

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zoledronic Acid Hospira 4 mg/5 ml infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks vial 5 ml kontsentraadiga sisaldab 4 mg zoledroonhapet (monohüdraadina).

Üks ml kontsentraati sisaldab 0,8 mg zoledroonhapet (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat)

Selge ja värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

- Luukude haarava kaugelearenenud pahaloolumulise kasvajaga täiskasvanud patsientidel luustikuga seotud tüsistuste (patoloogilised luumurrud, seljaaju kompressioon, luude kiiritusravi või operatsioon, tuumorist indutseeritud hüperkaltseemia) ennetamine.
- Tuumorist indutseeritud hüperkaltseemia (TIH) täiskasvanud patsientidel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Zoledroonhapet võivad patsientidele määrata ja manustada ainult intravenoosse bisfosfonaadi manustamises kogunud tervishoiutöötajad. Zoledroonhappega ravi saavatele patsientidele tuleb anda pakendi infoleht ja patsiendi meeldetuletuskaart.

Annustamine

Luustikuga seotud tüsistuste vältimine luukude haarava kaugelearenenud pahaloolumulise kasvajaga patsientidel

Täiskasvanud ja eakad

Soovitav annus luustikuga seotud tüsistuste vältimiseks luukude haarava kaugelearenenud pahaloolumulise kasvajaga patsientidele on 4 mg zoledroonhapet iga 3...4 nädala järel.

Patsiendid peavad lisaks võtma suu kaudu 500 mg kaltsiumi ja 400 RÜ D-vitamiini ööpäevas.

Otsuse korral kasutada ravimit luumetastaasidega patsientidel skeletitüsistuste ennetamiseks tuleb arvestada, et ravitoime ilmneb 2...3 kuu pärast.

TIH ravi

Täiskasvanud ja eakad

Hüperkalteemia korral (albumiinkorrigeeritud seerumi kaltsiumisisaldus $\geq 12,0$ mg/dl või $3,0$ mmol/l) on zoledroonhappe soovitatav ühekordne annus 4 mg.

Neerukahjustus

TIH:

Raske neerukahjustusega TIH patsientidel võib ravi zoledroonhappega alustada vaid pärast võimaliku riski/eeldatava kasu suhte hindamist. Kliinilistest uuringutest arvati välja patsiendid, kelle seerumi kreatiniinisaldus oli > 400 mikromol/l või $> 4,5$ mg/dl. Annuse kohandamine ei ole vajalik TIH patsientidel, kelle seerumi kreatiniinisaldus on < 400 mikromol/l või $< 4,5$ mg/dl (vt lõik 4.4).

Luustikuga seotud tüsistuste vältimine luukude haarava kaugelearenenud pahaloomulise kasvaja patsientidel:

Hulgimüeloomi või soliidtuumori luumetastaasidega patsientidel zoledroonhappega ravi alustamisel tuleb määrata seerumi kreatiniinisaldus ja kreatiini kliirens (CLcr). Kreatiini kliirensi arvutamiseks lähtuvalt seerumi kreatiniinisaldusest kasutatakse Cockcroft-Gault'i valemit. Zoledroonhapet ei soovitata kasutada raske neerukahjustusega patsientidel, kelle kreatiini kliirens on < 30 ml/min. Zoledroonhappe kliinilistest uuringutest arvati välja patsiendid, kelle seerumi kreatiniinisaldus oli > 265 mikromol/l või $> 3,0$ mg/dl.

Kerge kuni keskmise raskusega neerukahjustusega luumetastaasidega patsientidele kreatiini kliirensiga $30 \dots 60$ ml/min on ravi alustamiseks soovitatavad järgmised zoledroonhappe annused (vt ka lõik 4.4):

Kreatiini kliirensi algväärtus (ml/min)	Zoledroonhappe soovitatav annus*
> 60	$4,0$ mg zoledroonhapet
$50 \dots 60$	$3,5$ mg* zoledroonhapet
$40 \dots 49$	$3,3$ mg* zoledroonhapet
$30 \dots 39$	$3,0$ mg* zoledroonhapet

*annused on arvestatud lähtuvalt soovitavast AUC väärtusest $0,66$ (mg•h/l) (CLcr = 75 ml/min). Vähendatud annus tagab neerukahjustusega patsientidel sama AUC kui tavapärane annus patsientidel, kelle kreatiini kliirens on 75 ml/min.

Pärast ravi alustamist tuleb seerumi kreatiniinisaldust määrata enne iga zoledroonhappe annuse manustamist ning kui neerukahjustus on süvenenud, tuleb ravi katkestada. Kliinilistes uuringutes määratleti neerufunktsiooni halvenemist järgmiselt:

- kreatiini sisalduse tõus $0,5$ mg/dl või 44 mikromol/l võrra, kui algväärtus oli normi piires ($< 1,4$ mg/dl või < 124 mikromol/l);
- kreatiini sisalduse tõus $1,0$ mg/dl või 88 mikromol/l võrra, kui algväärtus ei olnud normi piires ($> 1,4$ mg/dl või > 124 mikromol/l).

Kliinilistes uuringutes jätkati ravi zoledroonhappega alles siis, kui kreatiini väärtus ei erinenud rohkem kui 10% algväärtusest (vt lõik 4.4). Ravi zoledroonhappega tuleb jätkata sama annusega, mida kasutati enne ravi katkestamist.

Lapsed

Zoledroonhappe ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 1 kuni 17 aastat ei ole tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõigus 5.1, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Manustamisviis

Intravenoosne.

Zoledronic Acid Hospira infusioonilahuse kontsentraati, mis lahjendatakse edasi 100 ml-s (vt lõik 6.6), tuleb manustada ühe intravenoosse infusioonina, mille kestus on vähemalt 15 minutit.

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidele on soovitatav manustada väiksemaid zoledroonhappe annuseid (vt lõik „Annustamine“ eespool ja lõik 4.4).

Juhend vähendatud annusega Zoledronic Acid Hospira valmistamiseks

Võtke vajalik kogus kontsentraati:

- 4,4 ml kontsentraati 3,5 mg annuse valmistamiseks
- 4,1 ml kontsentraati 3,3 mg annuse valmistamiseks
- 3,8 ml kontsentraati 3,0 mg annuse valmistamiseks

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise juhised vt lõik 6.6. Vajaliku annuse valmistamiseks võetud kontsentraat tuleb lahjendada 100 ml steriilse 0,9% w/v naatriumkloriidi süstelahusega (vt lõik 4.4) või 5% glükoosi lahusega. Vajalik annus manustatakse ühekordse veenisise infusioonina, mille kestus peab olema vähemalt 15 minutit.

Zoledronic Acid Hospira't ei tohi segada kaltsiumi või teisi bivalentseid katioone sisaldavate infusioonilahustega, nt Ringeri laktaatlahusega ja seda tuleb manustada ühe intravenoosse lahuse eraldi infusioonisüsteemi kaudu.

Patsiendid peavad enne ja pärast Zoledronic Acid Hospira manustamist olema hästi hüdreeritud.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine, teiste bisfosfonaatide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
- Imetamine (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üldine

Enne zoledroonhappe manustamist tuleb kontrollida, et patsient oleks piisavalt hüdreeritud.

Südamepuudulikkuse riskiga patsientidel tuleb vältida liigset hüdreerimist.

Pärast zoledroonhappe ravi alustamist tuleb hoolikalt jälgida hüperkaltseemiaga seotud standardseid ainevahetuse näitajaid, nagu kaltsiumi, fosfaatide ja magneesiumi sisaldus seerumis. Hüpokaltseemia, hüpofosfateemia või hüpomagneseemia tekkimisel võib osutada vajalikuks nende mineraalainete lühiajaline täiendav manustamine. Ravimata hüperkaltseemiaga patsientidel esineb tavaliselt mõningane neerukahjustus, seetõttu tuleb hoolikalt jälgida patsiendi neerufunktsiooni.

Osteoporoosi näidustusel ja Pageti luutõve raviks on saadaval teisi toimeainena zoledroonhapet sisaldavaid preparaate. Patsiente, kes saavad raviks Zoledronic Acid Hospira't, ei tohi ravida samaaegselt selliste preparaatidega ega ühegi teise bisfosfonaadiga, sest nende toimeainete kombineerimise tagajärjel tekkivad koostoimed on teadmata.

