

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

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zoledronic Acid Accord 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 μονοϋδρικό)

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

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

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

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

Διαυγές και άχρωμο διάλυμα.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

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

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Zoledronic Acid Accord 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 Accord θα πρέπει να δίνονται το φύλλο οδηγιών χρήσης και η κάρτα υπενθύμισης του ασθενούς.

#### Δοσολογία

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

*Ενήλικες και ηλικιωμένοι*

Η συνιστώμενη δόση στη πρόληψη των συμβαμάτων σχετιζομένων με το σκελετό σε ασθενείς με προχωρημένου σταδίου κακοήθειες που εμπλέκουν τα οστά είναι 4 mg ανασυσταμένου και περαιτέρω αραιωμένου Zoledronic acid 3 έως 4 εβδομάδες.

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

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

#### Θεραπεία της ΤΠΗ

*Ενήλικες και ηλικιωμένοι*

Η συνιστώμενη δοσολογία σε υπερασβεστιαμία (ασβέστιο ορού μετά από διόρθωση λευκωματίνης

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

*Πρόληψη των συμβαμμάτων σχετιζομένων 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 (CLCr). 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 CLCr < 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 CLCr 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) (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 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 με αυτήν 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 Accord 4 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση επιπλέον 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 Accord

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 αραίωση του zoledronic acid πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6. Η ανασυρθείσα ποσότητα του πυκνού διαλύματος πρέπει να διαλύεται περαιτέρω σε 100 ml στείρου 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 Accord δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα εγχεόμενα 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 διφωσφονικά 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 υπερασβεστιαμία, όπως επίπεδα ασβεστίου, φωσφορικών και μαγνησίου στον ορό. Εάν παρουσιασθεί υποασβεστιαμία, υποφωσφαταιμία ή υπομαγνησισαιμία μπορεί να απαιτηθεί μικρής διάρκειας συμπληρωματική αγωγή. Ασθενείς με υπερασβεστιαμία που δεν υπόκεινται σε θεραπεία έχουν γενικώς νεφρική ανεπάρκεια κάποιου βαθμού, για αυτό το λόγο ο έλεγχος της νεφρικής τους λειτουργίας θα πρέπει να προβλεφθεί.

Το Zoledronic Acid Accord περιέχει την ίδια δραστική ουσία που συναντάται στο Aclasta (zoledronic acid). Ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Zoledronic Acid Accord δεν θα πρέπει να λαμβάνουν παράλληλα θεραπεία με Aclasta ή οποιοδήποτε άλλο διφωσφονικό 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 συμβαμάτων σχετιζόμενων με το σκελετό θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι για την έναρξη του θεραπευτικού αποτελέσματος απαιτούνται 2–3 μήνες.

Το zoledronic acid έχει 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 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 ορίστηκε ως κρεατινίνη ορού  $\geq 400$   $\mu\text{mol/l}$  ή  $\geq 4,5$   $\text{mg/dl}$  για ασθενείς με ΓΠΗ 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 Accord. 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 δραστηριότητας), 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.
- Συγχρηγούμενες 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 Accord.

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. Ο χρόνος ως την έναρξη των συμπτωμάτων ποικίλει από μία ημέρα ως αρκετούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Οι περισσότεροι ασθενείς ανακουφίστηκαν από τα συμπτώματα μετά τη διακοπή της θεραπείας. Μια υποομάδα παρουσίασε υποτροπή των συμπτωμάτων όταν επαναπροκλήθηκε με zoledronic acid ή άλλο διφωσφονικό.

#### Άτυπα κατάγματα του μηριαίου οστού

Άτυπα υποτροχαντήρια κατάγματα και κατάγματα της διάφυσης του μηριαίου έχουν αναφερθεί με θεραπεία με διφωσφονικά, κυρίως σε ασθενείς που λαμβάνουν μακροχρόνια θεραπεία για την οστεοπόρωση. Αυτά τα εγκάρσια ή μικρά λοξά κατάγματα μπορούν να συμβούν οπουδήποτε κατά μήκος του μηριαίου οστού, από ακριβώς κάτω από τον ελάσσονα τροχαντήρα μέχρι και ακριβώς επάνω από το υπερκονδύλιο κύρτωμα. Αυτά τα κατάγματα συμβαίνουν μετά από μικρό ή καθόλου τραυματισμό και μερικοί ασθενείς βιώνουν πόνο στο μηρό ή στη βουβωνική χώρα, που συνδέεται συχνά με απεικονιστικά ευρήματα των καταγμάτων 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. Πτώξη 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.

