

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

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

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο με 5 ml πυκνού διαλύματος περιέχει 4 mg zoledronic acid (ως monohydrate).

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

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Διαυγές και άχρωμο διάλυμα

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις

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

4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Zoledronic acid Mylan 4 mg/5 ml 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 Mylan 4 mg/5 ml θα πρέπει να δίνονται το φύλλο οδηγιών χρήσης και η κάρτα υπενθύμισης του ασθενούς.

Δοσολογία

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

Ενήλικες και ηλικιωμένοι

Η συνιστώμενη δόση στη πρόληψη των συμβαμμάτων σχετιζόμενων 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 ΤΙΗ

Ενήλικες και ηλικιωμένοι

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

Νεφρική ανεπάρκεια

ΤΙΗ:

Η θεραπεία με zoledronic acid σε ασθενείς με ΤΙΗ 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 μmol/l ή 4,5 mg/dl εξαιρέθηκαν. Η ρύθμιση της δόσης δεν είναι απαραίτητη σε ασθενείς με ΤΙΗ και κρεατινίνη ορού < 400 μmol/l ή 4,5 mg/dl (βλ. παράγραφο 4.4).

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

Κατά την έναρξη θεραπείας με zoledronic acid σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα ή με μεταστατικές οστικές αλλοιώσεις από συμπαγείς όγκους, θα πρέπει να καθορίζεται η κρεατινίνη του ορού και η κάθαρση της κρεατινίνης (CL_{Cr}). 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 ανεπάρκεια η οποία καθορίζεται γι' αυτόν τον πληθυσμό ως CL_{Cr} < 30 ml/min πριν την έναρξη της θεραπείας. Σε κλινικές μελέτες με zoledronic acid, οι ασθενείς με κρεατινίνη ορού > 265 μmol/l ή 3,0 mg/dl εξαιρέθηκαν.

Σε ασθενείς με οστικές μεταστάσεις που παρουσιάζουν ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια η οποία καθορίζεται για τον πληθυσμό αυτόν ως CL_{Cr} 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 AUC είναι 0,66 (mg•hr/l) (CL_{Cr}=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 μελέτες επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας καθορίστηκε ως εξής:

- Για ασθενείς με φυσιολογική τιμή αναφοράς κρεατινίνης ορού (< 1,4 mg/dl ή < 124 μmol/l), αύξηση κατά 0,5 mg/dl ή 44 μmol/l.
- Για ασθενείς με παθολογική τιμή αναφοράς κρεατινίνης ορού (> 1,4 mg/dl ή > 124 μmol/l), αύξηση κατά 1,0 mg/dl ή 88 μmol/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 την διακοπή της αγωγής.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του zoledronic acid σε παιδιά ηλικίας 1 έτους ως 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 Mylan 4 mg/5 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση, περεταίρω 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 Mylan 4 mg/5 ml

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 οδηγίες σχετικά με την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6. Η ανασυρθείσα ποσότητα του πυκνού διαλύματος πρέπει να διαλύεται περαιτέρω σε 100 ml στείρου ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 0,9% w/v ή σε διάλυμα γλυκόζης 0,5% w/v. Η δόση θα πρέπει να χορηγείται ως εφάπαξ ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα όχι μικρότερο των 15 λεπτών.

Το πυκνό διάλυμα Zoledronic acid Mylan 4 mg/5 ml δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα εγχέομενα 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.

4.3. Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία, σε άλλα διφοσφωνικά ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται 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 επαρκώς 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 υπερασβεσταιμία, όπως επίπεδα ασβεστίου, φωσφορικών και μαγνησίου στον ορό. Εάν παρουσιασθεί υποασβεσταιμία, υποφωσφαταιμία ή υπομαγνησισταιμία μπορεί να απαιτηθεί μικρής διάρκειας συμπληρωματική αγωγή. Ασθενείς με υπερασβεσταιμία 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.

Το Zoledronic acid Mylan 4 mg/5 ml περιέχει την ίδια δραστική ουσία που συναντάται σε φαρμακευτικά προϊόντα που ενδείκνυνται για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης και της νόσου Paget των οστών. Οι ασθενείς υπό θεραπεία με Zoledronic acid Mylan 4 mg/5 ml δεν θα πρέπει να λαμβάνουν παράλληλα θεραπεία με τέτοια φαρμακευτικά προϊόντα ή οποιοδήποτε άλλο διφοσφωνικό καθώς οι συνδυασμένες επιδράσεις αυτών των παραγόντων είναι άγνωστες.

Νεφρική ανεπάρκεια

Ασθενείς με ΤΠΗ και με 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 τη πρόληψη των συμβαμμάτων σχετιζομένων με το σκελετό 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 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 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 τη πρόληψη των συμβαμμάτων σχετιζομένων με το σκελετό.

Τα επίπεδα κρεατινίνης του 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 μόνον όταν τα επίπεδα κρεατινίνης του ορού επανέλθουν σε εύρος 10% της βασικής τιμής αναφοράς. Οι θεραπείες με zoledronic acid 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 ορίσθηκε 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 νεφρική ανεπάρκεια στη 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 περιορισμένα κλινικά δεδομένα, σε ασθενείς με βαριά ηπατική ανεπάρκεια δεν μπορούν να δοθούν δοσολογικές συστάσεις σε αυτούς τους ασθενείς.