Neerupuudulikkus

TIH patsientidel ja neerufunktsiooni halvenemise nähtudega patsientidel tuleb hinnata, kas zoledroonhappe ravist saadav võimalik kasu kaalub üles võimaliku riski.

Luumetastaasidega patsientidel tuleks luustikuga seotud tüsistusi ennetava ravi alustamisel arvestada, et ravitoime saabub 2...3 kuu jooksul.

Zoledroonhappe kasutamist on seostatud neerufunktsiooni häiretega. Potentsiaalset neerufunktsiooni kahjustuse riski võivad suurendada patsiendi dehüdreeritus, olemasolev neerukahjustus, zoledroonhappe ja teiste bisfosfonaatide korduvad ravitsüklid, samuti teiste nefrotoksiliste ravimite kasutamine. Kuigi 4 mg zoledroonhappe manustamine 15 minuti jooksul vähendab neerukahjustuse riski, ei ole see siiski välistatud. Pärast 4 mg zoledroonhappe esimese või ühekordse annuse manustamist on patsientidel esinenud neerufunktsiooni kahjustust, mis progresseerus kuni neerupuudulikkuse ja dialüüsivajaduseni. Patsiendil, kes on luustikuga seotud tüsistuste vältimiseks saanud pikemat aega soovitatud annuses zoledroonhapet, võib tõusta kreatiniini sisaldus seerumis, ehkki seda on esinenud harvem.

Enne iga zoledroonhappe annuse manustamist tuleb määrata patsiendi seerumi kreatiniinisaldus. Kerge kuni keskmise neerukahjustusega ja luumetastaasidega patsientidele soovitatakse manustada väiksemaid zoledroonhappe annuseid. Kui zoledroonhappe ravi jooksul neerupuudulikkus süveneb, tuleb ravi katkestada. Ravi võib jätkata vaid siis, kui seerumi kreatiniinisaldus ei erine rohkem kui 10% algväärtusest. Ravi zoledroonhappega tuleb jätkata sama annusega, mida kasutati enne ravi katkestamist.

Kuna zoledroonhappe kasutamise kohta raske neerupuudulikkusega patsientidel (kliinilistes uuringutes seerumi kreatiniinisalduse algväärtus ≥ 400 mikromol/l või $\geq 4,5$ mg/dl TIH patsientidel ja ≥ 265 mikromol/l või $\geq 3,0$ mg/dl pahaloomulise kasvaja ja luu metastaasidega patsientidel) puuduvad kliinilise ohutuse andmed ja ravimi kasutamise kohta raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirensi algväärtus < 30 ml/min) on olemas vaid vähesed farmakokineetilised andmed, siis ei soovitata raske neerukahjustusega patsientidel zoledroonhapet kasutada.

Maksapuudulikkus

Kuna kliinilisi andmeid ravimi kasutamisest raske maksapuudulikkusega patsientidel on vähe, ei ole võimalik anda soovitusi ravimi kasutamiseks nendel haigetel.

Osteonekroos

Lõualuu osteonekroos

Zoledroonhappega ravitud patsientidel on kliinilistes uuringutes teatatud lõualuu osteonekroosist (LON). Turuletulekujärgne kogemus ja kirjandus viitavad lõualuu osteonekroosi esinemissageduse suurenemisele sõltuvalt kasvaja liigist (kaugelearenenud rinnavähk, hulgimüeloom). Uuring näitas, et lõualuu osteonekroosi esines sagedamini müeloomipatsientidel võrreldes teiste vähiliikidega (vt lõik 5.1).

Uue bisfosfonaatide ravikuuri alustamist tuleb edasi lükata patsientidel, kellel on suuõõnes paranemata pehme koe kahjustused, välja arvatud erakorraliste meditsiiniliste seisundite korral. Kaasuvate riskifaktoritega patsientidel on soovitatav enne ravi alustamist bisfosfonaatidega teha asjakohane hammaste läbivaatus koos ennetava hambaraviga ning individuaalne kasu-riski hindamine.

Patsiendi individuaalse LON tekkeriski hindamisel tuleb arvesse võtta järgmisi riskitegureid:

- bisfosfonaadi tugevus (tugevama komponendiga kaasneb suurem risk), manustamisviis (parenteraalsel manustamisel on risk suurem) ja bisfosfonaadi kumulatiivne annus
- vähktõbi, kaasuvad haigused (nt aneemia, koagulopaatid, infektsioon), suitsetamine
- kaasuvad ravid: kemoteraapia, angiogeneesi inhibiitorid (vt lõik 4.5), pea- ja kaelapiirkonna kiiritusravi, kortikosteroidid
- anamneesis hambahaigused, puudulik suuhügieen, periodondi haigused, invasiivsed hambaprotseduurid (nt hambaekstraktsioonid) ja halvasti sobivad hambaproteesid anamneesis

Kõiki patsiente tuleb julgustada korralikult jälgima suuhügieeni, käima regulaarselt hammaste kontrollis ja zoledroonhappe-ravi ajal koheselt teatama mis tahes suuõõnega seotud sümptomite tekkest, nagu hammaste liikumine, valu või turse või suuhaavandite halb paranemine või eritise teke. Ravi ajal tuleb invasiivseid hambaprotseduure läbi viia ainult pärast hoolikat kaalumist ning protseduure vältida zoledroonhappe manustamisele lähedasel ajal. Patsientidel, kellel ravi ajal bisfosfonaatidega on tekkinud lõualuu osteonekroos, võib dentaalkirurgia järgselt seisund halveneda. Ei ole andmeid, mis lubaksid väita, et bisfosfonaatidega ravi lõpetamine vähendaks osteonekroosi tekkeriski dentaalseid protseduure vajavatel patsientidel. Patsientidel tuleb LONi käsitleda tihedas koostöös raviarsti ja hambaarsti või suukirurgiga, kes on pädev LONi ravis. Zoledroonhappe ravi ajutist katkestamist tuleb kaaluda kuni seisundi paranemiseni või kaasuvate riskifaktorite minimeerimiseni, kui see on võimalik.

Osteonekroos teistes kehapiirkondades

Bifosfonaatide kasutamise korral on teatatud väliskuulmekanali osteonekroosist, peamiselt pikaajalise ravi korral. Väliskuulmekanali osteonekroosi võimalike riskitegurite hulka kuuluvad steroidide kasutamine, keemiaravi ja/või lokaalsed riskitegurid, nagu infektsioon või trauma. Väliskuulmekanali osteonekroosi võimalust tuleb arvesse võtta bifosfonaate saavate patsientide puhul, kellel tekivad kõrvadega seotud sümptomid, sh krooniline kõrvapõletik.

Lisaks on teatatud osteonekroosi esinemisest paiguti teistes kehapiirkondades, sealhulgas puusa ja reieluu osteonekroosist, millest teatati peamiselt Zoledronic Acid Hospira ravi saavatel vähki põdevatel täiskasvanud patsientidel.

Lihaste ja luude valu

Turuletulekujärgselt on teatatud luude, liigeste ja/või lihaste tugevatest ning ajuti kuni teovõimetuks muutvatest valudest patsientidel, kellele manustati zoledroonhapet. Sellised teated ei ole olnud siiski sagedased. Aeg ravi algusest kuni sümptomite tekkeni on olnud erinev ning see võis ulatuda ühest päevast kuni mitme kuuni. Enamusel patsientidest on need sümptomid pärast ravi katkestamist leevendunud. Osadel neist patsientidest tekkisid sümptomid uuesti pärast ravi jätkamist zoledroonhappe või mõne teise bisfosfonaadiga.

Reieluu atüüpilised murrud

Peamiselt pikaajaliselt osteoporoosi raviks bisfosfonaatravi saavatel patsientidel on teatatud atüüpilistest reieluu subtrohhanteersetest ja diafüüsi murdudest. Need risti- või lühikesed põikimurrud võivad tekkida reieluu igas osas – vahetult allpool väikest pöörli kuni ülalpool põndaülist laienemist. Need murrud tekivad mittetraumaatilistena või pärast minimaalset traumat ning mõned patsiendid kogevad enne täieliku reieluumurru teket nädalaid või kuid kestvat valu reies või kubemes, millega sageli kaasnevad pingemurru kuvatavad tunnused. Murrud on sageli kahepoolsed, mistõttu tuleb reieluu keskosa murruga bisfosfonaatravi saavatel patsientidel uurida ka vastaspoolset reieluud. Teatatud on ka selliste murdude halvast paranemisest. Patsientidel, kellel kahtlustatakse atüüpilist reieluumurdu, tuleb patsiendi seisundi ja individuaalse kasu-riski hindamise järel kaaluda bisfosfonaatravi lõpetamist.