### Υπασβαστιαιμία

Έχει αναφερθεί υπασβαστιαιμία 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 υπασβαστιαιμία 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 υπασβαστιαιμία, καθώς μπορεί να έχουν συνεργική δράση με αποτέλεσμα σοβαρή υπασβεστιαμία (βλ. παράγραφο 4.5). Το ασβέστιο του ορού πρέπει να μετράται και η υπασβαστιαιμία 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 Accord περιέχει νάτριο

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά φιαλίδιο, πράγμα που σημαίνει ότι ουσιαστικά είναι «ελεύθερο νατρίου». Ωστόσο, εάν ένα διάλυμα κοινού άλατος (0,9% w/v διάλυμα χλωριούχου νατρίου) χρησιμοποιείται για την αραιώση του Zoledronic Acid Accord πριν από τη χορήγηση, τότε η δόση του λαμβανόμενου νατρίου θα ήταν υψηλότερη.

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

Σε κλινικές δοκιμές το zoledronic acid έχει συγχωρηγηθεί, χωρίς να υπάρξει κάποια κλινικά φανερά 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 υπομαγνησιαμίας 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**

#### Εγκυμοσύνη

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

ηλικία θα πρέπει να συστήνεται η αποφυγή της εγκυμοσύνης.

### Θηλασμός

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

### Γονιμότητα

Το zoledronic acid έχει αξιολογηθεί για πιθανές ανεπιθύμητες επιδράσεις στη γονιμότητα της γονικής και της F1 γενεάς. 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 διφοσφωνικών, 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 μηχανών**

Ανεπιθύμητες ενέργειες όπως η ζάλη και η υπνηλία μπορεί να έχουν επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών, συνεπώς θα πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή στη χρήση του Zoledronic Acid Accord παράλληλα με οδήγηση ή 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, κολλική 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).

<i>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</i>	
Συχνές:	Αναιμία



	Όχι συχνές:	Θρομβοκυτταροπενία, 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 υπασβαιστιαμία)
<b>Οφθαλμικές διαταραχές</b>		
	Συχνές:	Επιπεφυκίτιδα
	Όχι συχνές:	Θόλωση της όρασης, σκληρίτιδα και φλεγμονή του οφθαλμικού κόγχου
	Σπάνιες:	Ραγοειδίτιδα
	Πολύ σπάνιες:	Επισκληρίτις
<b>Καρδιακές διαταραχές</b>		
	Όχι συχνές:	Υπέρταση, υπόταση, κοιλιακή μαρμαρυγή, υπόταση που οδηγεί σε συγκοπή ή κυκλοφορική κατέρρευση
	Σπάνιες:	Βραδυκαρδία, καρδιακή αρρυθμία (δευτεροπαθείς προς την υπασβαιστιαμία)
<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, επιγάστριο άλγος, δυσπεψία, στοματίτιδα, ξηροστομία
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>		
	Όχι συχνές:	Κνησμός, εξάνθημα (συμπεριλαμβανομένου του ερυθριματώδους 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, 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
<b><i>Παρακλινικές εξετάσεις</i></b>		
	Πολύ συχνές:	Υποφωσφαταιμία
	Συχνές:	Αύξηση της κρεατινίνης και ουρίας του αίματος, υποασβεστιαμία
	Όχι συχνές:	Υπομαγνησιαιμία, υποκαλσιαιμία
	Σπάνιες:	Υπερκαλσιαιμία, 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 σχετιζόμενων 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 διφωσφονικά, όπως επίσης την ταυτόχρονη χρήση νεφροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων ή χρήση συντομότερου χρόνου έγχυσης από τον γενικά συνιστώμενο. Νεφρική επιδείνωση, εξέλιξη σε νεφρική ανεπάρκεια και αιμοκάθαρση έχει αναφερθεί σε ασθενείς μετά την αρχική δόση ή μια εφάπαξ δόση 4 mg zoledronic acid (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Οστεονέκρωση της γνάθου

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

#### Κολπική μαρμαρυγή

Σε μία 3ετή, τυχαίοποιημένη, 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 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 ζολεδρονικό οξύ 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 κολπικής μαρμαρυγής σε αυτή μόνο την κλινική μελέτη είναι άγνωστος.

