

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zoledronic acid Actavis 4 mg/5 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens flakons ar 5 ml koncentrāta satur 4 mg zoledronskābes (Acidum zoledronicum) (monohidrāta veidā).

Viens ml koncentrāta satur 0,8 mg zoledronskābes (monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts).

Dzidrs un bezkrāsains koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

- Ar skeleta sistēmu saistītu gadījumu (patoloģiski lūzumi, mugurkaula kompresija, kaulu apstarošana vai ķirurģiskas manipulācijas kaulos, kā arī audzēju izraisīta hiperkalciēmija) profilakse pieaugušiem pacientiem ar progresējošām ļaundabīgām patoloģijām, kas skar kaulus.
- Audzēja izraisītas hiperkalciēmijas (*Tumor induced hypercalcaemia - TIH*) ārstēšanai pieaugušajiem.

4.2. Devas un lietošanas veids

Zoledronic acid Actavis pacientiem drīkst nozīmēt un ievadīt tikai veselības aprūpes speciālisti, kuriem ir pieredze intravenozi lietojamo bisfosfonātu ievadīšanā. Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar Zoledronic acid Actavis, jāizsniedz lietošanas instrukcija un pacienta atgādinājuma kartīte.

Devas

Ar skeleta sistēmu saistītu gadījumu profilakse pacientiem ar progresējošām ļaundabīgām patoloģijām, kas skar kaulus

Pieaugušie un gados vecāki pacienti

Ar skeleta sistēmu saistītu gadījumu profilaksei pacientiem ar progresējošām ļaundabīgām patoloģijām, kas skar kaulus, ieteicamā deva ir 4 mg zoledronskābes, ko ievada ik pēc 3 līdz 4 nedēļām.

Pacientiem papildus jānozīmē arī iekšķīga 500 mg kalcija un 400 SV D vitamīna dienā.

Pieņemot lēmumu ārstēt pacientus ar metastāzēm kaulos, lai novērstu ar skeleta sistēmu saistītus gadījumus, jāņem vērā, ka ārstēšanas iedarbība novērojama pēc 2 līdz 3 mēnešiem.

TIH ārstēšana

Pieaugušie un gados vecāki pacienti

Ieteicamā deva hiperkalciēmijas gadījumā (pēc albumīnu korekcijas kalcija koncentrācija serumā $\geq 12,0$ mg/dl vai $3,0$ mmol/l) ieteicamā deva ir viena $4,0$ mg zoledronskābes deva.

Nieru darbības traucējumi

TIH:

Zoledronic acid Actavis terapija TIH pacientiem, kuriem ir arī smagi nieru darbības traucējumi, apsverama tikai pēc ārstēšanas riska un ieguvuma novērtēšanas. Klīniskajos pētījumos pacienti, kuriem kreatinīna līmenis serumā bija > 400 mikromoli/l vai > 4,5 mg/dl, netika iekļauti. TIH slimniekiem, kuriem kreatinīna koncentrācija serumā ir < 400 mikromoli/l vai < 4,5 mg/dl, devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ar skeleta sistēmu saistītu gadījumu profilaksei pacientiem ar progresējušām ļaundabīgām patoloģijām, kas skar kaulus:

Uzsākot ārstēšanu ar Zoledronic acid Actavis pacientiem ar multiplo mielomu vai metastātiskiem norobežotu audzēju izraisītiem bojājumiem, jānosaka kreatinīna līmenis serumā un kreatinīna klīrenss (CLcr). CLcr aprēķina no kreatinīna līmeņa serumā, izmantojot *Cockcroft-Gault* formulu. Zoledronic acid Actavis nav ieteicams pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem jau pirms terapijas sākuma, šai pacientu grupai ir CLcr < 30 ml/min. Klīniskajos pētījumos ar zoledronskābi netika iekļauti pacienti, kuriem kreatinīna līmenis serumā bija > 265 mikromoli/l vai > 3,0 mg/dl.

Pacientiem ar metastāzēm kaulos un viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (šai pacientu grupā CLcr 30–60 ml/min) pirms terapijas sākuma ieteicamas šādas Zoledronic acid Actavis devas (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

Sākotnējais kreatinīna klīrenss (ml/min)	Ieteicamā Zoledronic acid Actavis deva*
> 60	4.0 mg zoledronskābes
50-60	3.5 mg* zoledronskābes
40-49	3.3 mg* zoledronskābes
30-39	3.0 mg* zoledronskābes

* Devas aprēķinātas, par mērķi izvēloties AUC 0,66 (mg•st./l) (CLcr = 75 ml/min). Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem mazākās devas varētu izraisīt tādu pašu AUC kā pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir 75 ml/min.

Pēc terapijas sākšanas kreatinīna līmenis serumā jānosaka pirms katras Zoledronic acid Actavis devas ievadīšanas, un ārstēšana jāpārtrauc, ja nieru darbības pasliktinās. Klīniskajos pētījumos nieru darbības pasliktinājums ir definēts sekojoši:

- pacientiem, kuriem sākotnēji kreatinīna koncentrācija ir normas robežās (< 1,4 mg/dl vai < 124 mikromoli/l) – palielināšanās par 0,5 mg/dl vai 44 mikromoliem/l;
- pacientiem, kuriem jau sākotnēji ir patoloģiska kreatinīna koncentrācija (> 1,4 mg/dl vai > 124 mikromoli/l) – palielināšanās par 1,0 mg/dl vai 88 mikromoliem/l.

Klīnisko pētījumu laikā Zoledronic acid Actavis terapiju pabeidza tikai tad, ja kreatinīna koncentrācija atgriezās 10% robežās no sākotnējās koncentrācijas (skatīt 4.4. apakšpunktu). Zoledronic acid Actavis terapija jāatsāk, ievadot tādu pašu devu kā pirms ārstēšanas pārtraukšanas.

Pediātriskā populācija

Zoledronskābes drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā no 1 līdz 17 gadiem, nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 5.1. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

Lietošanas veids

Intravenozai lietošanai.

Zoledronic acid Actavis 4 mg/5 ml koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai pēc atšķaidīšanas līdz 100 ml (skatīt 6.6. apakšpunktu) ievada vienreizējas intravenozas infūzijas veidā, kas nav īsāka par 15 minūtēm.

Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ieteicams lietot mazākas Zoledronic acid Actavis devas (skatīt iepriekš sadaļu „Devas” un 4.4. apakšpunktu).

Norādījumi par mazāku Zoledronic acid Actavis devu pagatavošanu

Ar šļirci paņemiet tik daudz koncentrāta, cik norādīts zemāk:

- 4.4 ml 3.5 mg devai
- 4.1 ml 3.3 mg devai
- 3.8 ml 3.0 mg devai

Ieteikumus par šo zāļu atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā. Paņemtais koncentrāta daudzums jāizšķīdina 100 ml sterila 0,9% m/tilp. nātrija hlorīda šķīduma vai 5% m/tilp. glikozes šķīduma. Deva jāievada vienreizējas intravenozas infūzijas veidā, kas nav īsāka par 15 minūtēm.

Zoledronic acid Actavis nedrīkst sajaukt ar kalciju vai citus divvērtīgus katjonus saturošiem infūziju šķīdumiem, piemēram, Ringera laktāta šķīdumu, un tas jāievada vienreizējas intravenozas infūzijas veidā, izmantojot atsevišķu sistēmu.

Pacientiem pirms un pēc Zoledronic acid Actavis ievadīšanas jānodrošina laba hidratācija.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, citiem bisfosfonātu grupas līdzekļiem vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām
- Barošanas ar krūti periods (skatīt 4.6. apakšpunktu)

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vispārīgi

Lai noteiktu vai ir nodrošināta pietiekama pacientu hidratācija, pacienti pirms Zoledronic acid Actavis ievadīšanas jāizmeklē.

Pacientiem ar sirds mazspējas risku ir jāizvairās no hiperhidratācijas.

Pēc Zoledronic acid Actavis terapijas sākuma ir rūpīgi jākontrolē ar hiperkalciēmiju saistītie standarta vielmaiņas parametri, piemēram, kalcija, fosfātu un magnija koncentrācija serumā. Hipokalciēmijas, hipofosfātēmijas vai hipomagniēmijas gadījumā, var būt nepieciešama īslaicīga papildinoša terapija. Pacientiem ar neārstētu hiperkalciēmiju parasti ir zināmas pakāpes nieru darbības traucējumi, tādēļ jāapsver nepieciešamība rūpīgi kontrolēt nieru darbību.

Pieejamas citas zāles osteoporozes un Pedžeta kaulu slimības ārstēšanai, kas kā aktīvo vielu satur zoledronskābi. Ar Zoledronic acid Actavis ārstēti pacienti nedrīkst vienlaicīgi lietot šīs zāles vai kādas citas bisfosfonātu grupas zāles, jo nav zināma šo zāļu kombinētā iedarbība.

Nieru mazspēja

Pacienti, kuri slimo ar TIH un kuriem ir nieru darbības traucējumu pazīmes, atbilstoši jāizmeklē lai noteiktu, vai potenciālais ieguvums no Zoledronic acid Actavis terapijas atsver iespējamo risku.

Pieņemot lēmumu ārstēt pacientus ar metastāzēm kaulos, lai novērstu ar skeleta sistēmu saistītus gadījumus, jāņem vērā, ka ārstēšanas iedarbība novērojama pēc 2 līdz 3 mēnešiem.

Zoledronic acid Actavis lietošana, kā tas norādīts 4.1. un 4.2. apakšpunktā, ir saistīta ar ziņojumiem par nieru darbības traucējumiem. Faktori, kas var palielināt nieru darbības traucējumu risku, ir dehidratācija, iepriekšēji nieru darbības traucējumi, atkārtoti zoledronskābes un citu bisfosfonātu terapijas cikli, kā arī citu nefrotoksisku zāļu lietošana. Lai gan risks, ievadot 4 mg lielu zoledronskābes devu 15 minūšu laikā, samazinās, nieru darbības traucējumi joprojām ir iespējami. Saņemti ziņojumi par nieru bojājumiem, nieru mazspējas progresēšanu un dialīzes nepieciešamību pacientiem, kuri saņēma 4 mg zoledronskābes sākuma vai vienreizēju devu. Kreatinīna koncentrācijas palielināšanos, lai gan retāk, novēro arī dažiem pacientiem, kuri ilgstoši saņem zoledronskābi ieteicamajās devās ar skeleta sistēmu saistītu gadījumu profilaksei.

Kreatinīna līmenis serumā pacientiem jānosaka pirms katras Zoledronic acid Actavis devas ievadīšanas. Uzsākot ārstēšanu pacientiem ar metastāzēm kaulos un viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, ieteicamas mazākas zoledronskābes devas. Pacientiem, kuriem ārstēšanas laikā rodas nieru darbības pasliktināšanās pazīmes, Zoledronic acid Actavis lietošana jāpārtrauc. Zoledronic acid Actavis lietošanu drīkst atsākt, kad kreatinīna līmenis serumā atjaunojas 10% robežās no sākotnējā līmeņa. Ārstēšanu ar Zoledronic acid Actavis jāatsāk, ievadot tādu pašu devu kā pirms ārstēšanas pārtraukšanas.