Οστεονέκρωση

Οστεονέκρωση της γνάθου

Έχει αναφερθεί οστεονέκρωση της γνάθου (ONJ) όχι συχνά σε κλινικές μελέτες 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 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 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, συννοσηρότητες (π.χ. αναιμία, διαταραχές της πήξης, λοίμωξη), κάπνισμα.
- Συγχωρηγούμενες θεραπείες: χημειοθεραπεία, αναστολείς της αγγειογένεσης (βλ. παράγραφο 4.5), ακτινοθεραπεία στην κεφαλή και το λαιμό, 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 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 τη διάρκεια της θεραπείας με Zoledronic acid Mylan.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, οι επεμβατικές οδοντιατρικές πράξεις θα πρέπει να γίνονται μόνο μετά από προσεκτική εκτίμηση και να αποφεύγονται χρονικά κοντά στη χορήγηση ζολεδρονικού οξέος.

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 ζολεδρονικό οξύ, 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.

Μυοσκελετικός πόνος

Σύμφωνα με την εμπειρία που αποκτήθηκε μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν zoledronic acid, σοβαρός πόνος των οστών των συνδέσμων και/ή των μυών που περιστασιακά καθιστά τους ασθενείς ανίκανους. Ωστόσο, αυτές οι 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 υποτροχανθήρια 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 κόπωσης, εβδομάδες ή και μήνες πριν παρουσιάσουν πλήρες κάταγμα μηριαίου. Τα κατάγματα είναι συχνά αμφοτερόπλευρα, ως εκ τούτου το αντίπλευρο μηριαίο οστόν 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 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.

Υπασβαιστιαίμια

Έχει αναφερθεί υπασβαιστιαίμια 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 υπασβεστιαίμιας. Περιστατικά σοβαρής υπασβεστιαίμιας για την αντιμετώπιση των οποίων απαιτήθηκε εισαγωγή σε νοσοκομείο έχουν αναφερθεί. Σε μερικές περιπτώσεις η υπασβαιστιαίμια 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 υπασβαιστιαίμια, καθώς μπορεί να έχουν συνεργική δράση με αποτέλεσμα σοβαρή υπασβεστιαίμια (βλ. παράγραφο 4.5) Το ασβέστιο του ορού πρέπει να μετράται και η υπασβαιστιαίμια πρέπει να διορθώνεται πριν από την έναρξη της θεραπείας με zoledronic acid. Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν επαρκή συμπληρώματα με ασβέστιο και βιταμίνη D.

Το Zoledronic acid Mylan περιέχει νάτριο

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

4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Σε κλινικές δοκιμές το zoledronic acid έχει συγχρηγηθεί, χωρίς να υπάρξει κάποια κλινικά φανερή αλληλεπίδραση με κοινά αντικαρκινικά φάρμακα, διουρητικά, αντιβιοτικά και αναλγητικά. Παρόλο που δεν έχουν διεξαχθεί κανονικές κλινικές μελέτες αλληλεπίδρασης, το zoledronic acid δείχνει ότι δεν δεσμεύεται 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 φαρμακευτικά προϊόντα. Πρέπει να δοθεί προσοχή στην πιθανότητα πρόκλησης υπομαγνησισμίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα, ο κίνδυνος νεφρικής δυσλειτουργίας μπορεί να 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 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 μητέρες (βλ. παράγραφο 4.3).

Γονιμότητα

Το zoledronic acid έχει αξιολογηθεί 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 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 Mylan κατά την οδήγηση ή τον χειρισμό μηχανημάτων.

4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Εντός τριών ημερών από την χορήγηση του zoledronic acid έχει συχνά αναφερθεί μία 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, υπασβεστιαμία, κολπική μαρμαρυγή, αναφυλαξία, διάμεση πνευμονοπάθεια. Οι συχνότητες για κάθε ένα από αυτούς τους αναγνωρισμένους κινδύνους παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών υπο 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.

Πίνακας 1

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).

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Συχνές:	Αναιμία
Όχι συχνές:	Θρομβοκυτταροπενία, λευκοπενία
Σπάνιες:	Πανκυτταροπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Όχι συχνές:	Αντίδραση υπερευαισθησίας
Σπάνιες:	Αγγειονευρωτικό οίδημα
Ψυχιατρικές διαταραχές	
Όχι συχνές:	Ανησυχία, διαταραχές ύπνου
Σπάνιες:	Σύγχυση
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Συχνές:	Κεφαλαλγία
Όχι συχνές:	Ζάλη, παραίσθησία, δυσγευσία, υπαισθησία, υπεραίσθησία, τρόμος, υπνηλία
Πολύ σπάνιες:	Σπασμοί, υπαισθησία, και τετανία (δευτεροπαθείς προς την υπασβαιστιαίμια)
Οφθαλμικές διαταραχές	
Συχνές:	Επιπεφυκίτιδα
Όχι συχνές:	Θόλωση της όρασης, σκληρίτιδα και φλεγμονή του οφθαλμικού κόγχου
Σπάνιες	Ραγοειδίτιδα
Πολύ σπάνιες:	Επισκληρίτις
Καρδιακές διαταραχές	
Όχι συχνές:	Υπέρταση, υπόταση, κολλική μαρμαρυγή, υπόταση που οδηγεί σε συγκοπή ή κυκλοφορική κατέρρευση
Σπάνιες:	Βραδυκαρδία, καρδιακή αρρυθμία (δευτεροπαθείς προς την υπασβαιστιαίμια)
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	
Όχι συχνές:	Δύσπνοια, βήχας, βρογχόσπασμος
Σπάνιες:	Διάμεση πνευμονοπάθεια
Διαταραχές του γαστρεντερικού	
Συχνές:	Ναυτία, έμετος, μειωμένη όρεξη
Όχι συχνές:	Διάρροια, δυσκοιλιότητα, επιγαστρικό άλγος, δυσπεψία, στοματίτιδα, ξηροστομία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Όχι συχνές:	Κνησμός, εξάνθημα (συμπεριλαμβανομένου του ερυθματώδους και κηλιδώδους), αυξημένη εφίδρωση
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
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.