Bisfosfonaatravi ajal tuleb patsiente nõustada, et nad teataksid igasugusest valust reie, puusa või kubeme piirkonnas ja igal nimetatud sümptomitega patsiendil tuleb hinnata võimaliku atüüpilise reieluumurru esinemist.

Hüpokaltseemia

Zoledroonhapet saanud patsientidel on teatatud hüpokaltseemiast. Raske hüpokaltseemia puhul on sekundaarselt teatatud südame arütmiasst ning neuroloogilistest kõrvaltoimetest (sh krampid, hüpoesteesia ja tetaania). On teatatud raske hüpokaltseemia juhtudest, mis vajasis haiglaravi. Mõnel juhul võib hüpokaltseemia olla eluohtlik (vt lõik 4.8). Ettevaatust nõuab zoledroonhappe manustamine koos teadaolevalt hüpokaltseemiat põhjustavate ravimitega, sest sünergistliku toime tagajärjel võib tekkida tõsine hüpokaltseemia (vt lõik 4.5). Mõõta tuleb seerumi kaltsiumisisaldust ning

hüpokaltseemia tuleb korrigeerida enne zoledroonhappe-ravi alustamist. Patsiendid peavad kasutama piisavalt kaltsiumi ja D-vitamiini toidulisandeid.

Abiained

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses. Madala naatriumisisaldusega dieedil olevaid patsiente võib teavitada, et see ravim on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Ravimit võib olla vaja naatriumi sisaldavate lahustega lahjendada (vt lõik 4.2) ja sellega tuleb arvestada patsiendile kõigist allikatest manustatava summaarse naatriumikoguse hindamisel.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kliinilistes uuringutes ei ilmnenud kliiniliselt olulisi koostoimeid zoledroonhappe kasutamisel samaaegselt teiste kasvavastaste ravimite, diureetikumide, antibiootikumide ja valuvaigistitega. Zoledroonhape ei seonu olulisel määral plasmavalkudega ja *in vitro* uuringutes ei inhibeeri inimese P450 ensüüme (vt lõik 5.2). Kliiniliste koostoimete kohta ei ole ametlikke uuringuid läbi viidud.

Ettevaatus on soovitatav bisfosfonaatide manustamisel koos aminoglükosiidide, kaltsitoniini või lingüidiureetikumidega, sest nende ravimite koostoime tulemusena võib seerumi kaltsiumisisaldus langeda soovitavast rohkem ja pikemaks ajaks (vt lõik 4.4).

Ettevaatust nõuab zoledroonhappe kasutamine koos teiste potentsiaalselt nefrotoksiliste ravimitega. Tähelepanu tuleb pöörata ka ravi ajal tekkida võivale hüpomagneseemiale.

Hulgimüeloomiga patsientidel võib samaaegne talidomiidi kasutamine koos zoledroonhappega suurendada neerufunktsiooni kahjustuse riski.

Zoledronic Acid Hospira koosmanustamisel antiangiogeensete preparaatidega on soovitatav rakendada ettevaatust, sest neid ravimeid samaaegselt saanud patsientidel on teatatud LON juhtudest.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Zoledroonhappe kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Reproduktiivsusuuringud loomadel on näidanud zoledroonhappe kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Zoledroonhapet ei tohi kasutada raseduse ajal. Fertiilses eas naistel tuleb soovitada rasestumist vältida.

Imetamine

Ei ole teada, kas zoledroonhape eritub inimese rinnapiima. Rinnaga toitmise ajal on zoledroonhape vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Fertiilsus

Rottidel uuriti zoledroonhappe võimalikke kõrvaltoimeid vanemate ja F1 põlvkonna fertiilsusele. Tulemusena esines liigne farmakoloogiline toime, mis tõenäoliselt oli tingitud sellest, et ühend inhibeeris kaltsiumi metabolismi luustikus, mistõttu tekkis bisfosfonaatide klassi ravimitele iseloomulik poegimisaegne hüpokaltseemia, düstokia ja uuring tuli enneaegselt lõpetada. Seega ei võimaldanud need tulemused zoledroonhappe toimet inimeste fertiilsusele lõplikult kindlaks teha.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Kõrvaltoimed nagu peeringlus ja unisus võivad avaldada toimet autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele, seetõttu tuleb zoledroonhappe kasutamise ajal autojuhtimisel ja masinate käsitsemisel olla

ettevaatlik.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Sageli on kolme päeva jooksul pärast zoledroonhappe manustamist teatatud ägeda faasi reaktsioonist, mille sümptomitena võivad esineda luuvalu, palavik, väsimus, artralgia, müalgia, külmavärinad ja artriit, millele järgneb liigeste turse; need sümptomid taanduvad tavaliselt mõne päeva jooksul (vt „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“).

Zoledroonhappe kasutamisel heakskiidetud näidustustel on kindlaks tehtud järgmised olulised riskid: neerufunktsiooni kahjustus, lõualuu osteonekroos, akuutse faasi reaktsioon, hüpokaltseemia, kodade virvendusarütmia, anafülaksia, interstitsiaalne kopsuhaigus. Iga kindlakstehtud riski esinemissagedus on esitatud tabelis 1.

Kõrvaltoimete loetelu tabelis

Järgnevalt on tabelis 1 loetletud kõrvaltoimed, mis on kogutud kliinilistest uuringutest ja turuletulekujärgsetest teadetest ning esinesid peamiselt pärast pikemaajalist ravi 4 mg zoledroonhappega.

Tabel 1

Kõrvaltoimed on esitatud vastavalt esinemissagedusele, kõige sagedasemad eespool, järgmise kokkuleppe alusel: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	
Sage:	Aneemia
Aeg-ajalt:	Trombotsütopeenia, leukopeenia
Harv:	Pantsütopeenia
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	
Aeg-ajalt:	Ülitundlikkusreaktsioon
Harv:	Angioneurootiline turse
<i>Psühhiaatrilised häired</i>	
Aeg-ajalt:	Ärevus, unehäired
Harv:	Segasus
<i>Närvisüsteemi häired</i>	
Sage:	Peavalu
Aeg-ajalt:	Pearinglus, paresteesia, düsgeusia, hüpoesteesia, hüperesteesia, treemor, unisus
Väga harv:	Krambid, hüpoesteesia ja tetaania (sekundaarselt hüpokaltseemiale)
<i>Silma kahjustused</i>	
Sage:	Konjunktiviit
Aeg-ajalt:	Hägune nägemine, skleriit ja silmakoopta põletik
Harv:	Uveiit
Väga harv:	Episkleriit
<i>Südame häired</i>	
Aeg-ajalt:	Hüpertensioon, hüpotensioon, kodade virvendusarütmia, süngoopi või vereringe seiskumist põhjustav hüpotensioon
Harv:	Bradükardia, südame arütmia (sekundaarne hüpokaltseemiale)

<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	
Aeg-ajalt:	Düspnoe, köha, bronhokonstriksioon
Harv:	Interstitsiaalne kopsuhaigus
<i>Seedetrakti häired</i>	
Sage:	Iiveldus, oksendamine, söögiisu vähenemine
Aeg-ajalt:	Kõhulahtisus, kõhukinnisus, kõhuvalu, düspepsia, stomatiit, suukuivus
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	
Aeg-ajalt:	Kihelus, lööve (sh erütematoosne ja makulaarne lööve), suurenenud higistamine
<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</i>	
Sage:	Luuvalu, müalgia, liigesevalu, generaliseerunud valu
Aeg-ajalt:	Lihasspasmid, lõualuu osteonekroos
Väga harv:	Väliskuulmekanali osteonekroos (bisfosfonaatide klassiefekt) ja osteonekroos teistes kehapiirkondades, sealhulgas puusa ja reieluu osteonekroos
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>	
Sage:	Neerukahjustus
Aeg-ajalt:	Äge neerupuudulikkus, hematuuria, proteiinuuria
Harv:	Omandatud Fanconi sündroom
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	
Sage:	Palavik, gripitaoline sündroom (sh väsimus, külmavärinad, halb enesetunne ja õhetus)
Aeg-ajalt:	Asteenia, perifeersed tursed, reaktsioonid süstekohal (sh valu, nahaärritus, turse, induratsioon), valu rindkeres, kehakaalu suurenemine, anafülaktiline reaktsioon/šokk, urtikaaria
Harv:	artriit ja liigeste turse akuutse faasi reaktsiooni sümptomina
<i>Uuringud</i>	
Väga sage:	Hüpfosfateemia
Sage:	Kreatiniini ja urea sisalduse tõus veres, hüpokaltseemia
Aeg-ajalt:	Hüpomagneseemia, hüpokaleemia
Harv:	Hüperkaleemia, hüpernatreemia