Ņemot vērā iespējamo zoledronskābes ietekmi uz nieru darbību, to ka trūkst klīnisko drošuma datu par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (klīniskajos pētījumos tie ir attiecīgi definēti kā kreatinīna koncentrācija serumā ≥ 400 mikromoli/l vai $\geq 4,5$ mg/dl TIH slimniekiem un ≥ 265 mikromoli/l vai $\geq 3,0$ mg/dl vēža slimniekiem ar metastāzēm kaulos) pirms terapijas sākuma un to, ka ir pieejami tikai ierobežoti farmakokinētiskie dati par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min) pirms terapijas sākuma, Zoledronic acid Actavis lietošana nav ieteicama pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem.

Aknu mazspēja

Tā kā pieejama tikai ierobežota klīniskā informācija par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem, nav iespējams sniegt specifiskus ieteikumus šai pacientu grupai.

Osteonekroze

Žokļa kaulu osteonekroze

Klīniskajos pētījumos retāk ziņots par žokļa osteonekrozi (ŽON) pacientiem, kuri saņēmuši zoledronskābi. Pēc reģistrācijas pieredze un literatūra norāda uz biežāku ŽON ziņojumu skaitu, pamatojoties uz audzēja tipu (progresējošs krūts vēzis, multiplā mieloma). Pētījums parādīja, ka ŽON gadījumu skaits bija lielāks mielomas pacientiem, salīdzinot ar citiem vēža gadījumiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem mutē ir neizārstēti vaļēji mīksto audu bojājumi, ārstēšanas uzsākšana vai jauna ārstēšanas kursa uzsākšana ir jāatliek, izņemot neatliekamas medicīniskas situācijas. Pacientiem ar vienlaikus esošiem riska faktoriem pirms ārstēšanas ar bisfosfonātiem uzsākšanas ir rekomendēta zobu izmeklēšana ar piemērotu profilaktisku zobu sanācību un individuāla ieguvuma-riska izvērtēšana.

Sekojoši riska faktori jāņem vērā, izvērtējot individuālo ŽON rašanas risku:

- bisfosfonātu iedarbības stiprums (lielāks risks ir stiprākas iedarbības savienojumam), ievadīšanas veids (lietojot parenterāli, ir lielāks risks) un kopējā bisfosfonātu deva;
- vēzis, vienlaikus esoši stāvokļi (piemēram, anēmija, koagulopātijas, infekcija), smēķēšana;
- vienlaicīga ārstēšana: ķīmijterapija, angioģenēzes inhibitori (skatīt 4.5. apakšpunktu), staru terapija galvai un kaklam, kortikosteroīdi;
- zobu slimība anamnēzē, nepietiekama mutes dobuma higiēna, periodontāla slimība, invazīvas zobu procedūras (piemēram, zobu ekstrakcija) un nepietiekami pieguļošas zobu protēzes.

Terapijas ar Zoledronic Acid Actavis laikā visiem pacientiem jāiesaka uzturēt labu mutes dobuma higiēnu, veikt regulāras zobu pārbaudes un nekavējoties ziņot par jebkādiem simptomiem mutes dobumā, kā piemēram, zobu kustīgumu, sāpēm vai pietūkumu, vai nedzīstošām čūlām vai izdalījumiem.

Terapijas laikā invazīvas zobu procedūras jāveic tikai pēc rūpīgas izvērtēšanas un no tām jāizvairās, ja terapija ar zoledronskābi ir laika ziņā tuvu. Pacientiem, kuriem attīstījusies žokļa osteonekroze lietojot bisfosfonātus, ķirurģiskas zobārstnieciskas procedūras var pasliktināt šo stāvokli. Nav pieejama informācija, lai izlemtu, vai terapijas ar bisfosfonātiem pārtraukšana tiešām samazinās žokļa osteonekrozes attīstības risku pacientiem, kuriem nepieciešams veikt ķirurģiskas zobārstnieciskas procedūras.

Rīcības plāns pacientiem, kuriem attīstās ŽON, jā sastāda ārstējošā terapeita un zobārsta vai zobu ķirurga ar pieredzi ŽON ārstēšanā ciešā sadarbībā. Jāapsver pagaidu ārstēšanas ar zoledronskābi pārtraukšana, līdz stāvoklis uzlabojas un veicinošie riska faktori ir pēc iespējas mazināti.

Citu ķermeņa daļu osteonekroze

Lietojot bisfosfonātus, galvenokārt saistībā ar ilgtermiņa terapiju, ziņots par ārējā dzirdes kanāla osteonekrozi. Iespējamie ārējā dzirdes kanāla osteonekrozes riska faktori ir steroīdu lietošana un ķīmijterapija, un/vai vietējie riska faktori, piemēram, infekcija vai trauma. Pacientiem, kuri lieto bisfosfonātus, jāapsver ārējā dzirdes kanāla osteonekrozes iespējamība, ja novērojami ar ausi saistīti simptomi, tostarp hroniskas auss infekcijas.

Papildus ir bijuši atsevišķi ziņojumi par osteonekrozi citās ķermeņa daļās, tajā skaitā gūžā un augšstilbā, par ko pārsvarā ziņoja ar zoledronskābi ārstētiem pieaugušajiem pacientiem ar vēzi.

Skeleta muskuļu sāpes

Pēcregistrācijas periodā saņemti ziņojumi par stiprām un atsevišķos gadījumos darba nespēju izraisošām kaulu, locītavu un/vai muskuļu sāpēm pacientiem, kuri lietojuši zoledronskābi kā norādīts 4.1. un 4.2. apakšpunktā. Tomēr šādi ziņojumi saņemti reti. Simptomu parādīšanās laiks bija robežās no vienas dienas līdz dažiem mēnešiem pēc terapijas uzsākšanas. Vairumam pacientu, terapiju pārtraucot, simptomi samazinājās. Nelielai daļai pacientu, atsākot terapiju ar zoledronskābi vai citu bisfosfonātu, novēroja simptomu atkārtosanos.

Netipiski augšstilba kaula lūzumi

Saistībā ar bisfosfonātu lietošanu saņemti ziņojumi par netipiskiem subtrohanteriem un diafizāriem augšstilba kaula lūzumiem, galvenokārt pacientēm, kurām ilgstoši ārstēta osteoporozē. Šādi taisni vai slīpi lūzumi var rasties jebkurā vietā visa augšstilba kaula garumā, sākties tieši zem mazā trohantera līdz pat suprakondilārajam izliekumam. Šie lūzumi visbiežāk rodas pēc nelielas traumas vai ar traumām nesaistītos gadījumos, un dažiem pacientiem vairākas nedēļas vai mēnešus pirms pilnīga augšstilba kaula lūzuma novēroja sāpes augšstilbā vai cirksnī, bieži saistītas ar saskatāmām stresa lūzumu pazīmēm. Lūzumi bieži ir bilaterāli; tādēļ ar pacientiem, kuri tiek ārstēti ar bisfosfonātiem un kuriem ir apstiprināts augšstilba kaula korpusa lūzums, jāveic arī kontralaterālā augšstilba kaula izmeklēšana. Pēc šādiem lūzumiem ziņots par apgrūtinātu kaulu saaugšanu. Pamatojoties uz individuālu ieguvuma un riska novērtējumu, un, kamēr tiek novērtēts pacienta stāvoklis, pacientiem ar aizdomām par netipiskiem augšstilba kaula lūzumiem jāapsver bisfosfonātu terapijas pārtraukšana.

Bisfosfonātu terapijas laikā pacientam jāiesaka ziņot par jebkādam sāpēm augšstilbā, gūžā vai cirksnī un ikviens patients ar šādiem simptomiem jāpārbauda vai nav nepilnīgs augšstilba kaula lūzums.

Hipokalciēmija

Saņemti ziņojumi par hipokalciēmijas gadījumiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar zoledronskābi. Smagas hipokalciēmijas gadījumos sekundāri ziņots par sirds aritmiju un neiroloģiskām blakusparādībām (tajā skaitā krampjiem, hipoestēziju un tetāniju). Ziņots par smagas hipokalciēmijas gadījumiem, kad bija nepieciešama hospitalizācija. Dažos gadījumos iespējama dzīvībai bīstama hipokalciēmija (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ieteicams ievērot piesardzību, lietojot zoledronskābi kopā ar zālēm, kuras mēdz izraisīt hipokalciēmiju, jo tās var radīt sinerģisku ietekmi, izraisot smagu hipokalciēmiju (skatīt 4.5. apakšpunktu). Pirms uzsākt ārstēšanu ar zoledronskābi, jānosaka kalcija līmenis serumā un jākorrigē hipokalciēmija. Pacientiem ieteicama adekvāta kalcija un D vitamīna uzņemšana.

Palīgviela(-s)

Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā flakonā, - būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Klīnisko pētījumu laikā, lietojot kā norādīts 4.1. un 4.2. apakšpunktā, zoledronskābe tika ievadīta vienlaicīgi ar parasti lietojamajiem pretvēža līdzekļiem, diurētiskajiem, antibiotiskajiem un analgētiskajiem līdzekļiem, tomēr netika novērota klīniski redzama mijiedarbība. Nozīmīgu zoledronskābes saistību ar plazmas olbaltumvielām nenovēro un tā *in vitro* nenomāc cilvēka P450 grupas enzīmus (skatīt 5.2. apakšpunktu), tomēr nav veikti formāli klīniskas mijiedarbības pētījumi.

Piesardzība ir ieteicama gadījumā, ja bisfosfonātu grupas līdzekļus ievada vienlaicīgi ar aminoglikozīdiem, kalcitonīnu vai cilpas diurētiskiem līdzekļiem, jo šīm zālēm var būt papildinoša iedarbība, kā rezultātā kalcija koncentrācija serumā samazinās ilgāku laiku, kā nepieciešams (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Piesardzība nepieciešama, ja Zoledronic acid Actavis lieto vienlaicīgi ar citām potenciāli nefrotoksiskām zālēm. Uzmanība jāpievērš arī iespējamai hipomagnēmijas attīstībai terapijas laikā.

Pacientiem ar multiplo mielomu Zoledronic acid Actavis lietošana kombinācijā ar talidomīdu var palielināt nieru darbības traucējumu risku.

Lietojot Zoledronic acid Actavis vienlaicīgi ar antiangiogēniem līdzekļiem ieteicams ievērot piesardzību, jo pacientiem, kuri tika ārstēti ar abām šīm zālēm vienlaicīgi, novērots palielināts ŽON gadījumu sastopamības biežums.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Nav pietiekamas informācijas par zoledronskābes lietošanu grūtniecēm. Reproductīvie pētījumi ar zoledronskābi, izmantojot dzīvniekus, liecina reproductīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Iespējamais risks cilvēkiem nav zināms. Zoledronic acid Actavis grūtniecības laikā nevajadzētu lietot. Sievietēm reproductīvajā vecumā jāiesaka izvairīties no grūtniecības iestāšanās.