#### Αντίδραση οξείας φάσης

Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια συνίσταται από μία ομάδα συμπτωμάτων που περιλαμβάνουν πυρετό, μυαλγία, κεφαλαλγία, πόνο στα άκρα, ναυτία, 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

γρίπτη» ή «μετά από τη χορήγηση».

#### Ατυπα κατάγματα του μηριαίου

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

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

#### Ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την υπασβαστιαιμία

Η υπασβαστιαιμία 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 υποστηρηχθεί μια συσχέτιση μεταξύ της θεραπείας με zoledronic acid, του αναφερόμενου περιστατικού υπασβαστιαιμίας και της δευτερογενούς ανάπτυξης καρδιακής αρρυθμίας. Επιπλέον, υπάρχουν στοιχεία συσχέτισης μεταξύ της υπασβαστιαιμίας και των δευτερογενών νευρολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρονται σε αυτά τα περιστατικά και στις οποίες περιλαμβάνονται σπασμοί, υπαισθησία και τετανία (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

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

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Η κλινική εμπειρία με οξεία υπερδοσολογία του zoledronic acid είναι περιορισμένη. Έχει αναφερθεί κατά λάθος χορήγηση δόσεων έως 48 mg zoledronic acid. Ασθενείς που έλαβαν μεγαλύτερες δόσεις από τις συνιστώμενες (βλ. Παράγραφο 4.2) πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά, καθώς έχουν παρατηρηθεί, νεφρική δυσλειτουργία (περιλαμβανομένης της νεφρικής ανεπάρκειας) και 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 δείχθει 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 φάρμακα κατά του καρκίνου, αντι-προσκολλητική/διηθητική δραστηριότητα.

Αποτελέσματα κλινικής μελέτης για τη πρόληψη των συμβαμμάτων σχετιζόμενων 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 σχετιζόμενων 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 σχετιζόμενων 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 σχετιζόμενων 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)

	<u>Οποιοδήποτε SRE (+ΤΙΗ)</u>		<u>Κατάγματα*</u>		<u>Ακτινοθεραπεία στα οστά</u>	
	zoledronic acid 4 mg	Placebo	zoledronic acid 4 mg	Placebo	zoledronic acid 4 mg	Placebo
N	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 συμβαμμάτων ** (%)	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 μελέτης

NR\*\*-Not Reached

NA-Δεν εφαρμόζεται

**Πίνακας 3:** Αποτελέσματα δραστηριότητας (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	Placebo	zoledronic acid 4 mg	Placebo	zoledronic acid 4 mg	Placebo
N	257	250	257	250	257	250
Ποσοστό ασθενών με SREs (%)	39	48	16	22	29	34
Τιμή-p	0,039		0,064		0,169	
Διάμεσος 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 συμβάματα, το συνολικό αριθμό όπως επίσης το χρόνο εμφάνισης κάθε συμβάματος 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 παμιδρονάτη 90 mg στην πρόληψη των συμβαμμάτων σχετιζομένων 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 παμιδρονάτη. Η αποτελεσματικότητα παρέχεται στον Πίνακα 4.

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

	<u>Οποιοδήποτε SRE (+ΤΙΗ)</u>		<u>Κατάγματα*</u>		<u>Ακτινοθεραπεία στα οστά</u>	
	zoledronic acid 4 mg	Pam 90 mg	zoledronic acid 4 mg	Pam 90 mg	zoledronic acid 4 mg	Pam 90 mg
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 μελέτης