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Neerufunktsiooni kahjustus

Zoledroonhappe kasutamisel on teatatud neerufunktsiooni häiretest. Skeleti kõrvaltoimete ennetamise kohta luukude haarava kaugelearenenud pahaloomulise haigusega patsientidel läbi viidud zoledroonhappe registreerimisuuringutest saadud ohutuse koondandmete analüüsil olid eeldatavasti zoledroonhappe kasutamisega seotud kõrvaltoimena tekkinud neerukahjustuste esinemissagedused järgmised: 3,2% hulgemüeloomi, 3,1% eesnäärme vähi, 4,3% rinnanäärme vähi, 3,2% kopsu- jt soliidtuumorite korral. Neerufunktsiooni võimalikku halvenemist soodustavad tegurid on dehüdratsioon, eelnev neerukahjustus, zoledroonhappe või teiste bisfosfonaatide mitu ravitsükli, samuti nefrotoksiliste ravimite samaaegne kasutamine või soovitatavast lühema infusioonaja kasutamine. Pärast 4 mg zoledroonhappe algannuse või ühekordse annuse manustamist on patsientidel teatatud neerufunktsiooni halvenemisest, mis progresseerus kuni neerupuudulikkuse ja dialüüsivajaduseni (vt lõik 4.4).

Lõualuu osteonekroos

Luuresorbtsiooni inhibeerivaid aineid (nagu zoledroonhape) sisaldavate ravimitega ravitud patsientidel, peamiselt vähihaigetel, on teatatud lõualuu osteonekroosi tekkest (vt lõik 4.4). Paljud neist patsientidest said täiendavalt kemoteraapiat ning kortikosteroide ja neil esinesid lokaalse infektsiooni tunnused, kaasa arvatud osteomüeliit. Enamus neist juhtudest on tekkinud vähihaigetel hambaekstraktsiooni või muude lõualuul teostatud kirurgiliste protseduuride järgselt.

Kodade virvendusarütmia

Ühes kolmeaastases randomiseeritud topeltpimedas kontrollitud uuringus, milles uuriti üks kord aastas manustatud 5 mg zoledroonhappe efektiivsust ja ohutust postmenopausaalse osteoporoosi (PMO) ravis võrreldes platseeboga, oli kodade virvendusarütmia üldine esinemissagedus 5 mg zoledroonhapet või platseebot saanud patsientide seas vastavalt 2,5% (96 patsiendil 3862st) ja 1,9% (75 patsiendil 3852st). Kodade virvendusarütmia kui tõsise kõrvaltoime esinemissagedus oli 5 mg zoledroonhapet või platseebot saanud patsientide seas vastavalt 1,3% (51 patsiendil 3862st) ja 0,6% (22 patsiendil 3852st). Kõnealusel uuringus täheldatud erinevust ei ole registreeritud teistes zoledroonhappe uuringutes, sealhulgas neis uuringutes, milles onkoloogilistele patsientidele manustati 4 mg zoledroonhapet iga 3...4 nädala tagant. Nimetatud ühes kliinilises uuringus täheldatud kodade virvendusarütmia esinemissageduse suurenemise põhjus on teadmata.

Ägeda faasi reaktsioon

See kõrvaltoime koosneb sümptomite kombinatsioonist, mis hõlmab palavikku, müalgia, peavalu, valu jäsemetes, iiveldust, oksendamist, kõhulahtisust, artralgiat ja artriiti, millele järgneb liigeste turse. Sümptomid võivad tekkida maksimaalselt kolme päeva jooksul pärast zoledroonhappe infundeerimist ja reaktsiooni on nimetatud ka gripilaadseteks või annustamisjärgseteks sümptomiteks.

Reieluu atüüpilised murrud

Turuletulekujärgse kogemuse alusel on teatatud järgnevatest kõrvaltoimetest (esinemissagedus „harv“): atüüpilised reieluu subtrohanteersed ja diafüüsi murrud (bisfosfonaatide klassi kõrvaltoime).

Hüpokaltseemiaga seotud kõrvaltoimed

Hüpokaltseemia on oluline tuvastatud risk zoledroonhappe kasutamisel kinnitatud näidustustel. Kliiniliste uuringute ja turuletulekujärgse ohutusjuhtumite analüüsi käigus saadud piisava hulga andmete põhjal esineb tõendatud seos zoledroonhappe ravi ning kõrvaltoime hüpokaltseemia ja sekundaarselt tekkiva südame arütmia vahel. Lisaks esineb tõendatud seos hüpokaltseemia ning sekundaarsete neuroloogiliste juhtumite vahel, sh krampid, hüpoesteesia ja tetaania (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliiniline kogemus zoledroonhappe ägeda üleannustamisega on vähene. Teatatud on kuni 48 mg zoledroonhappe annuste ekslikust manustamisest. Patsiente, kes on saanud soovitatust suuremaid annuseid, tuleb hoolega jälgida (vt lõik 4.2), kuna on täheldatud neerukahjustust (sh neerupuudulikkust) ja seerumi elektrolüütide (sh kaltsiumi, fosfori ja magneesiumi) sisalduse muutusi. Hüpokaltseemia korral peab vastavalt kliinilisele näidustusele manustama kaltsiumglükonaati infusioonina.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: luuhaiguste raviks kasutatavad ained, bisfosfonaadid, ATC-kood: M05BA08

Zoledroonhape kuulub bisfosfonaatide rühma ja toimib peamiselt luukoosse. See on osteoklastilise luuresorptsiooni inhibiitor.

Bisfosfonaatide selektiivse toime aluseks on tugev affiinsus mineraliseerunud luu maatriksi suhtes, kuid osteoklastilise aktiivsuse inhibeerimise täpne toimemehhanism on siiani ebaselge. Pikaajalistes loomkatsetes inhibeerib zoledroonhape luu resorptsiooni, avaldamata seejuures negatiivset toimet luu formeerumisele, mineraliseerumisele ja mehhaanilistele omadustele.

Lisaks väga tugevale luu resorptsiooni inhibeerivale toimele avaldab zoledroonhape ka tuumorivastast toimet, mis täiendab üldist efektiivsust luumetastaaside ravis. Prekliinilistes uuringutes on täheldatud järgmisi omadusi:

- *In vivo*: osteoklastilise luuresorptsiooni inhibeerimine, mille tulemusena muutub luuüdi mikrokeskkond tuumori rakkude kasvule ebasoodsamaks; antiangiogeenne toime; valuvaigistav toime.
- *In vitro*: osteoblastide paljunemise inhibeerimine; otsene tsütostaatiline ja pro-apoptootiline toime tuumori rakkudes; sünergistlik tsütostaatiline toime koos teiste vähivastaste ravimitega; antiadhesiivne/-invasiivne toime.