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
Συχνές:	Νεφρική βλάβη
Όχι συχνές:	Οξεία νεφρική ανεπάρκεια, αιματουρία, πρωτεϊνουρία
Σπάνιες:	Επίκτητο σύνδρομο Fanconi
Μη γνωστής συχνότητας:	Διαμεσοσωληναριακή νεφρίτιδα
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Συχνές:	Πυρετός, σύνδρομο γρίπης (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
Παρακλινικές εξετάσεις	
Πολύ συχνές:	Υποφωσφαταιμία
Συχνές:	Αύξηση της κρεατινίνης και ουρίας του αίματος, υποασβεστιαίμια
Όχι συχνές:	Υπομαγνησιαίμια, υποκαλκαίμια
Σπάνιες:	Υπερκαλκαίμια, υπερνατρίαίμια

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

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 μελέτες του zoledronic acid για την πρόληψη των σχετιζομένων με το σκελετό συμβάντων 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: πολλαπλό μυέλωμα (3,2%), καρκίνος του προστάτη (3,1%), καρκίνος του μαστού (4,3%), πνεύμονες 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 διφοσφωνικά, 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 φαρμακευτικά προϊόντα που παρεμποδίζουν την οστική επανααρρόφηση 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 παρεμβάσεις.

Κολπική μαρμαρυγή

Σε μία 3ετή, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη μελέτη που αξιολόγησε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του ζολεδρονικού οξέος 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) and 1,9% (75 από 3.852) σε ασθενείς που ελάμβαναν

ζολεδρονικό οξύ 5 mg και εικονικό φάρμακο αντίστοιχα. Το ποσοστό σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών κοιλιακής μαρμαρυγής ήταν 1,3% (51 από 3.862) και 0,6%(22 από 3.852) σε ασθενείς που ελάμβαναν ζολεδρονικό οξύ 5 mg και εικονικό φάρμακο αντίστοιχα. Η ανισορροπία που παρατηρήθηκε σε αυτή τη μελέτη δεν έχει παρατηρηθεί σε άλλες μελέτες, με ζολεδρονικό οξύ περιλαμβανομένων και αυτών αυτών με zoledronic acid 4 mg κάθε 3-4 εβδομάδες σε ογκολογικούς ασθενείς. Ο μηχανισμός πίσω από την αυξημένη επίπτωση κοιλιακής 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, εμετό, διάρροια, αρθραλγία και αρθρίτιδα με επακόλουθο οίδημα των αρθρώσεων. Ο χρόνος έναρξης είναι ≤ 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).

Υπασβαισταιμία – Σχετικές Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η υπασβαισταιμία 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 υπασβαισταιμίας και της δευτερογενούς ανάπτυξης καρδιακής αρρυθμίας. Επιπλέον, υπάρχουν στοιχεία συσχέτισης μεταξύ της υπασβαισταιμίας 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 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

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 έχει ακόμη ελεγχθεί πλήρως. Σε μακροχρόνιες μελέτες με ζώα το zoledronic acid αναστέλλει την επαναρρόφηση των οστών χωρίς να έχει ανεπιθύμητες επιδράσεις στον 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 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, κάνοντας 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.

Αποτελέσματα κλινικής μελέτης για τη πρόληψη των συμβαμμάτων σχετιζομένων με το σκελετό σε ασθενείς με κακοήθειες προχωρημένου σταδίου που εμπλέκουν τα οστά.

Η πρώτη τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη συνέκρινε το zoledronic acid 4 mg με το εικονικό φάρμακο στην πρόληψη των συμβαμμάτων 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 συμβαμμάτων ανά ασθενή-ποσοστό νοσηρότητας αναφορικά με τα οστά. Η πολλαπλή ανάλυση συμβαμμάτων κατέδειξε μείωση κατά 36% του κινδύνου ανάπτυξης εμφάνισης συμβαμμάτων 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 εντυπωσιακά σε ασθενείς με βλαστικές αλλοιώσεις. Τα αποτελέσματα της δραστηριότητας παρέχονται στον Πίνακα 2.

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 άνω των δύο μηνών και μείωσε το ποσοστό νοσηρότητας αναφορικά με τα οστά. Ανάλυση πολλαπλών συμβαμμάτων έδειξε μείωση του κινδύνου κατά 30,7% στην ανάπτυξη συμβαμμάτων σχετιζομένων με το σκελετό στην ομάδα του zoledronic acid 4 mg σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Τα αποτελέσματα της δραστηριότητας παρουσιάζονται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 2: Αποτελέσματα δραστηριότητας (ασθενείς με καρκίνο προστάτη που έλαμβαναν ορμονική θεραπεία)

	Οποιοδήποτε SRE (+TIH)		Κατάγματα*		Ακτινοθεραπεία στα οστά	
	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	

	<u>Οποιοδήποτε SRE (+TIH)</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
Διάρκεια 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 συμβαμμάτων ** (%)	36	-	NA	NA	NA	NA
Τιμή-p	0,002		NA		NA	

* Συμπεριλαμβανομένων σκελετικών και μη-σκελετικών καταγμάτων

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

NR Not Reached

NA Δεν εφαρμόζεται

Πίνακας 3: Αποτελέσματα δραστηριότητας (συμπαγείς όγκους εκτός από καρκίνο μαστού ή προστάτη)