NR\*\*-Not Reached

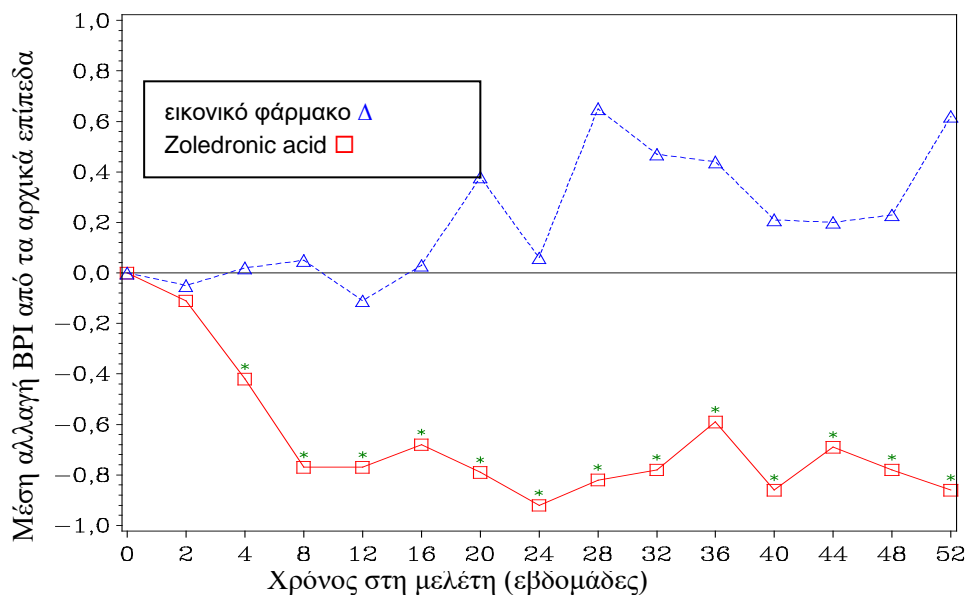
NA-Δεν εφαρμόζεται

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 καταναμημένοι ομοιόμορφα μεταξύ των ομάδων του zoledronic acid και του εικονικού φαρμάκου.

Η συχνότητα εμφάνισης SRE ( περιστατικά/ανθρωπόετη) 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 υπερασβεστιαμία προκαλούμενη από όγκο (ΤΙΗ), έδειξαν ότι το αποτέλεσμα του zoledronic acid χαρακτηρίζεται από μείωση της αποβολής ασβεστίου στον ορό και στα ούρα. Με μελέτες εύρεσης δοσολογίας Φάσης I σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια υπερασβεστιαμία από όγκο (ΤΙΗ), οι αποτελεσματικές δόσεις που εξετάστηκαν κυμαίνονταν από 1,2–2,5 mg περίπου.

Για να εκτιμηθούν οι δράσεις του zoledronic acid 4 mg έναντι της παμιδρονάτης 90 mg, συνδυάστηκαν τα αποτελέσματα, σε μια προσχεδιασμένη ανάλυση, από δύο βασικές πολυκεντρικές μελέτες σε ασθενείς με ΤΙΗ. Η ομαλοποίηση του διορθωμένου ασβεστίου του ορού ήταν γρηγορότερη την ημέρα 4 για το zoledronic acid 8 mg και την ημέρα 7 για 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 παμιδρονάτη 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 παμιδρονάτη 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 υπερασβεστιαμία από όγκο (ΤΠΗ), η συνολική εικόνα ασφαλείας ανάμεσα στις τρεις ομάδες θεραπείας (zoledronic acid 4 mg και 8 mg και παμιδρονάτη 90 mg) ήταν παρόμοια σε τύπο και σοβαρότητα.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Τα αποτελέσματα του ενδοφλέβιου zoledronic acid στη θεραπεία παιδιατρικών ασθενών (ηλικίας 1 έως 17 ετών) με σοβαρή ατελή οστεογένεση (τύποι I, III και IV) συγκρίθηκαν με την ενδοφλέβια παμιδρονάτη σε μία διεθνή, πολυκεντρική, 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-μηνιαίας παράτασης της περιόδου θεραπείας σε παιδιά που είχαν ολοκληρώσει ένα έτος θεραπείας είτε με zoledronic acid ή με παμιδρονάτη στην κύρια μελέτη.