Barošana ar krūti

Nav zināms vai zoledronskābe izdalās ar mātes pienu. Zoledronic acid Actavis lietošana ir kontrindicēta mātēm, kuras baro bērnu ar krūti (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Fertilitāte

Pētījumos ar žurkām tika izvērtēts zoledronskābes izraisītais, ar vecāku un F1 paaudzes fertilitāti saistīto nevēlamo blakusparādību potenciāls. Novēroja pastiprinātu farmakoloģisko iedarbību, kas saistīta ar savienojuma nomācošo iedarbību uz kalcija metabolismu skeleta kaulaudos, kā rezultātā attīstījās pirmsdzemdību hipokalcēmija, kas ir bisfosfonātu klasei raksturīga blakusparādība, distocija un pētījums tika priekšlaicīgi pārtraukts. Tādēļ šie rezultāti neļauj izdarīt secinājumus par zoledronskābes ietekmi uz cilvēku fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nevēlamās blakusparādības, piemēram, reibonis un miegainība, var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, tāpēc Zoledronic acid Actavis lietošanas laikā, vadot transportlīdzekļus un apkalpojot mehānismus, jāievēro piesardzība.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Pirmo trīs dienu laikā pēc Zoledronic acid Actavis ievadīšanas, kā tas norādīts 4.1. un 4.2. apakšpunktā, bieži ziņots par akūtās fāzes reakcijām, ko pavada tādi simptomi, kā, piemēram, sāpes kaulos, drudzis, nogurums, artrālģija, mialģija, drebuļi un artrīts ar sekojošu locītavu pietūkumu. Šie simptomi parasti izzūd dažu dienu laikā (skatīt izvēlēto blakusparādību aprakstu).

Zoledronic acid Actavis lietošana apstiprinātu indikāciju ārstēšanai ir saistīta ar sekojošiem būtiskiem riskiem:

Nieru darbības traucējumi, žokļa osteonekroze, akūtās fāzes reakcijas, hipokalcēmija, kambaru fibrilācija, anafilakse, intersticiāla plaušu slimība. Visu identificēto risku sastopamības biežums apkopots tabulā Nr. 1

Tabulā apkopoto blakusparādību saraksts

Tabulā Nr. 1 uzskaitītas sekojošas nevēlamas blakusparādības, kas novērotas klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas perioda ziņojumos pēc ilgstošas (galvenokārt) ārstēšanas ar 4 mg zoledronskābi:

Tabula Nr. 1

Nevēlamās blakusparādības ir norādītas atbilstoši sastopamības biežumam, vispirms norādot biežāk novērotās blakusparādības. Izmantoti sekojoši sastopamība biežuma apzīmējumi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>	
Bieži:	Anēmija
Retāk:	Trombocitopēnija, leikopēnija
Reti:	Pancitopēnija
<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>	
Retāk:	Paaugstinātas jutības reakcijas
Reti:	Angioneirotiskā tūska
<i>Psihiskie traucējumi</i>	
Retāk:	Uzbudinājums, miega traucējumi
Reti:	Apjukums
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	
Bieži:	Galvassāpes
Retāk:	Reibonis, parestēzija, garšas sajūtas izmaiņas, hipoestēzija, hiperestēzija, trīce, miegainība
Ļoti reti:	Krampji, hipoestēzija un tetānija (sekundāri hipokalciēmijai)
<i>Acu bojājumi</i>	
Bieži:	Konjunktivīts
Retāk:	Neskaidra redze, sklerīts un orbītas iekaisums
Reti:	Uveīts
Ļoti reti:	Episklerīts
<i>Sirds funkcijas traucējumi</i>	
Retāk:	Hipertensija, hipotensija, priekškambaru fibrilācija, hipotensija, kas izraisīja ģīboni vai cirkulatoro kolapsu
Reti:	Bradikardija, sirds aritmija (sekundāri hipokalciēmijai)
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i>	
Retāk:	Elpas trūkums, klepus, bronhu konstrikcija
Reti:	Intersticiāla plaušu slimība
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>	
Bieži:	Slikta dūša, vemšana, samazināta apetīte
Retāk:	Caureja, aizcietējums, sāpes vēderā, dispepsija, stomatīts, sausuma sajūta mutē
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>	
Retāk:	Nieze, izsitumi (tajā skaitā – eritematozi un makulozi izsitumi), pastiprināta svīšana
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>	
Bieži:	Sāpes kaulos, mialģija, artralģija, ģeneralizētas sāpes
Retāk:	Muskuļu spazmas, žokļa osteonekroze
Ļoti reti:	Ārējā dzirdes kanāla osteonekroze (bisfosfonātu klases nevēlamā blakusparādība) un osteonekroze citās ķermeņa daļās, tajā skaitā gūžā un augšstilbā

<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i>	
Bieži:	Nieru darbības traucējumi
Retāk:	Akūta nieru mazspēja, hematūrija, proteīnūrija
Reti	Iegūts Fankoni sindroms
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>	
Bieži:	Drudzis, gripai līdzīgs sindroms (tajā skaitā – nogurums, drebuļi, savārgums un pietvīkums)
Retāk:	Astēnija, perifēra tūska, reakcijas injekcijas vietā (tajā skaitā – sāpes, kairinājums, tūska, sacietējums), sāpes krūškurvī, ķermeņa masas palielināšanās, anafilaktiskas reakcijas/šoks, nātrene
Reti:	Artrīts un locītavu pietūkums, kā akūtās fāzes reakcijas simptomi
<i>Izmeklējumi</i>	
Ļoti bieži:	Hipofosfatēmija
Bieži:	Palielināta kreatinīna un urīnvielas koncentrācija asinīs, hipokalciēmija
Retāk:	Hipomagniēmija, hipokaliēmija
Reti:	Hiperkaliēmija, hipernatriēmija

Izvēlēto blakusparādību apraksts

Nieru darbības traucējumi

Zoledronskābes lietošana, kā tas norādīts 4.1. un 4.2. apakšpunktā, tiek saistīta ar saņemtiem ziņojumiem par nieru darbības traucējumiem. Zoledronskābes reģistrācijas pētījumu drošuma informācijas kopējā analizē par ar skeleta saistīto blakusparādību profilaksi pacientiem ar progresējošām ļaundabīgām patoloģijām, kas skar kaulus, nieru darbības traucējumu, kas iespējami saistīti ar zoledronskābes lietošanu (nevēlamas blakusparādības), sastopamības biežums bija sekojošs: multiplā mieloma (3,2%), prostatas vēzis (3,1%), krūts vēzis (4,3%), plaušu un citi norobežoti audzēji (3,2%). Faktori, kas var palielināt nieru darbības traucējumu iespējamību ir dehidratācija, iepriekšēji nieru darbības traucējumi, atkārtota ārstēšana ar zoledronskābi vai citiem bisfosfonātiem, kā arī lietošana kopā ar nefrotoksiskām zālēm vai arī ievadot zāles īsākā infūzijas laikā nekā ieteikts. Saņemti ziņojumi par nieru bojājumiem, nieru darbības traucējumu progresēšanu līdz nieru mazspējai un tai sekojošu dialīzi pacientiem, kuriem tika ievadīta 4 mg zoledronskābes sākuma deva vai vienreizēja deva (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Žokļa osteonekroze

Saņemti ziņojumi par žokļa osteonekrozes gadījumiem pārsvarā vēža slimniekiem, kuri ārstēti ar zālēm, kas nomāc kaulu rezorbiju, piemēram, zoledronskābe (skatīt 4.4. apakšpunktu). Daudzi no šiem slimniekiem tika ārstēti ar ķīmijterapiju un kortikosteroīdiem un viņiem bija lokālas infekcijas, tajā skaitā osteomielīta pazīmes. Lielākā daļa ziņojumu attiecas uz vēža slimniekiem pēc zoba izraušanas vai citām ķirurģiskām zobārstnieciskām procedūrām.

Priekškambaru fibrilācija

Vienā 3 gadu ilgā, randomizētā, dubultmaskētā kontrolētā pētījumā, kurā tika izvērtēta 5 mg zoledronskābes devas lietošanas efektivitāte un drošums, salīdzinot ar placebo pēcmenopauzes osteoporozes (PMO) ārstēšanai, lietojot vienu reizi gadā, kopējais priekškambaru fibrilācijas attīstības biežums bija 2,5% (96 no 3862) un 1,9% (75 no 3852) pacientu, kuri attiecīgi saņēma 5 mg zoledronskābes devu un placebo. Nopietnas blakusparādības - priekškambaru fibrilācijas sastopamības biežums bija 1,3% (51 no 3862) pacientu grupā, kuri saņēma 5 mg zoledronskābes, un 0,6% (22 no 3852) pacientu, kuri saņēma placebo. Šajā pētījumā novērotās atšķirības nav konstatētas citos pētījumos ar zoledronskābi, tostarp tajos, kuros 4 mg zoledronskābes deva tika lietota onkoloģijas pacientiem ik pēc 3–4 nedēļām. Mehānisms, kas izraisa biežāku priekškambaru fibrilācijas sastopamību šajā vienā pētījumā, nav zināms.

Akūtās fāzes reakcijas

Šī blakusparādība sastāv no simptomu kopuma, kas ietver drudzi, mialģiju, galvassāpes, sāpes ekstremitātēs, sliktu dūšu, vemšanu, caureju, artralģiju un artrītu ar sekojošu locītavu pietūkumu. Simptomi attīstās ≤ 3 dienas pēc zoledronskābes infūzijas ievadīšanas (kā norādīts 4.1. un 4.2. apakšpunktā), un reakcija tiek raksturota ar vārdiem „gripai līdzīgi simptomi” vai „simptomi pēc devas lietošanas”.

Netipiski augšstilba kaula lūzumi

Pēcregistrācijas periodā ziņots par sekojošām blakusparādībām (sastopamības biežums - reti): Netipiski subtrohanteri un diafizāri augšstilba kaula lūzumi (bisfosfonātu klasei raksturīgas blakusparādības).

Ar hipokalciēmiju saistītas nevēlamas blakusparādības

Hipokalciēmija ir būtisks identificēts riska faktors apstiprinātajām zoledronskābes indikācijām. Pamatojoties uz klīniskajos pētījumos un pēc-reģistrācijas perioda gadījumu pārskatu, ir pietiekošs pierādījumu daudzums, lai apstiprinātu saistību starp ārstēšanu ar zoledronskābi, ziņoto hipokalciēmijas gadījumu, un sekundāri attīstījušos sirds aritmiju. Turklāt šajos gadījumos ir pierādījumi saistībai starp hipokalciēmiju un sekundārām neiroloģiskām blakusparādībām, tajā skaitā krampjiem, hipoestēziju un tetāniju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīniskā pieredze par akūtu pārdozēšanu ar zoledronskābi ir ierobežota. Saņemti ziņojumi par kļūdainu zoledronskābes ievadīšanu devās līdz pat 48 mg. Pacienti, kuri saņēmuši lielākas devas nekā ieteikts (skatīt 4.2. apakšpunktu), rūpīgi jānovēro, jo dažos gadījumos novēroti nieru darbības traucējumi (tajā skaitā nieru mazspēja) un seruma elektrolītu (tajā skaitā kalcija, fosfora un magnija) līmeņa izmaiņas. Ja klīniski indicēts, hipokalciēmijas gadījumā nepieciešams veikt intravenozu kalcija glikonāta infūziju.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: līdzekļi kaulu slimību ārstēšanai, bisfosfonāti, ATĶ kods: M05BA08

Zoledronskābe pieder bisfosfonātu grupai un tā iedarbojas galvenokārt uz kauliem. Tā ir kaulu osteoklastu resorbcijas inhibitors.