	<u>Οποιοδήποτε SRE (+TIH)</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		0,169	
Διάρκεια χρόνος για SRE (ημέρες)	236	155	NR	NR	424	307
Τιμή-p	0,009		0,020		0,051	
Ποσοστό νοσηρότητας αναφορικά με τα οστά	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
τιμή-p	0,012		0,090		0,099	
Μείωση κινδύνου εμφάνισης πολλαπλών συμβαμμάτων ** (%)	30,7	-	NA	NA	NA	NA
τιμή-p	0,003		NA		NA	

* Συμπεριλαμβανομένων σκελετικών και μη-σκελετικών καταγμάτων

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

NR Not Reached

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 πολλαπλούν μυέλωμα ή καρκίνο μαστού με μια τουλάχιστον οστική αλλοίωση. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η αποτελεσματικότητα του zoledronic acid 4 mg ήταν συγκρίσιμη με τη pamidronate 90 mg στην πρόληψη των συμβαμάτων σχετιζόμενων με το σκελετό (SREs). Η ανάλυση πολλαπλών συμβαμμάτων αποκάλυψε μια στατιστικά σημαντική μείωση του κινδύνου κατά 16% σε ασθενείς που χορηγήθηκε zoledronic acid

4 mg σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν pamidronate. Η αποτελεσματικότητα παρέχεται στον Πίνακα 4.

Πίνακας 4: Αποτελέσματα δραστηριότητας (ασθενείς με καρκίνο μαστού και πολλαπλούν μυέλωμα)

	<u>Οποιαδήποτε 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
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 συμβαμμάτων ** (%)	16	-	NA	NA	NA	NA
Τιμή-p	0,030		NA		NA	

* Συμπεριλαμβανομένων σκελετικών και μη-σκελετικών καταγμάτων

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

NR Not Reached

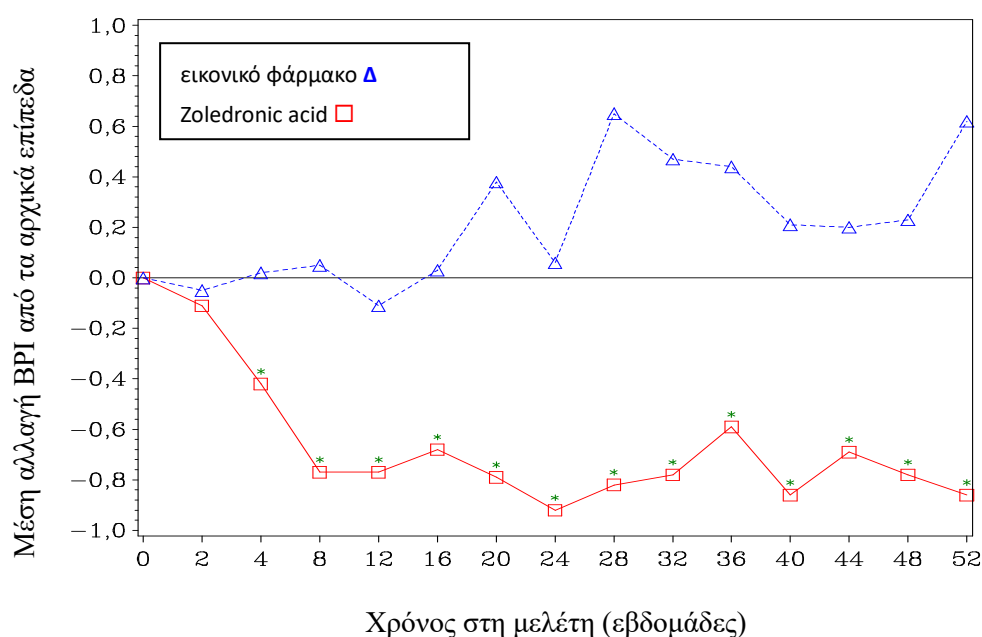
NA Δεν εφαρμόζεται

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 επίδρασή του 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 κατανεμημένοι ομοιόμορφα μεταξύ των ομάδων του zoledronic acid και του εικονικού φαρμάκου.

Η συχνότητα εμφάνισης SRE (περιστατικά/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 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 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 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 μελέτης στη θεραπεία της ΤΙΗ

Κλινικές δοκιμές σε υπερασβεσταιμία 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 I σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια υπερασβεσταιμία 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 pamidronate 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 τα 4 mg και 8 mg zoledronic acid. Τα ακόλουθα κλάσματα ανταπόκρισης παρατηρήθηκαν:

Πίνακας 5: Ποσοστό αυτών 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 τη παμιδρονάτη.			