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

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 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	Έμετος, ναυτία
	Συχνές	Κοιλιακό άλγος
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>		
	Συχνές	Άλγος των άκρων, αρθραλγία, μυοσκελετικό άλγος
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>		
	Πολύ συχνές	Πυρεξία κόπωση
	Συχνές	Αντίδραση οξείας φάσης
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>		
	Πολύ συχνές	Υπασβεστημία
	Συχνές:	Υποφωσφοραιμία

<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, υπασβεστημία 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 προϊόν αναφοράς που περιέχει zoledronic acid σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία της υπερασβεστημίας προκαλούμενης από όγκο και την πρόληψη των συμβαμάτων σχετιζόμενων 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 δόσοεξαρτώμενα, διερευνήθηκαν μετά από εφ'άπαξ και πολλαπλές δόσεις zoledronic acid χορηγούμενες ενδοφλέβια σε 5 και 15 λεπτά των 2, 4, 8 και 16 mg σε 64 ασθενείς με οστικές μεταστάσεις.

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

Το ενδοφλεβίως χορηγούμενο zoledronic acid αποβάλλεται με μία τριφασική διαδικασία: ταχεία

διφασική απομάκρυνση από 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 διφασικά φάρμακα.

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  $84\pm 29$  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 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 αντανακλά την φαρμακολογική αντιπροποροφητική 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.

#### Μεταλλαξιόγonos δράση - Ογκογένεση

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

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Μανιτόλη (E421)  
Κιτρικό νάτριο  
Ενέσιμο ύδωρ

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Προς αποφυγή πιθανών ασυμβατοτήτων, το πυκνό διάλυμα Zoledronic Acid Accord πρέπει να αραιώνεται με διάλυμα προς έγχυση 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.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

30 μήνες.

Έχει καταδειχτεί χημική και φυσική σταθερότητα, σε μορφή έτοιμη προς χρήση, επί 36 ώρες σε θερμοκρασία 2 – 8°C.

Μετά την αραιώση: Από μικροβιολογική άποψη, το προϊόν 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 έως 8°C, εκτός εάν έχει γίνει αραιώση σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

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

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

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

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

Πλαστικό φιαλίδιο των 5 ml από διαυγές συμπολυμερές κυκλολεφίνης με πώμα από χλωροβουτυλικό καουτσούκ και πώμα από αλουμίνιο με αποσπώμενο εξάρτημα.

Συσκευασίες που περιέχουν 1, 4 ή 10 φιαλίδια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

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

Πριν από τη χορήγηση, 5 ml πυκνού διαλύματος από ένα φιαλίδιο ή ο όγκος του πυκνού διαλύματος που ανασύρθηκε όπως απαιτείται πρέπει να αραιώνονται περαιτέρω σε 100 ml διαλύματος προς έγχυση, που δεν περιέχει ασβέστιο (0,9% w/v διαλύματος προς έγχυση χλωριούχου νατρίου ή, 5% w/v διαλύματος γλυκόζης).

Επιπρόσθετες πληροφορίες στο χειρισμό του Zoledronic Acid Accord 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 Accord 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**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Ισπανία

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

EU/1/13/834/001  
EU/1/13/834/002  
EU/1/13/834/003

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

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 16.01.2014

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 20 Νοεμβρίου 2018

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

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

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ(ΟΙ), ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΛΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Η ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ(ΟΙ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του(των) παραγωγού(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,  
ul. Lutomiarska 50,95-200 Pabianice, Πολωνία

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

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

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

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την κατάθεση εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στο άρθρο 107γ παράγραφος 7 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και έχει δημοσιευθεί 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 ΠΤΥΣΣΟΜΕΝΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΕΝΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟ ΩΣ ΜΟΝΑΔΑ (ΣΥΜΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΕΤΑΙ ΤΟ BLUE BOX)**  
**ΠΤΥΣΣΟΜΕΝΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ 4 [10] ΦΙΑΛΙΔΙΑ ΩΣ ΜΟΝΑΔΑ (ΣΥΜΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΕΤΑΙ ΤΟ BLUE BOX)**

