac θα χορηγηθεί**

- Η συνήθης εφάπαξ 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 medac**

- Εάν κάνετε αγωγή για την πρόληψη επιπλοκών στα οστά, εξ' αιτίας οστικών μεταστάσεων, θα σας χορηγηθεί μία έγχυση Zoledronic acid medac 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 medac.

### **Πώς χορηγείται το Zoledronic acid medac**

- Το Zoledronic acid medac χορηγείται ως στάγδην 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.

### **Εάν σας χορηγηθεί μεγαλύτερη δόση Zoledronic acid medac από την κανονική**

Αν έχετε λάβει δόσεις υψηλότερες από τις συνιστώμενες, πρέπει να παρακολουθείστε προσεκτικά από τον 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 αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Οι πιο συχνές είναι συνήθως ήπιες μορφής και μάλλον θα υποχωρήσουν μετά από μικρό χρονικό διάστημα.

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

##### **Συχνές: ενδέχεται να επηρεάζουν έως και 1 στα 10 άτομα**

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

##### **Όχι συχνές: ενδέχεται να επηρεάζουν έως και 1 στα 100 άτομα**

- Πόνος στο στόμα, τα δόντια και/ή τη γνάθο, οίδημα ή πληγές που δεν επούλωνονται στο εσωτερικό του στόματος ή της γνάθου, έκκριμα, μούδιασμα ή αίσθηση βάρους στη γνάθο, ή χαλάρωση ενός δοντιού. Αυτά θα μπορούσαν να είναι σημεία βλάβης οστού στη γνάθο (οστεονέκρωση). Ενημερώστε τον γιατρό και τον οδοντίατρο σας αμέσως αν σας παρουσιαστούν τέτοια συμπτώματα, ενώ λαμβάνετε θεραπεία με Zoledronic acid medac ή μετά τη διακοπή της θεραπείας.
- Μη φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός (κολπική μαρμαρυγή) έχει παρουσιασθεί σε ασθενείς που ελάμβαναν 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 στον γιατρό σας.
- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση, βραχύτητα στην 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 δευτεροπαθής προς την υπασβαιστιαμία).
- Μια διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας που ονομάζεται σύνδρομο Fanconi (κανονικά θα καθοριστεί από τον γιατρό σας με συγκεκριμένες εξετάσεις ούρων).

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

- Ως συνέπεια των χαμηλών τιμών ασβεστίου: σπασμοί, αιμωδία και τετανία (δευτεροπαθής προς την υπαβαστιαμία).
- 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 τον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε συμπτώματα όπως νέα εμφάνιση ή επιδείνωση πόνων, πόνο ή δυσκαμψία κατά τη θεραπεία με Zoledronic acid medac ή μετά τη διακοπή της θεραπείας.

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

##### **Πολύ συχνές: ενδέχεται να επηρεάζουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα**

- Χαμηλά επίπεδα φωσφορικών στο αίμα.

##### **Συχνές: ενδέχεται να επηρεάζουν έως και 1 στα 10 άτομα**

- Πονοκέφαλος και γριπώδης συνδρομή με πυρετό, κόπωση, αδυναμία, υπνηλία, ρίγη και πόνο στα οστά, τις αρθρώσεις και/ή τους 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: ενδέχεται να επηρεάζουν έως και 1 στα 100 άτομα**

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

#### **Σπάνιες: ενδέχεται να επηρεάζουν έως και 1 στα 1.000 άτομα**

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

#### **Πολύ σπάνιες: ενδέχεται να επηρεάζουν έως και 1 στα 10.000 άτομα**

- Λιποθυμία εξαιτίας χαμηλής αρτηριακής πίεσης.
- Σοβαρός πόνος στα οστά, τις αρθρώσεις και/ή τους μύς, που περιστασιακά καθιστά τους ασθενείς ανίκανους.

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την 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 φυλάσσετε το Zoledronic acid medac**

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



Μετά το πρώτο άνοιγμα, το Zoledronic acid medac διάλυμα για έγχυση θα πρέπει κατά προτίμηση να χρησιμοποιείται αμέσως. Αν το διάλυμα δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως θα πρέπει να φυλάσσεται σε ψυγείο σε θερμοκρασία 2 °C– 8 °C.

## 6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### Τι περιέχει το Zoledronic acid medac

- Η δραστική ουσία είναι zoledronic acid. Μία φιάλη περιέχει 4 mg zoledronic acid.
- Τα άλλα συστατικά είναι: μαννιτόλη, κιτρικό νάτριο, ύδωρ για ενέσιμα.

### Εμφάνιση του Zoledronic acid medac και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Zoledronic acid medac διατίθεται ως διάλυμα για έγχυση σε μια άχρωμη γυάλινη φιάλη (τύπου I) των 100 ml με ελαστικά πώματα εισχώρησης (αλοβουτύλιο, με επικάλυψη φθοροπολυμερούς) και αποσπώμενα πώματα αλουμινίου. Κάθε φιάλη περιέχει 100 ml διαλύματος.