Ο μέσος όρος του χρόνου για την επίτευξη φυσιολογικών επιπέδων ασβεστίου ήταν 4 ημέρες. Ο μέσος όρος του χρόνου για υποτροπή (επαναύξηση σε διορθωμένο με λευκωματίνη ασβέστιο ορού ήταν $\geq 2,9$ mmol/l) ήταν 30 με 40 ημέρες για τους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε zoledronic acid, έναντι 17 ημερών στους ασθενείς που χορηγήθηκε pamidronate 90 mg (αξίες-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 pamidronate 90 mg) έλαβαν επαναληπτικά 8 mg zoledronic acid. 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 με ασθενείς με υπερασβεσταιμία από όγκο (ΤΙΗ), η συνολική εικόνα ασφαλείας ανάμεσα στις τρεις ομάδες θεραπείας (zoledronic acid 4 mg και 8 mg και pamidronate 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 pamidronate 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 μεμονωμένη δόση 0,35 mg) κάθε 3 μήνες και ασθενείς ηλικίας 3 έως 17 ετών έλαβαν 0,05 mg/kg zoledronic acid (μέχρι μια μέγιστη μεμονωμένη δόση 0,83 mg) κάθε 3 μήνες. Διεξήχθη μία επέκταση μελέτης (H2202E1) ώστε να εξεταστεί η μακροχρόνια γενική και νεφρική ασφάλεια του ετησίως ή δις ετησίως χορηγούμενου zoledronic acid κατά τη διάρκεια της 12-μηνιας 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 ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν σε περίπου 24% (μηνιαίου) 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 pamidronate, 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 pamidronate: 43% (32/74) έναντι 41% (31/76). Η αξιολόγηση του κινδύνου κατάγματος συγχέεται από το γεγονός ότι τα κατάγματα είναι συχνά συμβάματα 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 αυτών 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 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).

Πίνακας 6: Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε παιδιατρικούς ασθενείς με σοβαρή ατελή οστεογένεση¹

Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Συχνές:	Κεφαλαλγία
Καρδιακές διαταραχές	
Συχνές:	Ταχυκαρδία
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	
Συχνές:	Ρινοφαρυγγίτιδα
Διαταραχές του γαστρεντερικού	
Πολύ συχνές:	Έμετος, ναυτία
Συχνές:	Κοιλιακό άλγος
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Συχνές:	Άλγος των άκρων, αρθραλγία, μυοσκελετικό άλγος
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Πολύ συχνές:	Πυρεξία κόπωση
Συχνές:	Αντίδραση οξείας φάσης
Παρακλινικές εξετάσεις	
Πολύ συχνές:	Υπασβεσταιμία
Συχνές:	Υποφωσφοραιμία

¹ 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, 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 συμβαμάτων σχετιζομένων με το σκελετό 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 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 διαφασική απομάκρυνση από την 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 συσώρευση του zoledronic acid στο πλάσμα μετά από πολλαπλές δόσεις χορηγούμενες κάθε 28 ημέρες. Το zoledronic acid δεν μεταβολίζεται αλλά αποβάλλεται αμετάβλητο από τον νεφρό. 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 στην συστηματική κυκλοφορία και απομακρύνεται μέσω των νεφρών. Η συνολική κάθαρση στο σώμα είναι $5,04 \pm 2,5$ l/h, ανεξάρτητα από την δόση, ανεπηρέαστη από το γένος, ηλικία, φυλή και 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 για 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 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 βρέθηκε στα κόπρανα, υποδεικνύοντας ότι δεν συσχετίζεται η φαρμακοκινητική του zoledronic acid με την ηπατική λειτουργία.

Η νεφρική κάθαρση του zoledronic acid συσχετίστηκε με τη κάθαρση της κρεατινίνης. Η νεφρική κάθαρση που αντιπροσωπεύει το $75 \pm 33\%$ της κάθαρσης της κρεατινίνης έδωσε μια διάμεση τιμή 84 ± 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 φαρμακοκινητικών δεδομένων είναι διαθέσιμα σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min).

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 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 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 θανατηφόρα εφ' άπαξ ενδοφλέβια δόση ήταν 10 mg/kg σωματικού βάρους σε μύες και 0,6 mg/kg σε επιμύες.

Χρόνια και υποχρόνια 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 ποντικούς 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 μακρέων οστών σε αναπτυσσόμενα ζώα σε σχεδόν όλες τις δόσεις, ένα εύρημα που αντανάκλα την φαρμακολογική αντιαπορροφητική 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 ενεργειών (NOAELs) για τις μελέτες με εφ' άπαξ δόση (1,6 mg/kg) και πολλαπλές δόσεις (0,06-0,6 mg/kg/day) δεν παρουσίασαν ενδείξεις νεφρικών επιδράσεων σε δόσεις ισότιμες 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 γαστροεντερικής οδού, του ήπατος, της σπλήνας και πνευμόνων, και στα σημεία ενδοφλέβιας έγχυσης.

Τοξικότητα στην αναπαραγωγή

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

Μεταλλαξιγόνο δράση - Ογκογένεση

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

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1. Κατάλογος εκδόχων

Κιτρικό νάτριο
Υδροξείδιο του νατρίου
Υδροχλωρικό οξύ
Ενέσιμο ύδωρ

6.2. Ασυμβατότητες

Προς αποφυγή πιθανών ασυμβατοτήτων, το πυκνό διάλυμα Zoledronic acid Mylan πρέπει να αραιώνεται με ενέσιμο διάλυμα 0,9% w/v χλωριούχου νατρίου ή διάλυμα 0,5% 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.

Μελέτες με σάκους πολυολεφίνης (προγεμισμένους με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg / ml (0,9%) ενέσιμο διάλυμα ή 5% w / v διάλυμα γλυκόζης) έδειξαν ότι δεν υπάρχει ασυμβατότητα με το Zoledronic acid Mylan .

6.3. Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

Μετά την ανασύσταση: Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει αποδειχθεί για 48 ώρες στους 2°C έως 8°C και στους 25°C μετά από αραιώση σε 100 ml χλωριούχου νατρίου 9 mg / ml (0,9%) ενέσιμο διάλυμα ή 5% w / v διαλύματος γλυκόζης (ελάχιστη συγκέντρωση: 3 mg/100 ml, μέγιστη συγκέντρωση: 4 mg/100 ml).