#### **1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

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

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

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

#### **3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Έκδοχα: μαννιτόλη (E421), κιτρικό νάτριο και ενέσιμο ύδωρ.

#### **4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
1 φιαλίδιο  
4 φιαλίδια  
10 φιαλίδια

#### **5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

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

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

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

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

#### **8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ  
Να χρησιμοποιείται αμέσως μετά την αραίωση.

#### **9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

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

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

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Ισπανία

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

EU/1/13/834/001-1 φιαλίδιο  
EU/1/13/834/002-4 φιαλίδιο  
EU/1/13/834/003-10 φιαλίδιο

**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 – 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 Accord 4 mg/5 ml στείρο πυκνό διάλυμα  
Zoledronic acid  
Για ενδοφλέβια χρήση μετά από αραιώση

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

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

5 ml

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

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

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

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό, τον φαρμακοποιό ή το νοσηλευτή σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό, τον φαρμακοποιό ή το νοσηλευτή 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 Accord και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού σας χορηγηθεί το Zoledronic Acid Accord
3. Πώς χρησιμοποιείται το Zoledronic Acid Accord
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Zoledronic Acid Accord
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

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

Η δραστική ουσία του Zoledronic Acid Accord 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 υπερασβεσταιμία από όγκο (ΤΙΗ).

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

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

#### Μην πάρετε το Zoledronic Acid Accord:

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

#### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

**Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας προτού πάρετε το Zoledronic Acid Accord**

- Εάν έχετε ή είχατε **νεφρικό πρόβλημα**.
- Εάν έχετε ή είχατε πόνο, 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 Accord.
- 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

Accord και ενημερώστε το γιατρό σας σχετικά με την οδοντιατρική σας θεραπεία.

Για όσο διάστημα λαμβάνετε θεραπεία με Zoledronic Acid Accord, 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 (υπασβεστιαμία), που μερικές φορές οδηγούν σε μυϊκές κράμπες, ξηρό δέρμα, αίσθηση καψίματος, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με Zoledronic Acid Accord. Ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός (καρδιακή αρρυθμία), σπασμοί και σπασμοδικές κινήσεις (τετανία) έχουν αναφερθεί ως δευτερογενείς ανεπιθύμητες ενέργειες σε σοβαρή υπασβεστιαμία. Σε μερικές περιπτώσεις η υπασβεστιαμία μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή. Αν σας παρουσιασθεί οποιοδήποτε από τα παραπάνω, ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας. Αν έχετε προϋπάρχουσα υπασβεστιαμία, αυτή πρέπει να διορθωθεί πριν από την χορήγηση της πρώτης δόσης του Zoledronic Acid Accord. Θα σας χορηγηθούν επαρκή συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D.

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

Το Zoledronic Acid Accord μπορεί να χορηγηθεί σε ανθρώπους ηλικίας 65 ετών και άνω. Δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποδηλώνουν ότι απαιτούνται επιπλέον προφυλάξεις

#### **Παιδιά και έφηβοι**

Η χρήση του Zoledronic Acid Accord δεν συνιστάται σε εφήβους και παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών

#### **Άλλα φάρμακα και Zoledronic Acid Accord**

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

- Αμινογλυκοσίδες (φάρμακα για την 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 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 ζολεδρονικό οξύ 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 Accord 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).

#### **Κόση και θηλασμός**

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

Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί Zoledronic Acid Accord εάν θηλάζετε.

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

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανών**

Υπήρξαν πολύ σπάνια, περιστατικά νωθρότητας και υπνηλίας με τη χρήση του Zoledronic Acid Accord. 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 Accord περιέχει νάτριο.**

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά φιαλίδιο, πράγμα που σημαίνει ότι ουσιαστικά είναι «ελεύθερο νατρίου». Εάν ο γιατρός σας χρησιμοποιήσει ένα διάλυμα κοινού άλατος για την αραιώση του Zoledronic Acid Accord, η δόση του λαμβανόμενου νατρίου θα είναι υψηλότερη.

## **3. Πώς χρησιμοποιείται το Zoledronic Acid Accord**

- Το Zoledronic Acid Accord πρέπει να χορηγείται μόνο από επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης 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 βοηθήσετε να προληφθεί η αφυδάτωση.
- Ακολουθήστε προσεκτικά όλες τις άλλες οδηγίες που θα σας δοθούν από τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή το νοσηλευτή σας.