Bisfosfonātu selektīvo iedarbību uz kaulaudiem pamato to augstā afinitāte pret mineralizētiem kaulaudiem, tomēr precīzs molekulārais mehānisms, kas izraisa osteoklastu aktivitātes nomākumu, joprojām nav noskaidrots. Ilgstošos pētījumos, izmantojot dzīvniekus, zoledronskābe nomāc kaulu resorbciju, turklāt nenovēro nevēlamu ietekmi uz kaulu veidošanos, mineralizāciju un kaulu mehāniskajām īpašībām.

Turklāt, papildus tam, ka zoledronskābe ir spēcīgs kaulu resorbcijas inhibitors, tai ir zināma arī pretaudzēju aktivitāte, kas varētu veicināt tās vispārējo efektivitāti, ārstējot metastāzes kaulos. Preklīniskajos pētījumos ir pierādītas šādas zoledronskābes īpašības:

- *In vivo*: Kaulu osteoklastu resorbcijas nomākums, kas ietekmē kaulu smadzeņu mikrovidi, padarot to mazāk caurlaidīgu audzēju šūnu augšanai, antiangiogēna un pretsāpju iedarbība.

- *In vitro*: Osteoblastu proliferācijas nomākums, tieša citostatiska un proapoptotiska aktivitāte pret audzēja šūnām, sinerģiska citostatiska iedarbība ar citiem pretvēža līdzekļiem, kā arī anti-adhezīva/invazīva aktivitāte.

Klīnisko pētījumu rezultāti, lietojot ar skeleta sistēmu saistītu gadījumu profilaksei pacientiem ar progresējošām patoloģijām, kas skar kaulus

Pirmajā randomizētā, dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā pētījumā 4 mg zoledronskābes salīdzināja ar placebo, lietojot ar skeleta sistēmu saistītu gadījumu profilaksei (*Skeletal Related Events* - SREs) prostatas vēža slimniekiem. 4 mg zoledronskābes ievērojami samazina pacientu daļu, kuriem bijis vismaz viens ar skeleta sistēmu saistīts gadījums (SRE), pagarina vidējo laiku līdz pirmajam SRE par > 5 mēnešiem un samazina saslimstību biežumu uz pacientu gada laikā - skeleta sistēmas patoloģiju biežumu. Atkārtotu gadījumu analīze, salīdzinot pacientu grupas, kas saņēma 4 mg zoledronskābes un placebo, uzrāda SRE attīstības riska samazinājumu par 36%. Pacientiem, kuri saņēma 4 mg zoledronskābes, salīdzinot ar placebo, ir aprakstītas mazāks stipras sāpes. Nozīmīgus lielumus atšķirība sasniedz 3., 9., 21. un 24. mēnesī. Pacientiem, kuri saņēma 4 mg zoledronskābes, patoloģiskus lūzumus novēroja retāk. Pacientiem ar blastu bojājumiem terapijas efektivitāte bija mazāk izteikta. Efektivitātes pētījuma rezultāti ir atspoguļoti tabulā Nr. 2.

Otrajā pētījumā, kurā tika iekļauti pacienti ar norobežotiem audzējiem, izņemot krūts dziedzeru un prostatas vēzi, 4 mg zoledronskābes, ievērojami samazināja pacientu daļu ar SRE, pagarināja vidējo laiku līdz pirmajam SRE par > 2 mēnešiem un samazināja skeleta patoloģiju sastopamības biežumu. Atkārtotu gadījumu analīze, salīdzinot pacientu grupas, kas saņēma 4 mg zoledronskābes un placebo, liecina par SRE attīstības riska samazinājumu par 30,7%. Efektivitātes pētījuma rezultāti ir apkopoti tabulā Nr. 3.

Tabula Nr. 2: Efektivitātes pētījuma rezultāti (prostatas vēža slimnieki, kuri saņem hormonu terapiju)

	<u>Jebkāda veida SRE (+TIH)</u>		<u>Lūzumi*</u>		<u>Kaulu staru terapija</u>	
	Zoledronskābe 4 mg	Placebo	Zoledronskābe 4 mg	Placebo	Zoledronskābe 4 mg	Placebo
N	214	208	214	208	214	208
Pacientu daļa ar SREs (%)	38	49	17	25	26	33
p vērtība	0,028		0,052		0,119	
Vidējais laiks līdz SRE (dienas)	488	321	NS	NS	NS	640
p vērtība	0,009		0,020		0,055	
Ar skeleta patoloģijām saistītās saslimstības biežums	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
p vērtība	0,005		0,023		0,060	
Riska samazinājums daudzkārtēju patoloģiju gadījumā** (%)	36	-	NP	NP	NP	NP
p vērtība	0,002		NP		NP	

* Ieskaitot vertebrālus un ne-vertebrālus lūzumus

** Uzskaita visus ar skeleta sistēmu saistītus gadījumus, kopējo skaitu, kā arī laiku līdz katra gadījuma parādīšanās brīdim pētījuma laikā

NS Nav sasniegts

NP Nav piemērojams

Tabula Nr. 3: Efektivitātes pētījuma rezultāti (pacienti ar norobežotiem audzējiem, izņemot krūts dziedera un prostatas vēzi)

	<u>Jebkāda veida SRE (+TIH)</u>		<u>Lūzumi*</u>		<u>Kaulu staru terapija</u>	
	Zoledronskābe 4 mg	Placebo	Zoledronskābe 4 mg	Placebo	Zoledronskābe 4 mg	Placebo
N	257	250	257	250	257	250
Pacientu daļa ar SREs (%)	39	48	16	22	29	34
p vērtība	0,039		0,064		0,173	
Vidējais laiks līdz SRE (dienas)	236	155	NS	NS	424	307
p vērtība	0,009		0,020		0,079	
Ar skeleta patoloģijām saistītās saslimstības biežums	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
p vērtība	0,012		0,066		0,099	
Riska samazinājums daudzkārtēju patoloģiju gadījumā** (%)	30,7	-	NA	NA	NA	NA
p vērtība	0,003		NA		NA	

* Ieskaitot vertebrālus un ne-vertebrālus lūzumus

** Uzskaita visus ar skeleta sistēmu saistītos gadījumus, kopējo skaitu, kā arī laiku līdz katra gadījuma parādīšanās brīdim pētījuma laikā

NS Nav sasniegts

NP Nav piemērojams

III fāzes randomizētā, dubultmaskētā pētījuma gaitā 4 mg zoledronskābes salīdzināja ar pamidronātu pa 90 mg, ko ievadīja ik pēc 3 līdz 4 nedēļām pacientiem ar multiplo mielomu vai krūts dziedera vēzi un vismaz vienu kaulu bojājumu. Iegūtie rezultāti liecina, ka 4 mg zoledronskābes efektivitāte SREs profilaksē ir salīdzināma ar 90 mg pamidronāta aktivitāti. Atkārtotu gadījumu analīze, salīdzinot pacientu grupas, kas saņēma 4 mg zoledronskābes un pamidronātu, uzrāda nozīmīgu SRE attīstības riska samazinājumu par 16%. Efektivitātes pētījuma rezultāti ir attēloti tabulā Nr. 4.

Tabula Nr. 4: Efektivitātes pētījuma rezultāti (pacienti ar krūts dziedera vēzi un multiplo mielomu)

	<u>Jebkāda veida SRE (+TIH)</u>		<u>Lūzumi*</u>		<u>Kaulu staru terapija</u>	
	Zoledronskābe 4 mg	Pam 90 mg	Zoledronskābe 4 mg	Pam 90 mg	Zoledronskābe 4 mg	Pam 90 mg
N	561	555	561	555	561	555
Pacientu daļa ar SREs (%)	48	52	37	39	19	24
p vērtība	0,198		0,653		0,037	
Vidējais laiks līdz SRE (dienas)	376	356	NS	714	NS	NS
p vērtība	0,151		0,672		0,026	

	<u>Jebkāda veida SRE (+TIH)</u>		<u>Lūzumi*</u>		<u>Kaulu staru terapija</u>	
	Zoledronskābe 4 mg	Pam 90 mg	Zoledronskābe 4 mg	Pam 90 mg	Zoledronskābe 4 mg	Pam 90 mg
Ar skeleta patoloģijām saistītās saslimstības biežums	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
p vērtība	0,084		0,614		0,015	
Riska samazinājums daudzkārtēju patoloģiju gadījumā** (%)	16	-	NP	NP	NP	NP
p vērtība	0,030		NP		NP	

* Ieskaitot vertebrālus un ne-vertebrālus lūzumus

** Uzskaita visus ar skeleta sistēmu saistītos gadījumus, kopējo skaitu, kā arī laiku līdz katra gadījuma parādīšanās brīdim pētījuma laikā

NS Nav sasniegts

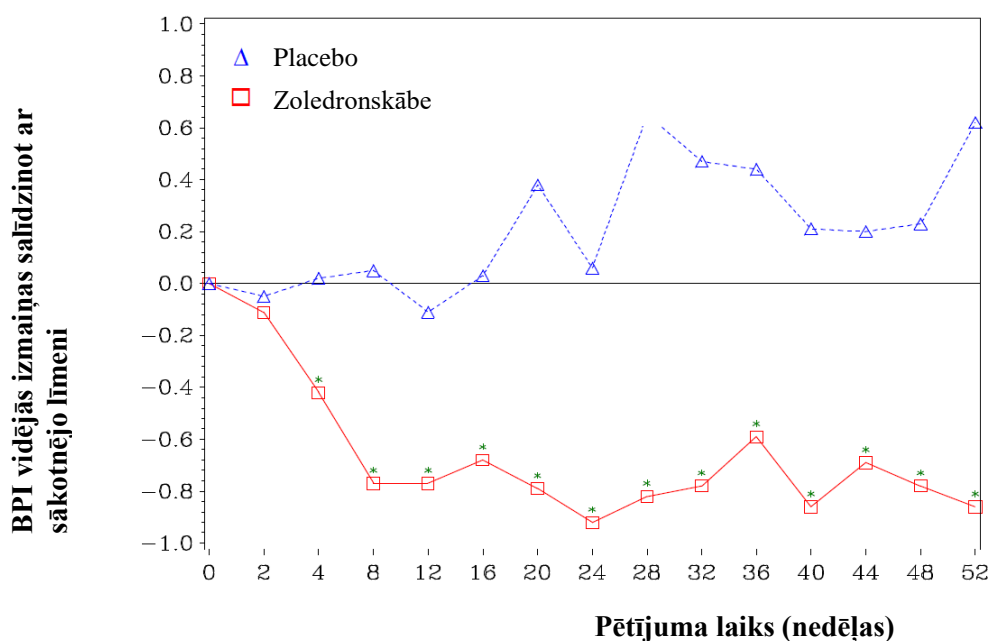
NP Nav piemērojams

4 mg zoledronskābes arī tika pētīta arī dubultmaskētā, randomizētā, placebo kontrolētā pētījumā, kurā piedalījās 228 pacienti, kuriem dokumentētas krūts vēža izraisītas metastāzes kaulos, lai izvērtētu, kā 4 mg zoledronskābes ietekmē ar skeleta sistēmu saistītu gadījumu (*Skeletal Related Events* - SRE) sastopamības biežuma izmaiņas, ko aprēķina, kopējo ar skeletu saistīto gadījumu skaitu (izņemot hiperkalciēmiju un ņemot vērā iepriekšējos kaulu lūzumus) dalot ar kopējo riska periodu. Viena gada laikā ik pa četrām nedēļām pacienti saņēma vai nu 4 mg zoledronskābes vai placebo. Pacienti tika vienmērīgi sadalīti zoledronskābes lietotāju un placebo grupās.