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 είναι στην ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν πρέπει να ξεπερνούν τις 24 ώρες σε θερμοκρασία 2°C-8°C, εκτός εάν η αραιώση έχει πραγματοποιηθεί σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες. Το διάλυμα που έχει ψυχθεί θα πρέπει να εξισορροπηθεί με τη θερμοκρασία περιβάλλοντος πριν τη χορήγηση.

6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν απαιτούνται ειδικές συνθήκες φύλαξης για αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Για τις συνθήκες διατήρησης του ανασυσταμένου φαρμακευτικού προϊόντος, βλέπε παράγραφο 6.3.

6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιαλίδιο: 15 ml, άχρωμο τύπου I γυάλινο φιαλίδιο με ελαστικό πώμα από βρωμοβουτύλιο και ένα περίβλημα αλουμινίου με πλαστικό αποσπώμενο εξάρτημα.
Κάθε φιαλίδιο περιέχει 5ml πυκνού διαλύματος.

Συσκευασίες που περιέχουν 1, 4 ή 10 φιαλίδια ή πολυσυσκευασίες που περιέχουν 4 φιαλίδια (4 χάρτινα κουτιά του 1 φιαλιδίου).

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6. Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Πριν τη χορήγηση, 5 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 (0,9% w/v ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου ή, 5% w/v διάλυμα γλυκόζης).

Επιπρόσθετες πληροφορίες στο χειρισμό του Zoledronic acid Mylan περιλαμβανομένων και οδηγιών σχετικά με την προετοιμασία μειωμένων δόσεων 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 υγειονομικής περίθαλψης να μην απορρίπτουν το μη χρησιμοποιημένο Zoledronic acid Mylan 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

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ιρλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/12/786/001-004

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 23 Αυγούστου 2012

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 24 Μαΐου 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 II

- A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΙ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. 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. ΠΑΡΑΓΩΓΟΙ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

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

HIKMA FARMACÊUTICA (PORTUGAL) S.A.
Estrada do Rio da Mós, nº8
8-A e 8-B, Fervença
Terrugem SNT, 2705-906
Πορτογαλία

VIATRIS SANTE
1 Rue de Turin,
69007 Lyon
Γαλλία

STERISCIENCE Sp. z o.o.
ul. Daniszewska 10
03-230 Warszawa
Πολωνία

FALORNI S.r.l
Via dei Frilli 25
50019 Sesto Fiorentino (FI)
Ιταλία

KYMOS S.L.
Ronda de Can Fatjó, 7B
Parc Tecnologic Del Vallès
Cerdanyola Del Vallès
08290 Barcelona
Ισπανία

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

B. ΟΡΟΙ Η 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. ΆΛΛΟΙ 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 επακόλουθη 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

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΟΥΤΙ ΤΟΥ 1 ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ
ΚΟΥΤΙ ΤΩΝ 4 ΦΙΑΛΙΔΙΩΝ
ΚΟΥΤΙ ΤΩΝ 10 ΦΙΑΛΙΔΙΩΝ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zoledronic acid Mylan 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 που (ως monohydrate).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Επίσης περιέχει κιτρικό νάτριο, υδροξείδιο του νατρίου, υδροχλωρικό οξύ, Ενέσιμο ύδωρ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

1 φιαλίδιο των 5 ml
4 φιαλίδια των 5 ml
10 φιαλίδια των 5 ml

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

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

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

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/12/786/001	1 φιαλίδιο
EU/1/12/786/002	4 φιαλίδια
EU/1/12/786/003	10 φιαλίδια

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

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 – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

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

**ΚΟΥΤΙ ΤΟΥ 1 ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ ΩΣ ΜΕΡΟΣ ΠΟΛΛΑΠΛΗΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ ΠΟΥ
ΑΠΟΤΕΛΕΙΤΑΙ ΑΠΟ 4 ΦΙΑΛΙΔΙΑ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zoledronic acid Mylan 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 που (ως monohydrate).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Επίσης περιέχει Κιτρικό νάτριο, υδροξείδιο του νατρίου, υδροχλωρικό οξύ, Ενέσιμο ύδωρ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

1 φιαλίδιο των 5 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 μετά από αραίωση.

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

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/12/786/004 Πολυσυσκευασία: 4 φιαλίδια (4 συσκευασίες του 1 φιαλιδίου)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

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

**ΕΤΙΚΕΤΑ ΓΙΑ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ 4 ΦΙΑΛΙΔΙΩΝ (4 ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΟΥ 1 ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ)
ΤΥΛΙΓΜΕΝΗ ΣΕ ΑΔΙΑΦΑΝΕΣ ΑΛΟΥΜΙΝΙΟ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zoledronic acid Mylan 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 που (ως monohydrate).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Επίσης περιέχει Κιτρικό νάτριο, υδροξείδιο του νατρίου, υδροχλωρικό οξύ, Ενέσιμο ύδωρ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Πολυσυσκευασία: 4 φιαλίδια των 5 ml (4 συσκευασίες του 1 φιαλιδίου)

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

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

**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

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU /1/12/786/004 Πολυσυσκευασία: 4 φιαλίδια (4 συσκευασίες του 1 φιαλιδίου)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

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 – 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 Mylan 4 mg/5 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
Zoledronic acid
Για ενδοφλέβια χρήση μετά από αραίωση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

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

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

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

Διαβάστε ολόκληρο το φύλλο οδηγιών προσεκτικά πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιέχει 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, ή 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 Mylan και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Zoledronic acid Mylan
3. Πώς χρησιμοποιείται το Zoledronic acid Mylan
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Zoledronic acid Mylan
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Zoledronic acid Mylan και ποια είναι η χρήση του

Η δραστική ουσία του Zoledronic acid Mylan 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 (ΤΙΗ).