Kliiniliste uuringute tulemused luustikuga seotud tüsistuste vältimisel luukude haarava kaugelearenenud pahaloomulise kasvujaga patsientidel

Esimeses randomiseeritud, topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus võrreldi 4 mg zoledroonhappe ja platseebo efektiivsust luustikuga seotud tüsistuste - LST (*Skeletal Related Events - SREs*) vältimisel prostata vähiga patsientidel. 4 mg zoledroonhapet vähendas oluliselt patsientide osakaalu, kellel tekkis vähemalt üks LST, pikendas keskmist aega esimese LST tekkimiseni > 5 kuu võrra ning vähendas tüsistuste arvu patsiendi kohta aastas – luustiku haigestumuse taset. Tulemuste analüüs näitas LST tekkeriski vähenemist 36% 4 mg zoledroonhappe grupis võrrelduna platseeboga. 4 mg zoledroonhapet saanud patsientidel esines vähem valu tugevnemist, see erinevus oli oluline 3., 9., 21. ja 24. kuul. 4 mg zoledroonhappe grupi patsientidel esines vähem patoloogilisi luumurde. Ravi ei olnud nii tulemuslik osteoblastsete luukahjustustega patsientidel. Efektiivsustulemuste kokkuvõte on toodud tabelis 2.

Teises uuringus patsientidel, kellel olid soliidtuumorid (v.a rinnanäärme- või prostata vähk), vähendas 4 mg zoledroonhappe kasutamine oluliselt LST-de arvu ja pikendas aja mediaani esimese LST-ni >2 kuu võrra ning vähendas luustiku haigestumust. Tulemuste analüüs näitas LST tekkeriski vähenemist 30,7% 4 mg zoledroonhappe grupis võrrelduna platseeboga. Efektiivsustulemuste kokkuvõte on toodud tabelis 3.

Tabel 2: Efektiivsustulemused (hormoonravi saavad prostata vähiga patsiendid)

	<u>Kõik LST (+TIH)</u>		<u>Luumurrud*</u>		<u>Luustiku kiiritusravi</u>	
	Zoledroonhappe 4 mg	Platseebo	Zoledroonhappe 4 mg	Platseebo	Zoledroonhappe 4 mg	Platseebo
Patsientide arv	214	208	214	208	214	208
LSTdega patsiente (%)	38	49	17	25	26	33
p-väärtus	0,028		0,052		0,119	
Keskmine aeg LST-ni (päevades)	488	321	Ei saanud	Ei saanud	Ei saanud	640
p-väärtus	0,009		0,020		0,055	

Luustiku haigestumuse tase	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
p-väärtus	0,005		0,023		0,060	
Hulgitüsistuste riski vähenemine** (%)	36	-	Pole kohaldatav	Pole kohaldatav	Pole kohaldatav	Pole kohaldatav
p-väärtus	0,002		Pole kohaldatav		Pole kohaldatav	

* sh vertebraal- ja mittevertebraalmurrud

** Arvestades kõiki luustikuga seotud tüsistusi, nii koguarvu kui ka aega tüsistuse tekkeni uuringu jooksul

Tabel 3: Efektiivsustulemused (soliidtuumoritega patsiendid, v.a. rinnanäärme- või prostataväähk)

	Kõik LST (+TIH)		Luumurrud*		Luustiku kiiritusravi	
	Zoledroonhape 4 mg	Platseebo	Zoledroonhape 4 mg	Platseebo	Zoledroonhape 4 mg	Platseebo
Patsientide arv	257	250	257	250	257	250
LSTdega patsiente (%)	39	48	16	22	29	34
p-väärtus	0,039		0,064		0,173	
Keskmine aeg LST-ni (päevades)	236	155	Ei saanud	Ei saanud	424	307
p-väärtus	0,009		0,020		0,079	
Luustiku haigestumuse tase	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
p-väärtus	0,012		0,066		0,099	
Hulgitüsistuste riski vähenemine** (%)	30,7	-	Pole kohaldatav	Pole kohaldatav	Pole kohaldatav	Pole kohaldatav
p-väärtus	0,003		Pole kohaldatav		Pole kohaldatav	

* sh vertebraal- ja mittevertebraalmurrud

** Arvestades kõiki luustikuga seotud tüsistusi, nii koguarvu kui ka aega tüsistuse tekkeni uuringu jooksul

Kolmandas, III faasi randomiseeritud, topeltpimedas kliinilises uuringus võrreldi 4 mg zoledroonhappe ja 90 mg pamidronaadi efektiivsust, manustatuna iga 3...4 nädala järel hulгимüeloomi või rinnanäärmevähiga, vähemalt ühe luukoldega patsientidele. Uuringu tulemused näitasid, et 4 mg zoledroonhapet on LST ennetamisel sama efektiivne kui 90 mg pamidronaati. Tulemuste analüüsil ilmsel 4 mg zoledroonhapet saanud patsientidel riski vähenemine 16% võrreldes pamidronaatravi saanud patsientidega. Uuringu tulemused on kokku võetud tabelis 4.

Tabel 4: Efektiivsustulemused (hulгимüeloomi ja rinnanäärmevähiga patsiendid)

	Kõik LST (+TIH)		Luumurrud*		Luustiku kiiritusravi	
	Zoledroonhape 4 mg	Pamidronaat 90 mg	Zoledroonhape 4 mg	Pamidronaat 90 mg	Zoledroonhape 4 mg	Pamidronaat 90 mg
Patsientide arv	561	555	561	555	561	555
LSTdega patsiente (%)	48	52	37	39	19	24
p-väärtus	0,198		0,653		0,037	

Keskmine aeg LSTni (päevades)	376	356	Ei saanud	714	Ei saanud	Ei saanud
p-väärtus	0,151		0,672		0,026	
Luustiku haigestumuse tase	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
p-väärtus	0,084		0,614		0,015	
Hulgitüsistuste riski vähenemine** (%)	16	-	Pole kohaldatav	Pole kohaldatav	Pole kohaldatav	Pole kohaldatav
p-väärtus	0,030		Pole kohaldatav		Pole kohaldatav	

* sh vertebraal- ja mittevertebraalmurrud

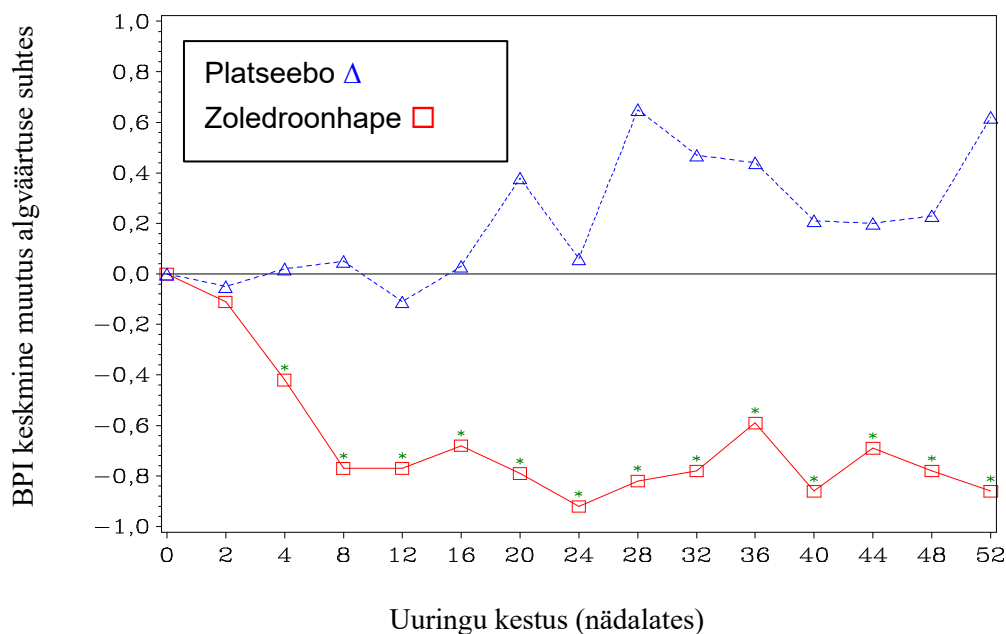
** Arvestades kõiki luustikuga seotud tüsistusi, nii koguarvu kui ka aega tüsistuse tekkeni uuringu jooksul

4 mg zoledroonhapet uuriti topeltpimedas, randomiseeritud platseebokontrolliga uuringus, mis hõlmas 228 patsienti, kelle puhul rinnanäärmevähi metastaaside esinemine luukoes oli dokumenteeritud. Luustikuga seotud tüsistuste (LST) kordajate suhte arvutamiseks jagati LST (välja arvatud hüperkaltseemia ja korrigeeritud varasemale luumurrude esinemisele) koguarv riskiperioodiga. Patsientidele manustati kas 4 mg zoledroonhapet või platseebot üks kord iga nelja nädala järel ühe aasta jooksul. Patsiendid jagunesid zoledroonhappe ja platseeborühma vahel võrdselt.