SRE sastopamības biežums (gadījumu skaits uz cilvēku gada laikā) bija 0,628 pacientu grupā, kuri saņēma zoledronskābi, un 1,096 pacientu grupā, kuri saņēma placebo. Attiecība starp pacientu skaitu, kuriem novēroja vismaz vienu SRE (izņemot hiperkalciēmiju), bija 29,8% pacientu grupā, kuri saņēma zoledronskābi, salīdzinot ar 49,6% pacientu grupā, kuri saņēma placebo ($p=0,003$). Vidējais laiks līdz pirmā SRE konstatēšanai pacientu grupā, kuri saņēma zoledronskābi, netika sasniegts līdz pat pētījuma beigām un tas bija ievērojami ilgāks, salīdzinot ar pacientu grupu, kuri saņēma placebo ($p=0,007$). Vairāku gadījumu analīze liecina, ka 4 mg zoledronskābes samazina SRE risku par 41% (riska attiecība=0,59, $p=0,019$) salīdzinot ar placebo.

Pēc 4 nedēļu perioda un katrā pētījuma starpposmā pacientu grupā, kuri saņēma zoledronskābi, tika novērots statistiski ticams sāpju samazinājums (izmantojot *Brief Pain Inventory*, BPI), salīdzinot ar pacientu grupu, kuri saņēma placebo (Attēls Nr. 1). Lietojot zoledronskābi, sāpju samazinājums visu laiku bija zemāks par sākotnējo līmeni un vienlaikus tas saistīts ar tendenci uz mazāku nepieciešamību lietot analgētiskos līdzekļus.

Attēls Nr. 1.: BPI vidējās izmaiņas salīdzinot ar sākotnējo līmeni. Statistiski nozīmīgas izmaiņas ir iezīmētas (* $p < 0,05$), salīdzinot 4 mg zoledronskābes un placebo



Pētījums CZOL446EUS122/SWOG

Šī novērojuma pētījuma primārais mērķa kritērijs bija novērtēt žokļa osteonekrozes (ŽON) kumulatīvo sastopamību 3 gadu laikā vēža slimniekiem ar kaulu metastāzēm, kas saņēma zoledronskābi. Osteoklastus inhibējošā terapija, cita vēža terapija un zobu kopšana tika veikta atbilstoši klīniskām indikācijām, lai vislabāk atspoguļotu akadēmisko un sabiedrības aprūpi. Zobu sākotnējā pārbaude bija ieteicama, taču tā nebija obligāta.

Starp 3491 vērtējamo pacientu tika apstiprināti 87 ŽON diagnozes gadījumi. Kopējais aprēķinātais apstiprināto ŽON gadījumu kumulatīvais biežums 3 gadu laikā bija 2,8% (95% TI: 2,3-3,5%). Biežums bija 0,8% 1. gadā un 2,0% 2. gadā. Visaugstākais 3 gadu laikā apstiprinātais ŽON biežums bija mielomas pacientiem (4,3%) un viszemākais - krūts vēža pacientiem (2,4%). Apstiprinātu ŽON gadījumi bija statistiski nozīmīgi augstāki pacientiem ar multiplo mielomu ($p=0,03$) nekā citiem vēžiem kopā.

Klīnisko pētījumu rezultāti, ārstējot TIH

Klīniskie audzēja izraisītas hiperkalciēmijas (TIH) pētījumi liecina, ka zoledronskābes iedarbība izpaužas kā samazināta kalcija koncentrācija serumā un kalcija izdalīšanās ar urīnu. I fāzes devu meklējumiem paredzēto pētījumu laikā, iekļaujot pacientus ar vieglu vai vidēji smagu audzēja izraisītu hiperkalciēmiju (TIH), ir novērots, ka no pārbaudītajām devām efektīvās devas ir aptuveni 1,2-2,5 mg robežās.

Lai novērtētu 4 mg zoledronskābes efektivitāti, salīdzinot ar 90 mg pamidronātu, iepriekš plānotas analīzes veidā tika apvienoti divu daudzcentru pivotālo pētījumu rezultāti, kas iegūti, iekļaujot pacientus ar TIH. Novēroja ātrāku koriģētās kalcija koncentrācijas serumā normalizāciju 4 dienā, lietojot 8 mg zoledronskābes, un 7 dienā, lietojot 4 un 8 mg zoledronskābes. Tika novērots šāds atbildes reakciju sastopamības biežums:

Tabula Nr. 5: Pacientu, kuriem novēroja pilnu atbildes reakciju, proporcija atkarīgi no dienas kombinētos TIH pētījumos

	4. diena	7. diena	10. diena
4 mg zoledronskābes (N=86)	45,3% (p=0,104)	82,6% (p=0,005)*	88,4% (p=0,002)*
8 mg zoledronskābes (N=90)	55,6% (p=0,021)*	83,3% (p=0,010)*	86,7% (p=0,015)*
90 mg pamidronāta(N=99)	33,3%	63,6%	69,7%
*p vērtības, salīdzinājumā ar pamidronātu.			

Vidējais laiks līdz normālai kalcija koncentrācijai asinīs bija 4 dienas. Vidējais laiks līdz recidīvam (atkārtota ar albumīnu koriģētas kalcija koncentrācijas serumā palielināšanās $\geq 2,9$ mmol/l) zoledronskābes gadījumā bija 30 līdz 40 dienas, salīdzinot ar 17 dienām pacientiem, kuri saņēma 90 mg pamidronātu (p vērtības: 0,001, lietojot 4 mg zoledronskābes, un 0,007, lietojot 8 mg zoledronskābes). Nepastāv statistiski nozīmīgas atšķirības starp divām zoledronskābes devām.

Klīniskajos pētījumos 69 pacientus, kuriem novēroja recidīvu vai kuri nereaģēja uz sākotnējo terapiju (4 mg vai 8 mg zoledronskābes vai 90 mg pamidronāta), atkārtoti ārstēja ar 8 mg zoledronskābes. Atbildes reakcijas sastopamības biežums starp šiem pacientiem bija 52%. Tā kā šos pacientus atkārtoti ārstēja, izmantojot tikai 8 mg devu, datu, kas ļauj salīdzināt rezultātus, izmantojot 4 mg zoledronskābes devu, nav.

Klīniskajos pētījumos, kas veikti ar pacientiem ar audzēja izraisītu hiperkalciēmiju (TIH), vispārējais drošuma profils visās trijās pacientu grupās (4 un 8 mg zoledronskābe un 90 mg pamidronāts) visās pacientu grupās bija līdzīgs gan pēc tipa, gan smaguma pakāpes.

Pediatriiskā populācija

Klīnisko pētījumu rezultāti pacientiem vecumā no 1 līdz 17 gadiem ar smagas formas nepilnīgo osteoģenēzi (osteogenesis imperfecta)

Vienā starptautiskā, daudzcentru, randomizētā, atvērta tipa pētījumā, kurā katrā terapijas grupā piedalījās attiecīgi 74 un 76 pacienti, salīdzināja intravenozi lietotas zoledronskābes iedarbību smagas formas (I, III un IV tipa) nepilnīgās osteoģenēzes ārstēšanā bērniem (vecumā no 1 līdz 17 gadiem) ar intravenozi lietota pamidronāta terapiju. Pētījumā ārstēšanas ilgums bija 12 mēneši un pirms pētījuma uzsākšanas tika noteikts 4 līdz 9 nedēļu skrīninga periods, kura laikā vismaz 2 nedēļas pacienti iekšķīgi lietoja D vitamīna un kalcija piedevas. Klīniskā pētījuma programmā pacienti vecumā no 1 līdz < 3 gadiem saņēma 0,025 mg/kg zoledronskābes devu (līdz pat maksimālajai vienreizējai devai 0,35 mg) ik pēc 3 mēnešiem un pacienti vecumā no 3 līdz 17 gadiem saņēma 0,05 mg/kg zoledronskābes devu (līdz pat maksimālajai vienreizējai devai 0,83 mg) ik pēc 3 mēnešiem. Tika veikts papildus pētījums, kurā 12 mēnešu ilgā pagarinājuma fāzē, lietojot zoledronskābi vienu vai divas reizes gadā bērniem, kuri pamatpētījumā pabeidza viena gada terapiju ar zoledronskābi vai pamidronātu, izvērtēja zāļu ilgtermiņa vispārējo un nieru drošumu.

Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija mugurkaula lumbālās daļas kaulu minerālā blīvuma (KMB) procentuālās izmaiņas pēc 12 mēnešu terapijas. Paredzamā ārstēšanas ietekme uz KMB bija līdzīga, tomēr pētījuma dizains nebija pietiekami spēcīgs, lai pierādītu zoledronskābes lietošanas efektivitātes pārākumu. It īpaši netika iegūti neapgāžami pierādījumi par zāļu efektivitāti lūzumu skaita vai sāpju mazināšanā. Pacientiem ar smagas formas nepilnīgo osteoģenēzi, kurus ārstēja ar zoledronskābi, neatkarīgi no slimības tipa un cēloņsakarības, apakšējo ekstremitāšu garo kaulu lūzumi (kā blakusparādība) novēroti aptuveni 24% (augststilba) un 14% (lielā lielakaula) gadījumu, salīdzinot ar 12% un 5% pacientiem ar smagas formas nepilnīgo osteoģenēzi, kurus ārstēja ar pamidronātu. Kopumā kaulu lūzumu gadījumu skaits ar zoledronskābi un pamidronātu ārstētajiem pacientiem bija līdzīgs: 43% (32/74) pret 41% (31/76). Kaulu lūzumu riska interpretācija saistīts arī ar faktu, ka kaulu lūzumi kā slimības norises simptoms ir bieži sastopami pacientiem ar smagas formas nepilnīgo osteoģenēzi.

Šajā pacientu grupā tika novērotas līdzīgas nevēlamās blakusparādības kā pieaugušiem pacientiem ar progresējošām ļaundabīgām patoloģijām, kas skar kaulus (skatīt 4.8. apakšpunktu). Nevēlamās blakusparādības ir norādītas tabulā Nr. 6 atbilstoši to sastopamības biežumam, vispirms norādot

biežāk novērotās blakusparādības. Izmantoti sekojoši sastopamība biežuma apzīmējumi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Tabula Nr. 6: Blakusparādības, kas novērotas bērniem ar smagas formas nepilnīgo osteoģenēzi¹

<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	Bieži:	Galvassāpes
<i>Sirds funkcijas traucējumi</i>	Bieži:	Tahikardija
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i>	Bieži:	Nazofaringīts
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>	Ļoti bieži: Bieži:	Vemšana, slikta dūša Sāpes vēderā
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>	Bieži:	Sāpes ekstremitātēs, artralģija, skeleta muskuļu sāpes
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>	Ļoti bieži: Bieži:	Drudzis, nogurums Akūtas fāzes reakcijas, sāpes
<i>Izmeklējumi</i>	Ļoti bieži: Bieži:	Hipokalciēmija Hipofosfatēmija

¹Nevēlamās blakusparādības, kuru sastopamības biežums ir $< 5\%$, tika medicīniski izvērtētas un pierādīts, ka šie gadījumi atbilst vispārāztītajam zoledronskābes drošuma profilam, kā norādīts 4.1. un 4.2. apakšpunktā (skatīt 4.8. apakšpunktu)

Bērniem ar smagas formas nepilnīgo osteoģenēzi zoledronskābes lietošana, salīdzinot ar pamidronāta lietošanu, ir saistīta ar izteiktāku akūtas fāzes reakciju, hipokalciēmijas, un neskaidras izcelsmes tahikardijas risku, bet pēc atkārtotu infūziju ievadīšanas šī atšķirība samazinās.