### **Πόσο Zoledronic Acid Accord 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 Accord**

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

### **Πώς χορηγείται το Zoledronic Acid Accord**

- Το Zoledronic Acid Accord 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 Accord από όσο θα έπρεπε**

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

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό,



τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

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

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. 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 Accord 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 αν 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 υπασβαιστιαιμία).
- Μια διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας που ονομάζεται σύνδρομο Fanconi (κανονικά θα καθορισθεί 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, αιμοφιλία και τετανία (δευτεροπαθής προς την υπασβαιστιαιμία).
- 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 Accord ή μετά τη διακοπή της θεραπείας.

**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 κρούου 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 αθρώσεων.
- Επώδυνη ερυθρότητα και/ή οίδημα του οφθαλμού

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

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

**Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

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

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

Ο γιατρός, ο φαρμακοποιός ή ο νοσηλευτής σας γνωρίζει πώς να φυλάξει σωστά το Zoledronic Acid

Accord (βλ. παράγραφο 6).

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

### **Τι περιέχει το Zoledronic Acid Accord**

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

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

Το Zoledronic Acid Accord διατίθεται σαν υγρό πυκνό διάλυμα σε φιαλίδιο. Το κάθε φιαλίδιο περιέχει 4 mg zoledronic acid.

Κάθε συσκευασία περιέχει ένα φιαλίδιο με πυκνό διάλυμα. Το Zoledronic Acid Accord διατίθεται σε κουτιά που περιέχουν 1, 4 ή 10 φιαλίδια.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας και παραγωγός**

#### **Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Ισπανία

#### **Παραγωγός**

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,  
ul. Lutomiarska 50,95-200 Pabianice, Πολωνία

### **Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

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

**Οι πληροφορίες που ακολουθούν προορίζονται για επαγγελματίες υγείας μόνο:**

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

- Για να παρασκευάσετε ένα διάλυμα για έγχυση που περιέχει 4 mg zoledronic acid, αραιώστε περαιτέρω το πυκνό διάλυμα Zoledronic Acid Accord (5 ml) με 100 ml διάλυμα για έγχυση, ελεύθερο ασβεστίου ή άλλου δισθενούς κατιόντος. Εάν απαιτείται χαμηλότερη δόση Zoledronic Acid Accord, 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 περιέχει ή 0,9% w/v χλωριούχο νάτριο ή 5% w/v διάλυμα γλυκόζης.

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

Οδηγίες για παρασκευή μειωμένων δόσεων Zoledronic Acid Accord:

Ανασύρατε έναν καθορισμένο όγκο του υγρού 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.
- Έχει καταδειχτεί χημική και φυσική σταθερότητα, σε μορφή έτοιμη προς χρήση, επί 36 ώρες σε θερμοκρασία 2 – 8°C.  
Από μικροβιολογική άποψη, το αραιωμένο διάλυμα για έγχυση θα πρέπει να χρησιμοποιείται άμεσα μετά το πρώτο άνοιγμα. 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.
- 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 Accord προς επιβεβαίωση επαρκούς ενυδάτωσης.
- Δοκιμές με διαφόρους τύπους γραμμών έγχυσης από πολυβινυλοχλωρίδιο, πολυαιθυλένιο και πολυπροπυλένιο, δεν έδειξαν ασυμβατότητα με το Zoledronic Acid Accord.
- Λόγω ελλειπών στοιχείων συμβατότητας του Zoledronic Acid Accord με άλλες ενδοφλεβίως χορηγούμενες ουσίες, το Zoledronic Acid Accord δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φάρμακα ή ουσίες, αλλά πρέπει πάντα να χορηγείται μέσω χωριστών γραμμών έγχυσης.

### **Πως να φυλάσσεται το Zoledronic Acid Accord**

- Να φυλάσσεται το Zoledronic Acid Accord σε μέρη που δεν το φθάνουν και δεν το βλέπουν τα παιδιά.
- Να μη χρησιμοποιείτε το Zoledronic Acid Accord μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί.
- Το κλειστό φιαλίδιο δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης
- Το ανασυσταμένο διάλυμα για έγχυση Zoledronic Acid Accord πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως ώστε να αποφευχθεί η μικροβιακή μόλυνση.