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Zoledronic acid Mylan

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

Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί το Zoledronic acid Mylan:

- σε περίπτωση που θηλάζετε
- σε περίπτωση αλλεργίας στο zoledronic acid, σε άλλο διφωσφονικό (η ομάδα ουσιών στην οποία ανήκει το Zoledronic acid), 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 Mylan:

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

Για όσο διάστημα λαμβάνετε θεραπεία με Zoledronic acid Mylan, 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 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 της γνάθου.

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

Ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω

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

Άλλα φάρμακα και Zoledronic acid Mylan

Ενημερώστε 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 για την θεραπεία σοβαρών λοιμώξεων), καλσιτονίνη (ένα είδος φαρμάκου το οποίο χρησιμοποιείται στη θεραπεία της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης και της υπερασβεσταιμίας), διουρητικά της αγκύλης (ένα είδος φαρμάκου το οποίο χρησιμοποιείται στη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης ή του οιδήματος) ή άλλα φάρμακα που ελατώνουν το ασβέστιο, καθώς ο συνδυασμός τους με τα διφωσφονικά, μπορεί να προκαλέσει πτώση των επιπέδων ασβεστίου στο αίμα.
- 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 για τους νεφρούς σας.
- Άλλα φάρμακα τα οποία 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 Mylan 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 Mylan εάν είστε έγκυος. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν είστε ή νομίζετε ότι είστε έγκυος.

Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί Zoledronic acid Mylan 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. 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 Mylan περιέχει νάτριο.

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά φιαλίδιο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς χρησιμοποιείται το Zoledronic acid Mylan

- Το Zoledronic acid Mylan πρέπει να χορηγείται μόνο από επαγγελματίες υγείας που έχουν εκπαιδευθεί στην ενδοφλέβια χορήγηση, δηλ μέσα από μία φλέβα, διφοσφωνικών.
- Ο γιατρός σας θα σας συστήσει να πίνετε αρκετό νερό πριν από κάθε θεραπεία για να βοηθείστε να προληφθεί η αφυδάτωση.
- Ακολουθήστε προσεκτικά όλες τις άλλες οδηγίες που θα σας δοθούν από τον γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσηλεύτη σας

Πόσο Zoledronic acid Mylan θα χρησιμοποιηθεί

- Η συνήθης εφάπαξ δόση είναι 4 mg zoledronic acid.
- 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 Mylan

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

Πώς χορηγείται το Zoledronic acid Mylan

- Το Zoledronic acid Mylan 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 περισσότερο Zoledronic acid Mylan από όσο θα έπρεπε

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 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 (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 επουλώνονται στο εσωτερικό του στόματος ή της γνάθου, απέκκριση, μούδιασμα ή αίσθηση βάρους στη γνάθο, ή χαλάρωση ενός δοντιού. Αυτά θα μπορούσαν να είναι σημεία βλάβης οστού στη γνάθο (οστεονέκρωση). Ενημερώστε το γιατρό και τον οδοντίατρο σας αμέσως αν σας παρουσιαστούν τέτοια συμπτώματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Zoledronic acid Mylan ή μετά τη διακοπή της θεραπείας.
- Μη φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός (κολπική μαρμαρυγή) έχει παρουσιασθεί σε ασθενείς που ελάμβαναν ζολεδρονικό οξύ για μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση. Προς το παρόν δεν είναι ξεκάθαρο αν το ζολεδρονικό οξύ προκαλεί αυτό το μη φυσιολογικό καρδιακό ρυθμό αλλά θα παρουσιάσετε τέτοια συμπτώματα αφού έχετε λάβει ζολεδρονικό οξύ θα πρέπει να το αναφέρετε στο 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 υπασβαισταιμία).
- 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, αιμωδία και τετανία (δευτεροπαθής προς την υπασβαισταιμία).
- 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 Mylan ή μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Μη γνωστής συχνότητας: η συχνότητα δεν μπορεί να υπολογιστεί από τα διαθέσιμα δεδομένα

- Φλεγμονή του νεφρού (διαμεσοσφαληναιακή νεφρίτιδα): οι ενδείξεις και τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν μειωμένο όγκο των ούρων, αίμα στα ούρα, ναυτία, γενικό αίσθημα αδιαθεσίας.

Ενημερώστε τον 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 στήθος
- Δερματικές αντιδράσεις (ερύθημα και οίδημα) στο σημείο της έγχυσης εξάνθημα, κνησμός
- Υψηλή αρτηριακή πίεση, δύσπνοια, ζάλη, ανησυχία, διαταραχές ύπνου, διαταραχές της γεύσης, τρέμουλο, κνησμού ή μούδιασμα στα χέρια ή πόδια, διάρροια, δυσκοιλιότητα, κοιλιακός πόνος, ξηροστομία.
- Χαμηλός αριθμός λευκοκυττάρων και αιμοπεταλίων του αίματος
- Χαμηλά επίπεδα μαγνησίου και καλίου στο αίμα ο γιατρός σας θα το ελέγχει 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 (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 αεροφόρους σάκους των πνευμόνων).
- Συμπτώματα που μοιάζουν με της γρίπης τα οποία περιλαμβάνουν αρθρίτιδα και οίδημα των αθρόσεων.
- Επώδυνη ερυθρότητα και/ή οίδημα του οφθαλμού

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

- Λιποθυμία εξαιτίας χαμηλής αρτηριακής πίεσης
- Σοβαρός πόνος στα οστά, τους συνδέσμους και/ή τους μυς, 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 Mylan