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus atsauces zālēm, kas satur zoledronskābi, visās pediatrikās populācijās apakšgrupās audzēja izraisīta hiperkalciēmijas ārstēšanai un ar skeleta sistēmu saistītu gadījumu profilaksei pacientiem ar progresējošām ļaundabīgām patoloģijām, kas skar kaulus (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pēc vienreizējas vai daudzkārtējas 5 un 15 minūšu ilgas 2, 4, 8 un 16 mg lielas zoledronskābes devas infūzijas 64 pacientiem ar metastāzēm kaulos tika iegūti sekojoši farmakokinētiskie dati, kas nav atkarīgi no devas lieluma.

Pēc zoledronskābes infūzijas sākuma ātri palielinās zoledronskābes koncentrācija plazmā, maksimumu sasniedzot infūzijas beigās, kam seko straujš samazinājums, kas pēc 4 stundām ir $< 10\%$ no maksimālās koncentrācijas un pēc 24 stundām $< 1\%$ no maksimālās koncentrācijas. Vēlāk, līdz nākamajai infūzijai 28 dienā, seko ilgstošs ļoti zemas zoledronskābes koncentrācijas (tā nepārsniedz $0,1\%$ no maksimālās koncentrācijas) periods.

Intravenozi ievadītas zoledronskābes eliminācijai ir trīs fāzes: ātra divfāzu izžušana no sistēmiskās asinsrites, ar eliminācijas pusperiodiem $t_{\alpha/2}$ un $t_{1/2\beta}$ attiecīgi 0,24 un 1,87 stundas, pēc kā seko ilga eliminācijas fāze, kuras terminālais eliminācijas pusperiods $t_{1/2}$ ir 146 stundas. Nenovēro zoledronskābes uzkrāšanos plazmā, ievadot vairākas devas ik pēc 28 dienām. Zoledronskābe netiek

metabolizēta un tā izdalās neizmainītā veidā caur nierēm. Pirmo 24 stundu laikā urīna konstatēti $39 \pm 16\%$ no ievadītās devas, kamēr tās atlikums galvenokārt ir saistīts ar kaulaudiem.

No kaulaudiem tā ļoti lēni atgriežas atpakaļ sistēmiskajā asinsritē un izdalās caur nierēm. Kopējais organisma klīrenss ir $5,04 \pm 2,5$ litri stundā. Tas nav atkarīgs no devas un to neietekmē arī pacienta dzimums, vecums, rases piederība vai ķermeņa masa. Pagarinot infūzijas laiku no 5 līdz 15 minūtēm, infūzijas beigās zoledronskābes koncentrācija samazinās par 30%, tomēr laukumu zem koncentrācijas plazmā un laika attiecības līknes (AUC) tas neizmaina.

Zoledronskābes farmakokinētisko parametru mainība atšķirīgiem pacientiem, līdzīgi citiem bisfosfonātiem, ir liela.

Nav pieejami zoledronskābes farmakokinētiskie dati par pacientiem ar hiperkalciēmiju vai aknu mazspēju. Zoledronskābe *in vitro* nenomāc cilvēka P450 grupas enzīmus, tā nav pakļauta biotransformācijai un pētījumos ar dzīvniekiem izkārnījumos novērots < 3% ievadītās devas, kas liecina, ka aknu darbības loma zoledronskābes farmakokinētikā nav nozīmīga.

Zoledronskābes nieru klīrenss korelē ar kreatinīna klīrensu un atbilst $75 \pm 33\%$ kreatinīna klīrensa. Vidējais kreatinīna klīrenss 64 pētītajiem vēža slimniekiem vidēji ir 84 ± 29 ml/min (robežās no 22 līdz 143 ml/min). Populācijas analīze liecina, ka pacientam ar kreatinīna klīrensu 20 ml/min (smagi nieru darbības traucējumi) vai 50 ml/min (vidēji smagi nieru darbības traucējumi) atbilstošais paredzamais zoledronskābes klīrenss varētu būt attiecīgi 37% vai 72% no pacienta kreatinīna klīrensa, kas ir 84 ml/min. Pieejami tikai ierobežoti farmakokinētiskie dati par pacientiem ar smagu nieru mazspēju (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min).

In vitro pētījumā zoledronskābe uzrādīja zemu afinitāti pret cilvēka asins šūnu komponentiem, un koncentrācijas robežās no 30 ng/ml līdz 5 000 ng/ml vidējā asins un plazmas koncentrācijas attiecība bija 0,59. Saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām ir zema; nesaistītā zoledronskābes frakcija 2 ng/ml koncentrācijā ir 60% un 2 000 ng/ml koncentrācijā ir 77%.

Īpašas pacientu grupas

Pediātriskā populācija

Ierobežoti farmakokinētiskie dati par zoledronskābes lietošanu bērniem ar smagas formas nepilnīgo osteogēnēzi liecina, ka tās farmakokinētika bērniem vecumā no 3 līdz 17 gadiem ir līdzīga kā pieaugušajiem, lietojot vienādās mg/kg devās. Vecumam, ķermeņa masai, dzimumam un kreatinīna klīrensam nav ietekmes uz zoledronskābes sistēmisko iedarbību.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Akūtā toksicitāte

Lielākā, ne-letālā intravenozi ievadītā deva pelēm ir 10 mg/kg ķermeņa masas un žurkām 0,6 mg/kg ķermeņa masas.

Subhroniskā un hroniskā toksicitāte

Ievadot subkutāni žurkām un intravenozi suņiem katru dienu 4 nedēļas ilgi devās līdz 0,02 mg/kg, zoledronskābes panesamība ir laba. Ievadot subkutāni 0,001 mg/kg ķermeņa masas dienā žurkām vai intravenozi 0,005 mg/kg ķermeņa masas ik pēc 2-3 dienām suņiem 52 nedēļas ilgi, panesamība arī bija laba.

Atkārtotu devu pētījumos gandrīz visu devu lietošanas gadījumā visbiežāk ir novērots primārās spongiozes palielināšanās augošu dzīvnieku garo kaulu metafīzē, kas raksturo vielas farmakoloģisko antirezorbīvo aktivitāti.

Ilgstošos atkārtotu parenterālu devu pētījumos dzīvniekiem drošuma robežas attiecībā uz ietekmi uz nierēm bija šauras, bet vienas devas (1,6 mg/kg) un vairākkārtēju devu pētījumos līdz vienam mēnesim ilgi (0,06-0,6 mg/kg dienā) kumulatīvais blakusparādības neizraisošais līmenis (*No Adverse Event Level - NOAEL*) neizraisīja ietekmi uz nierēm, lietojot cilvēkiem paredzētās vai lielākas

terapeitiskās devas. Ilgstošāka atkārtota lietošana devās, kas atbilst maksimālajai terapeitiskajai zoledronskābes devai cilvēkam, izraisīja toksisku ietekmi citos orgānos, tajā skaitā kuņģa - zarnu traktā, aknās, liesā un plaušās, kā arī intravenozās injekcijas vietās.

Reproduktīvā toksicitāte

Žurkām teratogēnas ir subkutānas ≥ 0.2 mg/kg zoledronskābes devas. Lai gan trušiem nav novērota teratogenitāte un fetotoksicitāte, ir konstatēta toksiska iedarbība uz mātes organismu. Testējot mazāko devu (0,01 mg/kg ķermeņa masas) žurkām, ir novērota distocija.

Mutagenitāte un kancerogēnais potenciāls

Mutagenitātes testos nav novērotas mutagēnas zoledronskābes īpašības un kancerogenitātes testi neliecina par jebkādu kancerogēnu potenciālu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mannīts
Nātrija citrāts
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Lai izvairītos no iespējamās nesaderības, Zoledronic acid Actavis 4 mg/5 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai ir jāatšķaida ar 0,9% masa/tilp. nātrija hlorīda šķīdumu vai 5% masa/tilp. glikozes šķīdumu.

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar kalciju vai citus divvērtīgus katjonus saturošiem infūziju šķīdumiem, piemēram, Ringera laktāta šķīdumu, un tās jāievada vienas intravenozas infūzijas veidā izmantojot atsevišķu sistēmu.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

Pēc atšķaidīšanas: Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte pirms lietošanas ir pierādīta 24 stundas, uzglabājot temperatūrā 2°C - 8°C un 25°C pēc atšķaidīšanas ar 100 ml 0,9% masa/tilp. nātrija hlorīda šķīdumu vai 100 ml 5% masa/tilp. glikozes šķīdumu. No mikrobioloģiskā viedokļa atšķaidītais šķīdums infūzijām jālieto nekavējoties. Ja to neievada uzreiz, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem līdz lietošanai ir atbildīgs lietotājs, un šis laiks parasti nedrīkstētu pārsniegt 24 stundas, uzglabājot temperatūrā 2°C - 8°C.

Ja šķīdums uzglabāts ledusskapī, pirms ievadīšanas tam jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc Zoledronic acid Actavis atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

5 ml koncentrāta plastmasas flakonos, kas izgatavoti no dzidra, bezkrāsaina olefīna polimēra, noslēgti ar brombutilgumijas aizbāzni ar fluorpolimēra pārklājumu un alumīnija uznavu, kam ir noraujama plastmasas daļa.

Iepakojuma lielumi: 1, 4 vai 10 flakoni.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Pirms ievadīšanas 5 ml koncentrāta no flakona vai nepieciešamais paņemtā koncentrāta daudzums ir jāatšķaida tālāk, izmantojot 100 ml kalciju nesaturoša infūzijas šķīduma (0,9% masa/tilp. nātrija hlorīda šķīduma vai 5% masa/tilp. glikozes šķīduma).

Papildus informācija par Zoledronic acid Actavis lietošanu, tajā skaitā norādes par mazāku devu pagatavošanu, sniegta 4.2. apakšpunktā.

Infūzijas sagatavošanas laikā jāievēro aseptikas noteikumi. Tikai vienreizējai lietošanai.

Drīkst lietot tikai dzidru šķīdumu, kurā nav redzamas daļiņas un kuram nav mainījusies krāsa.

Veselības aprūpes speciālistiem ieteikts neizlietoto Zoledronic acid Actavis neizliet vietējā kanalizācijas sistēmā.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76-78
220 Hafnarfjörður
Īslande

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/12/759/001
EU/1/12/759/002
EU/1/12/759/003

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2012. gada 20. aprīlis
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2016. gada 9. decembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

MM/GGGG

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Actavis Italy S.p.A
Via Pasteur, 10
20014 Nerviano (MI)
Itālija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts) .