LST kordaja (juhud isiku kohta aastas) oli zoledroonhappe grupis 0,628 ja platseebogrupis 1,096. Vähemalt üks LST (välja arvatud hüperkaltseemia) esines 29,8%-l uuritavatest zoledroonhappe grupis võrrelduna 49,6%-ga platseebogrupis ($p=0,003$). Keskmine aeg esimese LST tekkimiseni oli zoledroonhappe grupis pikem uuringu kestusest ning oluliselt pikem kui platseebogrupis ($p=0,007$). Erinevate juhtude analüüsis vähendas zoledroonhappe LST riski platseeboga võrreldes 41% võrra (riski määr = 0,59, $p=0,019$).

Zoledroonhappe ravi saanud grupis leiti valu skooride statistiliselt oluline paranemine (kasutati valu hindamise lühiankeeti BPI, *Brief Pain Inventory*), mis oli täheldatav nelja nädala järel ning see oli jätkuvalt platseebost parem kõikides uuringu vaheetappides (vt joonis 1). Valu skoor jäi zoledroonhappe grupis püsivalt alla algväärtuse ning valu vähenemisega kaasnes analgeesia skoori vähenemine.

Joonis 1. BPI skoori keskmised muutused algväärtuse suhtes. Statistiliselt olulised muutused erinevate võrdlusravimite vahel (4 mg zoledroonhapet võrrelduna platseeboga) on tähistatud (*p<0,05)



Uuring CZOL446EUS122/SWOG

Vaatlusuuringu esmane eesmärk oli hinnata lõualuu osteonekroosi kumulatiivset esinemissagedust 3. aastal zoledroonhappega ravitud luumetastaasidega vähihaigetel. Osteoklastide aktiivsuse inhibeerimisravi, teised kasvajaravid ja hambaravi teostati vastavalt kliinilisele näidustusele, et võimalikult hästi esindada akadeemilist ja kogukondlikku ravipraktikat. Hammaste läbivaatus ravi alguses oli soovitatav, kuid mitte kohustuslik.

3 491 hinnatud patsiendi hulgast kinnitati 87 lõualuu osteonekroosi diagnoosiga juhtu. Kinnitatud lõualuu osteonekroosi juhtude üldine hinnanguline kumulatiivne esinemissagedus 3. aastal oli 2,8% (95% CI: 2,3...3,5%). Esinemismäärad olid 1. aastal 0,8% ja 2. aastal 2,0%. Kinnitatud lõualuu osteonekroosi esinemismäär 3. aastal oli kõrgeim müeloomipatsientidel (4,3%) ja madalaim rinnavähiga patsientidel (2,4%). Kinnitatud lõualuu osteonekroosi juhte oli statistiliselt oluliselt rohkem hulgemüeloomi patsientidel (p=0,03) kui teistel kasvajatel kombineeritult.

Kliiniliste uuringute tulemused TIH ravis

Kliinilised uuringud tuumorist indutseeritud hüperkaltsemia (TIH) näidustusel on näidanud, et zoledroonhappe toimele väheneb seerumi kaltsiumisisaldus ja uriiniga erituva kaltsiumi hulk. I faasi uuringutes sobiva annuse leidmiseks tuumorist tingitud kerge kuni mõõduka hüperkaltsemia patsientidel osutus ravim efektiivseks annustevahemikus 1,2...2,5 mg.

4 mg zoledroonhappe efektiivsuse hindamiseks võrreldes 90 mg pamidronaadiga kombineeriti eelnevalt kavandatud analüüsis kahe olulise TIH patsientidel läbi viidud mitmekesuselise hüperkaltsemia uuringu tulemusi. Korrigeeritud seerumi kaltsiumisisaldus normaliseerus kiiremini, 4. päevaks 8 mg zoledroonhappe grupis ja 7. päevaks 4 mg ja 8 mg zoledroonhappe grupis. Ravivastused olid järgnevad:

Tabel 5: Ravile täielikult reageerinute osakaal kombineeritud TIH uuringutes

	4. päev	7. päev	10. päev
Zoledroonhape 4 mg (n=86)	45,3% (p=0,104)	82,6% (p=0,005)*	88,4% (p=0,002)*
Zoledroonhape 8 mg (n=90)	55,6% (p=0,021)*	83,3% (p=0,010)*	86,7% (p=0,015)*
Pamidronaat 90 mg (n=99)	33,3%	63,6%	69,7%
* p-väärtused võrrelduna pamidronaadiga			

Seerumi kaltsiumisisalduse normaliseerumiseks kulunud keskmine aeg oli 4 päeva. Keskmine aeg hüperkaltseemia taastekkeni (albumiinkorrigeeritud seerumi kaltsiumisisalduse tõus $\geq 2,9$ mmol/l) oli zoledroonhappe ravi saanud patsientidel 30...40 päeva ja 90 mg pamidronaadiga ravitud patsientidel 17 päeva (p-väärtused: 4 mg zoledroonhappe puhul 0,001 ja 8 mg zoledroonhappe puhul 0,007). Zoledroonhappe erinevate annuste kasutamisel ei olnud statistiliselt olulisi erinevusi.

69-le kliinilises uuringus osalenud patsiendile, kellel hüperkaltseemia tekkis uuesti või kes algsele ravile (zoledroonhape 4 mg, 8 mg või pamidronaat 90 mg) ei reageerinud, manustati teistkordselt 8 mg zoledroonhapet. Neist umbes 52% reageerisid ravile. Võrdlusandmeid teistkordse manustamise efektiivsuse kohta võrrelduna 4 mg annusega ei ole, sest teistkordselt manustati kõigile patsientidele 8 mg annus.

Tuumorist indutseeritud hüperkaltseemia (TIH) kliinilistes uuringutes oli üldine ohutusprofiil nii kõrvaltoimete tüübi kui ka raskusastme osas sarnane kõigis ravigruppides (4 mg ja 8 mg zoledroonhapet ja 90 mg pamidronaati).

Lapsed

Kliinilise uuringu tulemused raskekujulise osteogenesis imperfecta'ga 1...17-aastaste laste ravis

Intravenoosse zoledroonhappe efektiivsust raskekujulise *osteogenesis imperfecta*'ga (I, III ja IV tüüpi) 1...17-aastaste laste ravis võrreldi intravenoosse pamidronaadiga ühes rahvusvahelises, mitmekeskuselises, randomiseeritud avatud uuringus, mille kummaski ravigrupis oli vastavalt 74 ja 76 patsienti. Uuringu raviperiood kestis 12 kuud, millele eelnes 4...9-nädalane skriiningperiood, mille jooksul võtsid patsiendid vähemalt 2 nädalat D-vitamiini ja kaltsiumilisandit. Kliinilise programmi raames manustati 1- kuni < 3-aastastele patsientidele 0,025 mg/kg zoledroonhapet (maksimaalne üksikannus oli 0,35 mg) iga 3 kuu tagant ja 3...17-aastastele patsientidele 0,05 mg/kg zoledroonhapet (maksimaalne üksikannus oli 0,83 mg) iga 3 kuu tagant. Viidi läbi jätku-uuring, et hinnata zoledroonhappe üks kord ja kaks korda aastas manustamise pikaajalist üldist ja renaalset ohutust 12-kuulise jätkuravi perioodi jooksul lastel, kes olid põhiuuringu raames saanud ühe aasta vältel ravi zoledroonhappe või pamidronaadiga.

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli lüüsisamba nimmeosa luu mineraalse tiheduse (LMT) protsentuaalne muutus algväärtuse suhtes pärast 12 kuud kestnud ravi. Eeldatavad ravi mõjud LMT-le olid sarnased, aga uuringu kavand ei olnud piisavalt tugev, et kindlaks teha zoledroonhappe samaväärset efektiivsust. Eelkõige puudusid selged tõendid efektiivsuse kohta luumurdude või valu korral. Alajäsemete pikkade luude murde kirjeldati ligikaudu 24% (reieluu) ja 14% (säareluu) zoledroonhappega ravitud patsientidel vs 12% ja 5% pamidronaadiga ravitud patsientidel, kellel on raskekujuline *osteogenesis imperfecta*, hoolimata haiguse tüübist ja põhjuslikust seosest, aga üldine luumurdude esinemissagedus zoledroonhappe ja pamidronaadiga ravitud patsientidel oli võrreldav: 43% (32/74) vs 41% (31/76). Luumuru riski tõlgendamist raskendab asjaolu, et raskekujulise *osteogenesis imperfecta*'ga patsientidel esineb luumurde sageli haigusprotsessist tingituna.