Το Zoledronic acid medac διατίθεται ως συσκευασίες που περιέχουν μία φιάλη ή ως πολλαπλές συσκευασίες των 4 συσκευασιών που κάθε μία περιέχει μία φιάλη. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

medac

Gesellschaft für klinische

Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Γερμανία

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις MM/EEEE.**

### Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

-----  
**Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας**

### Τρόπος παρασκευής και χορήγησης του Zoledronic acid medac

- Το Zoledronic acid medac 4 mg/100 ml διάλυμα για έγχυση περιέχει 4 mg zoledronic acid σε 100 ml διαλύματος για έγχυση για άμεση χρήση σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.
- 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 πρέπει να ακολουθούνται άσηπτες τεχνικές.
- Από μικροβιολογική άποψη, το διάλυμα για έγχυση θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως μετά το πρώτο άνοιγμα. Αν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες φύλαξης προς χρήση είναι στην ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν πρέπει να ξεπερνούν τις 24 ώρες σε θερμοκρασία 2°C - 8°C, εκτός αν η διάλυση έχει γίνει υπό ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες. Το διάλυμα που έχει διατηρηθεί στο ψυγείο θα πρέπει να έρθει σε θερμοκρασία περιβάλλοντος πριν τη χορήγηση.
- Το διάλυμα που περιέχει zoledronic acid δεν πρέπει να διαλύεται περαιτέρω ή να αναμειγνύεται με άλλα διαλύματα για έγχυση. 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 medac για να διασφαλιστεί ότι είναι επαρκώς ενυδατωμένοι.

- Το Zoledronic acid medac 4 mg/100 ml διάλυμα για έγχυση μπορεί να χρησιμοποιηθεί άμεσα χωρίς επιπλέον προετοιμασία σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Για ασθενείς με ήπια ως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια μειωμένες δόσεις θα πρέπει να παρασκευασθούν σύμφωνα με τις παρακάτω οδηγίες.

Για την παρασκευή μειωμένων δόσεων για ασθενείς με αρχική τιμή κάθαρσης κρεατινίνης CL<sub>Cr</sub> ≤ 60 ml/min, ανατρέξτε στον Πίνακα 1 παρακάτω. Αφαιρέστε τον ενδεικνυόμενο όγκο διαλύματος Zoledronic acid medac από τη φιάλη και αντικαταστήστε με ισοδύναμο όγκο στείρου ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9 %) ή ενέσιμου διαλύματος γλυκόζης 5% w/v.

**Μην αναμειγνύετε το Zoledronic acid medac με διαλύματα που περιέχουν ασβέστιο, ή άλλα δισθενή κατιόντα όπως το γαλακτικό διάλυμα Ringer.**

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

Τιμή αναφοράς κάθαρσης κρεατινίνης (ml/min)	Αφαιρέστε την ακόλουθη ποσότητα διαλύματος για έγχυση Zoledronic acid medac (ml)	Αντικαταστήστε με τον ακόλουθο όγκο στείρου ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%),ή ενέσιμου διαλύματος γλυκόζης 5% (ml)	Προσαρμοσμένη δόση (mg zoledronic acid σε 100 ml)
50-60	12,0	12,0	3,5
40-49	18,0	18,0	3,3
30-39	25,0	25,0	3,0

\*Οι δόσεις έχουν υπολογισθεί με παραδοχή ότι ο στόχος 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 που παρατηρείται σε ασθενείς με φυσιολογική κάθαρση κρεατινίνης 75 ml/min.

- Μελέτες με γυάλινες φιάλες, διαφόρους τύπους σάκων έγχυσης και γραμμών έγχυσης από πολυβινυλοχλωρίδιο, πολυαιθυλένιο και πολυπροπυλένιο (προγεμισμένα με χλωριούχο νάτριο 9 mg/ml (0,9 %) ενέσιμο διάλυμα ή 5 % w/v διάλυμα γλυκόζης), δεν έδειξαν ασυμβατότητα με το zoledronic acid.
- Λόγω του ότι δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα συμβατότητας του Zoledronic acid medac με άλλες ενδοφλεβίως χορηγούμενες ουσίες, το Zoledronic acid medac δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φάρμακα ή ουσίες, αλλά πρέπει πάντα να χορηγείται μέσω χωριστών γραμμών έγχυσης.

### Πώς να φυλάσσετε το Zoledronic acid medac

- Το Zoledronic acid medac πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Να μη χρησιμοποιείτε το Zoledronic acid medac μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη φιάλη και στο κουτί μετά τη λέξη ΛΗΞΗ.
- Το έτοιμο παρασκευασμένο διάλυμα για έγχυση Zoledronic acid medac πρέπει κατά προτίμηση να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν το διάλυμα δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, η φύλαξη πριν από τη χορήγηση είναι ευθύνη του χρήστη και θα πρέπει να φυλάσσεται στο ψυγείο στους 2 °C – 8 °C.
- Ο συνολικός χρόνος μεταξύ της αραιώσης, της φύλαξης σε ψυγείο και του τέλους της χορήγησης δεν πρέπει να ξεπερνά τις 96 ώρες.

Μην καταψύχετε.