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi atbilstoši Eiropas Savienības atsaucē datumu sarakstam (*EURD* sarakstam), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un publicēts Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Ja PADZ un atjaunotā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaicīgi.

Papildu riska mazināšanas pasākumi

RAĪ jānodrošina, ka ir ieviesta pacienta atgādinājuma kartīte par žokļa osteonekrozi.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTES FLAKONIEM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zoledronic acid Actavis 4 mg/5 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
acidum zoledronicum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens flakons satur 4 mg zoledronskābes (monohidrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur mannītu, nātrija citrātu un ūdeni injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

1 x 5 ml flakons
4 x 5 ml flakoni
10 x 5 ml flakoni

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tikai vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Uzglabāšanas laiks pēc atšķaidīšanas: Skatīt lietošanas instrukciju.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Īslande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/12/759/001 1 flakons
EU/1/12/759/002 4 flakoni
EU/1/12/759/003 10 flakoni

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

<2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.>

<Nav piemērojams.>

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

< PC {numurs}
SN {numurs}
NN {numurs}>

<Nav piemērojams.>

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ
IEPAKOJUMA**

FLAKONA ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Zoledronic acid Actavis 4 mg/5 ml sterils koncentrāts
acidum zoledronicum
i.v.

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas atšķaidīt

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

4 mg/5 ml

6. CITA

[Actavis logo]

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Zoledronic acid Actavis 4 mg/5 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai acidum zoledronicum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Zoledronic acid Actavis un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Zoledronic acid Actavis ievadīšanas
3. Kā lietot Zoledronic acid Actavis
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Zoledronic acid Actavis
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Zoledronic acid Actavis un kādam nolūkam to lieto

Zoledronic acid Actavis aktīvā viela ir zoledronskābe, kas pieder vielu grupai, ko sauc par bisfosfonātiem. Zoledronskābe iedarbojas saistoties ar kaulaudiem un palēninot kaulaudu izmaiņas. To lieto:

- **Ar kauliem saistīto komplikāciju**, piemēram, lūzumu, **profilaksei** pieaugušiem pacientiem ar metastāzēm kaulos (vēžu šūnu izplatīšanās no primārā audzēja uz kaulaudiem).
- **Lai samazinātu kalcija daudzuma asinīs** pieaugušiem pacientiem gadījumos, kad audzēja dēļ tas palielinās. Audzēji var paātrināt normālās izmaiņas kaulos, kā rezultātā paātrinās kalcija izdalīšanās no kauliem. Šo stāvokli sauc par audzēja izraisītu hiperkalciēmiju (*Tumor-induced Hypercalcaemia* - TIH).

2. Kas Jums jāzina pirms Zoledronic acid Actavis ievadīšanas

Rūpīgi ievērojiet visus sava ārsta sniegtos norādījumus.

Pirms sākt Jūsu ārstēšanu ar Zoledronic acid Actavis, Jūsu ārsts Jums veiks asins analīzes, un regulāri pārbaudīs Jūsu atbildes reakciju uz terapiju.

Nelietojiet Zoledronic acid Actavis šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret zoledronskābi, citiem bisfosfonātiem (zāļu grupa, kurai pieder Zoledronic acid Actavis) vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- ja Jūs barojat bērnu ar krūti.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Zoledronic acid Actavis ievadīšanas konsultējieties ar ārstu:

- ja Jums ir vai ir bijusi **nieru slimība**.
- ja Jums ir vai ir bijušas **sāpes, pietūkums vai nejutīgums** žoklī, smaguma sajūta žoklī vai arī novērojama zobu izkrišana. Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Zoledronic acid Actavis Jūsu ārsts var rekomendēt Jums veikt zobu pārbaudi.
- ja Jums tiek veikta **zobu ārstēšana** vai plānojat veikt ķirurģiskas zobārstnieciskas procedūras, pastāstiet savam zobārstam, ka Jūs tiekat ārstēti ar Zoledronic acid Actavis un informējiet savu ārstu par zobu ārstēšanu..

Ārstēšanās ar Zoledronic acid Actavis laikā Jums jānodrošina laba mutes dobuma higiēna (ieskaitot regulāru zobu tīrīšanu) un jāveic regulāras zobu pārbaudes.

Nekavējoties sazinieties ar savu ārstu un zobārstu, ja novērojat jebkādas problēmas mutes dobumā vai zobiem, piemēram, zoba kustēšanos, sāpes vai pietūkumu, nedzīstošas čūlas vai izdalījumus, jo tās var būt stāvokļa, ko sauc par žokļa osteonekrozi, pazīmes.

Lielāks žokļa osteonekrozes rašanās risks ir pacientiem, kuriem tiek veikta ķīmijterapija un/vai staru terapija, kuri lieto steroīdus, kuriem tiek veikta zobu ķirurģiska ārstēšana, kuri neveic regulāru mutes dobuma higiēnu, kuriem ir smaganu slimība, kuri ir smēķētāji vai kuri iepriekš ir ārstēti ar bisfosfonātiem (lieto, lai ārstētu vai novērstu kaulu bojājumus).

Ziņots par pazeminātu kalcija līmeni asinīs (hipokalcēmiju), kas atsevišķos gadījumos izraisīja muskuļu krampjus, ādas sausumu un dedzinošu sajūtu, pacientiem, kuri tika ārstēti ar zoledronskābi. Smagas hipokalcēmijas gadījumos sekundāri ziņots par neregulāru sirdsdarbību (sirds aritmiju), krampjiem, spazmām un muskuļu raustīšanos (tetāniju). Dažos gadījumos hipokalcēmija var būt dzīvībai bīstama. Ja kaut kas no minētā attiecas uz Jums, nekavējoties pastāstiet par to savam ārstam. Ja Jums ir hipokalcēmija, tā jākorrigē pirms pirmās Zoledronic acid Actavis devas ievadīšanas. Jums tiks nodrošināta adekvāta kalcija un D vitamīna uzņemšana.

65 gadus veci un vecāki pacienti

Zoledronic acid Actavis var lietot pacientiem no 65 gadu vecuma. Nav pierādījumu, ka būtu jāievēro papildus piesardzības pasākumi.

Bērni un pusaudži

Zoledronic acid Actavis nav ieteicams lietot bērniem un pusaudžiem, kuri jaunāki par 18 gadiem.

Citas zāles un Zoledronic acid Actavis

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Īpaši svarīgi pastāstīt savam ārstam, ja Jūs lietojat arī:

- Aminoglikozīdu grupas zāles (zāles, ko lieto smagu infekciju ārstēšanai), kalcitonīnu (zāles, ko lieto pēc-menopauzes osteoporozes un hiperkalciēmijas ārstēšanai), cilpas diurētiskos līdzekļus (zāles, ko lieto paaugstināta asinsspiediena vai tūskas ārstēšanai) vai citas zāles, kas pazemina kalcija līmeni asinīs, jo šo zāļu lietošana vienlaicīgi ar bisfosfonātiem var pārmērīgi samazināt kalcija koncentrāciju asinīs.
- Talidomīdu (zāles, ko lieto, lai ārstētu noteiktu asins vēža veidu, kas skar kaulus) vai citas zāles, kas var kaitēt Jūsu nierēm.
- Citas zāles, kas arī satur zoledronskābi, un ko lieto osteoporozes un citu ar kaulu vēzi nesaistītu slimību ārstēšanai) vai jebkādus citus bisfosfonātus, jo nav zināma kombinēta šo zāļu iedarbība, lietojot vienlaicīgi ar Zoledronic acid Actavis.
- Antiangiogēnos līdzekļus (zāles, ko lieto, vēža slimības ārstēšanai), jo lietojot šīs zāles vienlaicīgi ar zoledronskābi, palielinās žokļa osteonekrozes (ŽON) risks.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece, Jums nedrīkst ievadīt Zoledronic acid Actavis. Ja Jums ir vai varētu būt iestājusies grūtniecība, pastāstiet par to savam ārstam.

Jums nedrīkst ievadīt Zoledronic acid Actavis, ja Jūs barojat bērnu ar krūti.

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar savu ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ļoti retos gadījumos pēc zoledronskābes lietošanas ziņots par reiboni un miegainību. Tādēļ Jums, vadot transportlīdzekļus, apkalpojot mehānismus vai veicot citas darbības, kuru izpildei nepieciešama pilnīga koncentrēšanās, jāievēro piesardzība.

Zoledronic acid Actavis satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā flakonā, - būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Zoledronic acid Actavis

- Zoledronic acid Actavis ievadīšanu drīkst veikt tikai veselības aprūpes speciālisti, kuri ir apmācīti bisfosfonātu ievadīšanai intravenozi (vēnā).
- Jūsu ārsts pirms katras infūzijas reizes Jums ieteiks dzert pietiekamu daudzumu ūdens, lai palīdzētu novērst atūdeņošanos.
- Rūpīgi ievērojiet visus citus sava ārsta, farmaceita vai medmāsas sniegtos norādījumus.

Cik daudz Zoledronic acid Actavis jāievada

- Parastā reizes deva ir 4 mg.
- Ja Jums ir nieru slimība, Jūsu ārsts Jums nozīmēs mazāku devu atkarībā no nieru darbības traucējumu smaguma pakāpes.

Cik bieži jāievada Zoledronic acid Actavis

- Ja Jūs tiekāt ārstēti, lai novērstu kaulu metastāžu izraisītas komplikācijas, Jums tiks veikta viena Zoledronic acid Actavis infūzija ik pēc trīs līdz četrām nedēļām.
- Ja Jūs tiekāt ārstēti, lai samazinātu kalcija koncentrāciju asinīs, parastos apstākļos Jums tiks veikta tikai viena Zoledronic acid Actavis infūzija.

Kā ievada Zoledronic acid Actavis

- Zoledronic acid Actavis ievada vēnā pilienu (infūzijas) veidā, kuras ilgumam jābūt vismaz 15 minūtes, un tas jāievada vienas intravenozas infūzijas veidā, izmantojot atsevišķu sistēmu.

Pacientiem, kuriem kalcija līmenis asinīs nav paaugstināts, papildus tiks nozīmētas kalcija un D vitamīna piedevas, kas būs jālieto katru dienu.

Ja Jums ievadīts Zoledronic acid Actavis vairāk nekā noteikts

Ja Jūs esat saņēmis lielāku devu nekā ieteicams, Jūsu ārstam Jūs rūpīgi jānovēro. Tas ir nepieciešams, jo Jums var attīstīties seruma elektrolītu līmeņa izmaiņas (piemēram, kalcija, fosfora un magnija līmeņa izmaiņas) un/vai nieru darbības traucējumi, tajā skaitā smaga nieru mazspēja. Ja Jums izteikti pazeminās kalcija līmenis, Jums var būt nepieciešams ievadīt papildus kalciju infūzijas veidā.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. No tām visbiežāk novērotās parasti ir vieglas un, iespējams, drīz izzūd.

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja novērojat jebkuru no turpmāk minētajām nopietnajām blakusparādībām:

Bieži (var ietekmēt līdz pat 1 pacientu no 10):

- Smagi nieru darbības traucējumi (parasti to noteiks Jūsu ārsts, veicot noteikta veida īpašas asins analīzes).
- Zems kalcija līmenis asinīs.