Selles populatsioonis täheldatud kõrvaltoimed olid oma olemuselt sarnased kõrvaltoimetele, mida on eelnevalt kirjeldatud luukude haaravate kaugelearenenud pahaloomuliste kasvajatega täiskasvanutel (vt lõik 4.8). Tabelis 6 on kõrvaltoimed loetletud esinemissageduse järgi. Kasutatakse järgmist kokkuleppelist klassifikatsiooni: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$

kuni < 1/100), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni < 1/1000), väga harv (< 1/10 000), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 6: Raskekujulise *osteogenesis imperfecta*'ga lastel täheldatud kõrvaltoimed¹

Närvisüsteemi häired	Sage:	Peavalu
Südame häired	Sage:	Tahhükardia
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage:	Nasofarüngiit
Seedetrakti häired	Väga sage:	Oksendamine, iiveldus
	Sage:	Kõhuvalu
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Sage:	Valu jäsemetes, liigesevalu, lihas-skeleti valu
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage:	Palavik, väsimus
	Sage:	Ägeda faasi reaktsioon, valu
Uuringud	Väga sage:	Hüpokaltseemia
	Sage:	Hüpofosfateemia

¹ Kõrvaltoimed esinemissagedusega < 5% olid meditsiiniliselt hinnatud ning on tõestatud, et need juhtumid on kooskõlas zoledroonhappe hästi väljaselgitatud ohutusprofiiliga (vt lõik 4.8).

Raskekujulise *osteogenesis imperfecta*'ga lastel tundub zoledroonhappe olemat seotud enam väljendunud riskiga ägeda faasi reaktsiooni, hüpokaltseemia ja ebaselge põhjusega tahhükardia tekkeks võrreldes pamidronaadiga, aga see erinevus vähenes pärast järgmisi infusioone.

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama zoledroonhappet sisaldava viidatava ravimiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta, kes saavad ravi tuumorist indutseeritud hüperkaltseemia korral ja luukude haarava kaugelearenenud pahaloomulise kasvajaga patsientidel luustikuga seotud tüsistuste vältimise korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Alljärgnevad farmakokineetilised tulemused saadi 2, 4, 8 ja 16 mg zoledroonhappe ühekordse ja korduva 5- ja 15-minutilise infusiooni manustamisel 64-le luumetastaasidega patsiendile. Tulemused ei sõltunud annusest.

Pärast zoledroonhappe infusiooni alustamist tõuseb zoledroonhappe kontsentratsioon plasmas kiiresti, saavutades maksimumi infusiooni lõpetamisel ja langeb seejärel kiiresti 4 tunni jooksul tasemele < 10% maksimaalsest kontsentratsioonist ja 24 tunni jooksul < 1% maksimaalsest kontsentratsioonist. Sellele järgneb pikk periood kuni järgmise infusioonini 28 päeva pärast, mil zoledroonhappe kontsentratsioon jääb alla 0,1% maksimaalsest kontsentratsioonist.

Veenisiselt manustatud zoledroonhappe elimineerub kolmefaasiliselt: kiire kahefaasiline süsteemne puhastumine, poolväärtusajad $t_{1/2\alpha}$ 0,24 tundi ja $t_{1/2\beta}$ 1,87 tundi, millele järgneb pikk eliminatsioonifaas poolväärtusajaga $t_{1/2\gamma}$ 146 tundi. Korduval manustamisel 28-päevase intervalliga ei täheldatud zoledroonhappe kumuleerumist plasmas. Zoledroonhappe ei metaboliseeru ja eritub muutumatult neerude kaudu. Esimese 24 tunni jooksul eritub uriiniga $39 \pm 16\%$ manustatud annusest, ülejäänud seondub luukoega. Luukoest eritub see väga aeglaselt tagasi süsteemsesse ringesse ja elimineerub neerude kaudu. Kogukliirens on $5,04 \pm 2,5$ l/t sõltumata annusest, soost, vanusest, rassist ja kehakaalust. Infusioonija pikendamisel 5-15-le minutile vähenes zoledroonhappe kontsentratsioon infusiooni lõpuks 30%, kuid kontsentratsioonikõvera aluse pindala suurus jäi samaks.

Sarnaselt teistele bisfosfonaatidele on zoledroonhappe farmakokineetilised näitajad erinevatel patsientidel väga varieeruvad.

Puuduvad andmed zoledroonhappe farmakokineetika kohta hüperkaltseemia või maksapuudulikkusega patsientidel. *In vitro* ei inhibeeri zoledroonhappe inimese P450 ensüüme, ei biotransformeeru ning loomkatsetes tuvastati väljaheites vaid < 3% manustatud annusest, mis viitab sellele, et maksafunktsioonil ei ole olulist rolli zoledroonhappe farmakokineetikas.

Zoledroonhappe renaalne kliirens oli sõltuvuses kreatiniini kliirensist, olles viimasest $75 \pm 33\%$ ja oli 64 vähihaigega uuringus keskmiselt 84 ± 29 ml/min (vahemikus 22...143 ml/min). Patsientide alagruppide analüüs näitas, et patsientidel, kelle kreatiniini kliirens oli alla 20 ml/min (raske neerupuudulikkus) või 50 ml/min (mõõdukas neerupuudulikkus), oli prognoositavalt zoledroonhappe kliirens 37% või 72% väärtusest, võrrelduna patsientidega, kellel kreatiniini kliirens oli 84 ml/min. Vähe on andmeid zoledroonhappe farmakokineetiliste näitajate kohta raske neerupuudulikkusega (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) patsientidel.

In vitro uuringutes on zoledroonhappe näidanud vähest seondumist inimese vere rakuliste komponentidega, keskmise vere/plasma kontsentratsioonisuhtega 0,59 kontsentratsioonivahemikus 30 ng/ml kuni 5000 ng/ml. Plasmavalkudega seondumine on väike, seondumata osa on 60% 2 ng/ml juures kuni 77% 2000 ng/ml juures.

Patsientide erirühmad

Lapsed

Piiratud farmakokineetilised andmed, mis raskekujulise *osteogenesis imperfecta*'ga laste kohta on, viitavad sellele, et 3...17-aastastel lastel on zoledroonhappe farmakokineetika sarnase mg/kg annuse korral samasugune nagu täiskasvanutel. Vanus, kehakaal, sugu ja kreatiniini kliirens ei paista zoledroonhappe süsteemsele ekspositsioonile mõju avaldavat.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Äge toksilisus

Suurim mitteletaalne ühekordne intravenoosne annus oli hiirtel 10 mg/kg ja rottidel 0,6 mg/kg kehakaalu kohta.

Subkrooniline ja krooniline toksilisus

Zoledroonhappe oli hästi talutav subkutaansel manustamisel rottidele ja intravenoosel manustamisel koertele annustes kuni 0,02 mg/kg ööpäevas 4 nädala jooksul. Rottidele subkutaanselt manustatud annused 0,001 mg/kg ööpäevas ja koertele intravenooselt manustatud 0,005 mg/kg iga 2...3 päeva järel 52 nädala jooksul olid samuti hästi talutavad.

Kõige sagedasemaks leiuks korduvannuste uuringutes oli suurenenud primaarne käsnollus loomade toruluude metafüüsis, seda täheldati pea kõikide kasutatud annuste juures ning seda võib selgitada toimeaine farmakoloogilise antiresorptiivse toimega.

Pikaajalistes korduva parenteraalse manustamise uuringutes loomadel oli renaalsete toimete ohutusvahemik kitsas, kuid kumulatiivne kõrvaltoimete puudumise tase (NOAEL, *cumulative no adverse event level*) üksikannustega (1,6 mg/kg) ja kuni üks kuu kestva korduvannustamisega (0,06...0,6 mg/kg ööpäevas) uuringutes ei näidanud toimet neerudele, kui kasutati annuseid, mis on ekvivalentsed või suuremad inimestel kasutatavatest maksimaalsetest terapeutilistest annustest. Zoledroonhappe pikaajalised korduvannustused annustes, mis olid inimestel kasutatavate maksimaalsete terapeutiliste annuste piires, põhjustasid toksikoloogilisi nähte teistes organites, sealhulgas seedetraktis, maksas, põrnas, kopsudes ning intravenoosse süste punktsioonikohtades.