Ο γιατρός, ο φαρμακοποιός ή ο νοσοκόμος σας γνωρίζει πώς να φυλάξει σωστά το Zoledronic acid Mylan.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Zoledronic acid Mylan

- Η δραστική ουσία του Zoledronic acid Mylan 4 mg/5 ml είναι zoledronic acid. Ένα φιαλίδιο περιέχει 4 mg zoledronic acid, (ως monohydrate).
- Τα άλλα συστατικά είναι: Κιτρικό νάτριο, υδροξείδιο του νατρίου, υδροχλωρικό οξύ, και ενέσιμο ύδωρ

Εμφάνιση του Zoledronic acid Mylan και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Zoledronic acid Mylan είναι ένα διαυγές και άχρωμο πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Το πυκνό διάλυμα διατίθεται σε ένα διαυγές και άχρωμο γυάλινο φιαλίδιο με πώμα από ελαστικό και πλαστικό πώμα flip-off.

Ένα φιαλίδιο περιέχει 5 ml πυκνού διαλύματος.

Το Zoledronic acid Mylan διατίθεται σε κουτιά που περιέχουν 1, 4 ή 10 φιαλίδια ή σε πολυσυσκευασίες που αποτελούνται από 4 συσκευασίες, με 1 φιαλίδιο έκαστη.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ιρλανδία

Παρασκευαστής

Hikma Farmacêutica S.A.
Estrada do Rio da Mó , nº 8, 8-A e 8-B
Fervença, Terrugem SNT, 2705-906
Πορτογαλία

VIATRIS SANTE

1 Rue de Turin,
69007 Lyon
Γαλλία

STERISCIENCE Sp. z o.o.

ul. Daniszewska 10
03-230 Warszawa
Πολωνία

FALORNI S.r.l

Via dei Frilli 25
50019 Sesto Fiorentino (FI)
Ιταλία

KYMOS S.L.

Ronda de Can Fatjó, 7B
Parc Tecnologic Del Vallès
Cerdanyola Del Vallès
08290 Barcelona
Ισπανία

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

België/Belgique/Belgien

Viartis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viartis UAB

Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viartis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viartis CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viartis Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viartis ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viartis Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

Viartis OÜ

Tel: + 372 6363 052

Norge

Viartis AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viartis Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Viartis Austria GmbH

Tel: + 43 1 86390

España

Viartis Pharmaceuticals, S.L.

Tel: + 34 900 102 712

Polska

Viartis Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 546 64 00

France

Viartis Santé

Tél: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: + 351 214 127 200

Hrvatska

Viartis Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Ireland

Viartis Limited

Tel: +353 1 8711600

Slovenija

Viartis d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

Viartis Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

Italia

Viartis Italia S.r.l.

Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Suomi/Finland

Viartis Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

Κύπρος
GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Sverige
Viatris AB
Tel: +46 (0)8 630 19 00

Latvija
Viatris SIA
Tel: +371 676 055 80

United Kingdom (Northern Ireland)
Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

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 Mylan

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

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

Οδηγίες για παρασκευή μειωμένων δόσεων Zoledronic acid Mylan:

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 ανασυσταμένο και αραιωμένο διάλυμα για έγχυση θα πρέπει να χρησιμοποιείται άμεσα. Αν δεν χρησιμοποιηθεί άμεσα 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. Το διάλυμα που έχει ψυχθεί θα πρέπει να έρθει σε θερμοκρασία περιβάλλοντος πριν τη χορήγηση. Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει αποδειχτεί για 48 ώρες στους 2°C-8°C και στους 25°C μετά από αραιώση σε 100ml χλωριούχου νατρίου 9mg/ml (0.9%) ενέσιμου διαλύματος ή 5% w/v διαλύματος γλυκόζης (ελάχιστης συγκέντρωσης: 3mg/100ml, μέγιστης συγκέντρωσης: 4mg/100ml).
- Το διάλυμα που περιέχει zoledronic acid χορηγείται σε μία 15-λεπτη έγχυση σε μία χωριστή γραμμή έγχυσης. Η κατάσταση υδάτωσης των ασθενών πρέπει να αξιολογείται πριν και μετά τη χορήγηση του Zoledronic acid Mylan προς επιβεβαίωση επαρκούς ενυδάτωσης.
- Δοκιμές με σάκους πολυολεφίνης (προγεμισμένους με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9mg/ml (0.9%) ή 5% w/v διαλύματος γλυκόζης) έδειξαν ότι δεν υπάρχει ασυμβατότητα με το Zoledronic acid Mylan.
- Λόγω ελλειπών στοιχείων συμβατότητας του Zoledronic acid Mylan με άλλες ενδοφλεβίως χορηγούμενες ουσίες, το Zoledronic acid Mylan δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα/ουσίες και θα πρέπει πάντα να χορηγείται μέσω χωριστών γραμμών έγχυσης.

Πως να φυλάσσετε το Zoledronic acid Mylan

- Να φυλάσσεται το Zoledronic acid Mylan σε μέρη που δεν το φθάνουν και δεν το βλέπουν τα παιδιά.
- Να μη χρησιμοποιείτε το Zoledronic acid Mylan μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο φιαλίδιο και στο κουτί μετά τη ΛΗΞΗ.
- Το κλειστό φιαλίδιο δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.
- Οι συνθήκες αποθήκευσης του αραιωμένου διαλύματος περιγράφονται στην παραπάνω παράγραφο (Βλ. "Τρόπος παρασκευής και χορήγησης του Zoledronic acid Mylan»).