Retāk (var ietekmēt līdz pat 1 pacientu no 100):

- Sāpes mutē, zobu sāpes un/vai sāpes žoklī, pietūkums vai nedzīstošas čūlas mutes dobumā vai žoklī, izdalījumi nejutīgums vai smaguma sajūta žoklī, vai zobu izkrišana. Šie simptomi var liecināt par žokļa kaulu bojājumiem (osteonekrozi). Ja Jūs novērojat kādu no šiem simptomiem ārstēšanās ar Zoledronic acid Actavis vai pēc tās pārtraukšanas, nekavējoties pastāstiet par tiem savam ārstam un zobārstam.
- Pacientēm, kuras saņēma zoledronskābi pēcmenopauzes osteoporozes ārstēšanai, tika novērota neregulāra sirdsdarbība (priekškambaru fibrilācija). Nav noskaidrots, vai šo neregulāro

sirdsdarbību izraisa zoledronskābe, bet Jums jāpastāsta savam ārstam, ja Jūs novērojat sev šādus simptomus pēc zoledronskābes saņemšanas.

- Smagas alerģiskas reakcijas: elpas trūkums, galvenokārt sejas un rīkles pietūkums.

Reti (var attīstīties mazāk nekā 1 no 1 000 cilvēkiem):

- Pazemināta kalcija līmeņa rezultātā: neregulāra sirdsdarbība (sirds aritmija; sekundāri hipokalciēmijai).
- Nieru darbības traucējumi, ko sauc par Fankoni sindromu (parasti ārsts nosaka, veicot noteiktas urīna analīzes).

Ļoti reti (var ietekmēt līdz pat 1 pacientu no 10000):

- Pazemināta kalcija līmeņa rezultātā: krampji, nejutīgums un tetānija (sekundāri hipokalciēmijai).
- Konsultējieties ar savu ārstu, ja Jums ir sāpes ausī, izdalījumi no auss un/vai auss infekcija. Šīs var būt auss kaulu bojājuma pazīmes.
- Ļoti reti osteonekroze radās ne tikai žokļa kaulā, bet arī citos kaulos, īpaši gūžas un augšstilba kaulā. Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums rodas tādi simptomi kā jaunas sāpes vai esošo sāpju pastiprināšanās, vai stīvums ārstēšanās ar Zoledronic acid Actavis laikā vai pēc ārstēšanās pārtraukšanas.

Pastāstiet savam ārstam pēc iespējas ātrāk par jebkuru no turpmāk minētajām nevēlamajām blakusparādībām:

Ļoti bieži (var ietekmēt vairāk kā 1 pacientu no 10):

- Zems fosfātu līmenis asinīs.

Bieži (var ietekmēt līdz pat 1 pacientu no 10):

- Galvassāpes un gripas sindromam līdzīgas pazīmes, kas izpaužas kā drudzis, nogurums, nespēks, miegainība, drebuļi un sāpes kaulos, locītavās un/vai muskuļos. Vairumā gadījumu specifiska ārstēšana nav nepieciešama un simptomi izzūd īsā laikā (pēc dažām stundām vai dienām).
- Kuņģa – zarnu trakta reakcijas, piemēram, slikta dūša un vemšana, kā arī apetītes zudums.
- Konjunktivīts.
- Samazināts sarkano asins šūnu skaits (anēmija).

Retāk (var ietekmēt līdz pat 1 pacientu no 100):

- Paaugstinātas jutības reakcijas.
- Pazemināts asinsspiediens.
- Sāpes krūškurvī.
- Ādas reakcijas (apsārtums un tūska) infūzijas vietā, izsitumi, nieze.
- Paaugstināts asinsspiediens, elpas trūkums, reibonis, trauksme, miega traucējumi, garšas sajūtas traucējumi, trīci, roku vai pēdu tirpšana vai nejutība, caureja, aizcietējums, sāpes vēderā, sausuma sajūta mutē.
- Samazināts balto asins šūnu un trombocītu skaits.
- Zems magnija un kālija līmenis asinīs. Jūsu ārsts šīs parādības kontrolēs un veiks nepieciešamos pasākumus.
- Ķermeņa masas palielināšanās.
- Pastiprināta svīšana.
- Miegainība.
- Neskaidra redze, acu asarošana, acu jutība pret gaismu.
- Pēkšņa aukstuma sajūta, ko pavada ģībonis, vājums vai kolapss.
- Apgrūtināta elpošana ar sēkšanu vai klepošanu.
- Nātrene.

Reti (var ietekmēt līdz pat 1 pacientu no 1000):

- Lēna sirdsdarbība.
- Apjukums.
- Retos gadījumos iespējami netipiski augšstilba kaula lūzumi, it īpaši pacientiem, kuriem ilgstoši tiek ārstēta osteoporozē. Ja Jums attīstās sāpes, vājums vai diskomforta sajūta augšstilba, gūžas vai cirkšņa apvidū, pastāstiet par to savam ārstam, jo tās varētu būt iespējama augšstilba kaula lūzuma agrīnas pazīmes.
- Intersticiāla plaušu slimība (audu, kas atrodas apkārt plaušu gaisa maisiem, iekaisums).
- Gripai līdzīgi simptomi, tajā skaitā artrīts un locītavu pietūkums.
- Sāpīgs acs apsārtums un/vai pietūkums.

Ļoti reti (var ietekmēt līdz pat 1 pacientu no 10000):

- Ģībonis, ko izraisījis pazemināts asinsspiediens.
- Stīpras sāpes kaulos, locītavās un/vai muskuļos, kas dažkārt izraisījušas darba nespēju.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Zoledronic acid Actavis

Jūsu ārsts, farmaceits vai medmāsa zina, kā pareizi jāuzglabā Zoledronic acid Actavis.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Zoledronic acid Actavis satur

- Aktīvā viela ir zoledronskābe. Viens flakons satur 4 mg zoledronskābes (monohidrāta veidā).
- Citas sastāvdaļas ir mannīts, nātrijs citrāts un ūdens injekcijām.

Zoledronic acid Actavis ārējais izskats un iepakojums

Zoledronic acid Actavis ir pieejams kā dzidrs un bezkrāsains koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts) plastmasas flakonos. Viens flakons satur 5 ml šķīduma. Zoledronic acid Actavis ir pieejams iepakojumos ar 1, 4 vai 10 flakoniem. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76-78
220 Hafnarfjörður
Īslande

Ražotājs

Actavis Italy S.p.A.
Via Pasteur 10
20014 Nerviano (MI)
Itālija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

Actavis Group PTC ehf.
Ísland/Islande/Island
Tél/Tel: +354 5503300

България

Актавис ЕАД
Тел: +359 24899585

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Deutschland

Actavis Group PTC ehf.
Island
Tel: +354 5503300

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

Aurovitas Spain, S.A.U.
Tel: +34 916308645

France

Actavis Group PTC ehf.
Islande
Tél: +354 5503300

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: + 385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 19630330

Ísland

Actavis Group PTC ehf.
Sími: +354 5503300

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

Luxembourg/Luxemburg

Actavis Group PTC ehf.
Islande/Island
Tél/Tel: +354 5503300

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Malta

Actavis Ltd.
Tel: +356 21693533

Nederland

Actavis Group PTC ehf.
Ísland
Tel: +354 5503300

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

Portugal

Actavis Group PTC ehf.
Islândia
Tel: +354 5503300

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Italia

Actavis Group PTC ehf.
Islanda
Tel: +354 5503300

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Κύπρος

Specifar A.B.E.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

United Kingdom

Actavis UK Limited
Tel: +44 1271385257

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta { mēnesis GGGG }.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<http://www.ema.europa.eu>

--

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Kā pagatavot un ievadīt Zoledronic acid Actavis

- Lai sagatavotu infūzijas šķīdumu, kas satur 4 mg Zoledronic acid Actavis, Zoledronic acid Actavis koncentrātu (5,0 ml) tālāk atšķaida ar 100 ml kalciju vai citus divvērtīgus katjonus nesaturošiem infūziju šķīdumiem. Ja nepieciešama mazāka Zoledronic acid Actavis deva, vispirms ievelciet šļircē nepieciešamo tilpumu kā norādīts zemāk un tad atšķaidiet to ar 100 ml infūziju šķīduma. Lai izvairītos no iespējamās nesaderības, atšķaidīšanai jāizvēlas 0,9% masa/tilp. nātrija hlorīda vai 5% masa/tilp. glikozes šķīdumu.

Zoledronic acid Actavis koncentrātu nedrīkst sajaukt ar kalciju vai citus divvērtīgus katjonus saturošiem infūziju šķīdumiem, piemēram, Ringera laktāta šķīdumu.

Norādījumi par mazāku Zoledronic acid Actavis devu pagatavošanu:

Ar šļirci paņemiet tik daudz koncentrāta, cik norādīts zemāk:

- 4,4 ml 3,5 mg devai
 - 4,1 ml 3,3 mg devai
 - 3,8 ml 3,0 mg devai
- Tikai vienreizējai lietošanai. Neizlietotais šķīdums jāiznīcina. Drīkst lietot tikai dzidru šķīdumu, kurā nav redzamas daļiņas un kuram nav mainījusies krāsa. Infūzijas sagatavošanas laikā jāievēro aseptikas noteikumi.
- Uzglabāšanas laiks pēc atšķaidīšanas: Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte pirms lietošanas ir pierādīta 24 stundas, uzglabājot temperatūrā 2°C - 8°C un 25°C pēc atšķaidīšanas ar 100 ml 0,9% masa/tilp. nātrija hlorīda šķīdumu vai 100 ml 5% masa/tilp. glikozes šķīdumu. No mikrobioloģiskā viedokļa atšķaidītais šķīdums infūzijām jālieto nekavējoties. Ja to neievada uzreiz, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem līdz lietošanai ir atbildīgs lietotājs, un šis laiks parasti nedrīkstētu pārsniegt 24 stundas, uzglabājot temperatūrā 2°C - 8°C. Ja šķīdums uzglabāts ledusskapī, pirms ievadīšanas tam jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai.

- Zoledronskābes šķīdumu ievada vienas, 15 minūšu ilgas, infūzijas veidā, izmantojot atsevišķu infūzijas sistēmu. Lai nodrošinātu pietiekamu pacienta hidratāciju, pirms un pēc Zoledronic acid Actavis ievadīšanas jānovērtē pacienta hidratācijas stāvoklis.
- Tā kā nav pieejama informācija par Zoledronic acid Actavis saderību ar citām intravenozi ievadāmām vielām, Zoledronic acid Actavis nedrīkst sajaukt ar citām zālēm/vielām un ievadīšanai vienmēr jāizmanto atsevišķa infūzijas sistēma.

Kā uzglabāt Zoledronic acid Actavis

- Uzglabāt Zoledronic acid Actavis bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot Zoledronic acid Actavis pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kartona kastītes un flakona pēc „EXP”.
- Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.
- Uzglabāšanas nosacījumus pēc Zoledronic acid Actavis atšķaidīšanas skatīt iepriekš sadaļā „Uzglabāšanas laiks pēc atšķaidīšanas”.