Reproduktiivne toksilisus

Zoledronhappe osutus teratogeenseks kasutatuna rottidel subkutaanselt annuses $\geq 0,2$ mg/kg. Kuigi küülikutel ei täheldatud teratogeensust või lootetoksilisust, esines siiski toksiline toime emasloomale. Väikseim uuritud annus (0,01 mg/kg kehakaalu kohta) põhjustas rottidel düstookiat.

Mutageensus ja kartsinogeensus

Teostatud mutageensustestides ei leitud zoledronhappel mutageenseid omadusi ja kartsinogeensustestid ei tõendanud kartsinogeenset toimet.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mannitool
Naatriumsitraat
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Võimaliku sobimatuse vältimiseks tuleb Zoledronic Acid Hospira't lahjendada 0,9% w/v naatriumkloriidi süstelahusega või 5% w/v glükoosi lahusega.

Seda ravimit ei tohi segada kaltsiumi või teisi bivalentseid katioone sisaldavate infusioonilahustega, nt Ringeri laktaatlahusega ja seda peab manustama ainsa intravenoosse lahusega eraldi infusioonisüsteemi kaudu.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

Pärast lahjendamist: Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja –tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C. Sel juhul tuleb jahutatud lahusel enne manustamist lasta soojeneda toatemperatuurini.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

6 ml I tüüpi värvitust klaasist viaal või 5 ml plastviaal, millel on fluoropolümeerkattega halobutüülkummist kork, alumiiniumkate ja äratõmmatav kaas.

Pakendi suurus

Zoledronic Acid Hospira on saadaval pakendites, milles on 1 viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Enne manustamist tuleb viaalis olev 5 ml kontsentraati või sellest võetud vajalik kogus lahjendada 100 ml kaltsiumit mitterisaldava infusioonilahusega (naatriumkloriidi 0,9% w/v süstelahusega või 5% w/v glükoosi lahusega).

Lisainfo Zoledronic Acid Hospira käsitlemise kohta, sealhulgas juhend vähendatud annuste valmistamiseks, on esitatud lõigus 4.2.

Infusioonilahuse valmistamisel tuleb kasutada aseptilisi töövõtteid. Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Kasutada võib ainult selget lahust, mis ei sisalda osakesi ja mille värvus ei ole muutunud.

Tervishoiutöötajatel soovitatakse kasutamata Zoledronic Acid Hospira lahust mitte kallata kanalisatsioonisüsteemi.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 19. november 2012
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 24. august 2017

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml infusioonilahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks 100 ml kott sisaldab 4 mg zoledroonhapet (monohüdraadina).

Üks milliliiter lahust sisaldab 0,04 mg zoledroonhapet (monohüdraadina).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml sisaldab 360 mg naatriumi ühes annuses.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahus

Selge ja värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

- Luukude haarava kaugelearenenud pahaloomulise kasvajaga täiskasvanud patsientidel luustikuga seotud tüsistuste (patoloogilised luumurrud, seljaaju kompressioon, luude kiiritusravi või operatsioon, tuumorist indutseeritud hüperkaltseemia) ennetamine.
- Tuumorist indutseeritud hüperkaltseemia (TIH) täiskasvanud patsientidel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Zoledroonhapet võivad patsientidele määrata ja manustada ainult intravenoosse bisfosfonaadi manustamises kogenud tervishoiutöötajad. Zoledroonhappega ravi saavatele patsientidele tuleb anda pakendi infoleht ja patsiendi meeldetuletuskaart.

Annustamine

Luustikuga seotud tüsistuste vältimine luukude haarava kaugelearenenud pahaloomulise kasvajaga patsientidel

Täiskasvanud ja eakad

Soovitav annus luustikuga seotud tüsistuste vältimiseks luukude haarava kaugelearenenud pahaloomulise kasvajaga patsientidele on 4 mg zoledroonhapet iga 3...4 nädala järel.

Patsiendid peavad lisaks võtma suu kaudu 500 mg kaltsiumi ja 400 RÜ D-vitamiini ööpäevas.

Otsuse korral kasutada ravimit luumetastaasidega patsientidel skeletitüsistuste ennetamiseks tuleb arvestada, et ravitoime ilmneb 2...3 kuu pärast.

TIH ravi

Täiskasvanud ja eakad

Hüperkaltseemia korral (albumiinkorrigeeritud seerumi kaltsiumisisaldus $\geq 12,0$ mg/dl või $3,0$ mmol/l) on zoledroonhappe soovitatav ühekordne annus 4 mg.

Neerukahjustus

TIH:

Raske neerukahjustusega TIH patsientidel võib ravi zoledroonhappega alustada vaid pärast võimaliku riski/eeldatava kasu suhte hindamist. Kliinilistest uuringutest arvati välja patsiendid, kelle seerumi kreatiniinisaldus oli > 400 mikromol/l või $> 4,5$ mg/dl. Annuse kohandamine ei ole vajalik TIH patsientidel, kelle seerumi kreatiniinisaldus on < 400 mikromol/l või $< 4,5$ mg/dl (vt lõik 4.4).

Luustikuga seotud tüsistuste vältimine luukude haarava kauglearenenud pahaloomulise kasvajaga patsientidel:

Hulgimüeloomi või soliidtuumori luumetastaasidega patsientidel zoledroonhappega ravi alustamisel tuleb määrata seerumi kreatiniinisaldus ja kreatiini kliirens (CL_{Cr}). Kreatiini kliirensi arvutamiseks lähtuvalt seerumi kreatiniinisaldusest kasutatakse Cockcroft-Gault'i valemit. Zoledroonhapet ei soovitata kasutada raske neerukahjustusega patsientidel, kelle kreatiini kliirens on < 30 ml/min. Zoledroonhappe kliinilistest uuringutest arvati välja patsiendid, kelle seerumi kreatiniinisaldus oli > 265 mikromol/l või $> 3,0$ mg/dl.

Normaalse neerufunktsiooniga patsientidele (kreatiini kliirens > 60 ml/min) võib zoledroonhappe 4 mg/100 ml infusioonilahust manustada otse, ilma täiendava ettevalmistuseta. Kerge kuni keskmise raskusega neerukahjustusega luumetastaasidega patsientidele kreatiini kliirensiga $30 \dots 60$ ml/min on ravi alustamiseks soovitatavad järgmised madalamad Zoledronic Acid Hospira annused (vt ka lõik 4.4).

Kreatiini kliirensi algväärtus (ml/min)	Zoledronic Acid Hospira soovitatav annus*
> 60	$4,0$ mg zoledroonhapet
$50 \dots 60$	$3,5$ mg* zoledroonhapet
$40 \dots 49$	$3,3$ mg* zoledroonhapet
$30 \dots 39$	$3,0$ mg* zoledroonhapet

*annused on arvestatud lähtuvalt soovitatavast AUC väärtusest $0,66$ (mg•h/l) (CL_{Cr} = 75 ml/min).

Vähendatud annus tagab neerukahjustusega patsientidel sama AUC kui tavapärane annus patsientidel, kelle kreatiini kliirens on 75 ml/min.

Pärast ravi alustamist tuleb seerumi kreatiniinisaldust määrata enne iga Zoledronic Acid Hospira annuse manustamist ning kui neerukahjustus on süvenenud, tuleb ravi katkestada. Kliinilistes uuringutes määratleti neerufunktsiooni halvenemist järgmiselt:

- kreatiini sisalduse tõus $0,5$ mg/dl või 44 mikromol/l võrra, kui algväärtus oli normi piires ($< 1,4$ mg/dl või < 124 mikromol/l);
- kreatiini sisalduse tõus $1,0$ mg/dl või 88 mikromol/l võrra, kui algväärtus ei olnud normi piires ($> 1,4$ mg/dl või > 124 mikromol/l).

Kliinilistes uuringutes jätkati ravi zoledroonhappega alles siis, kui kreatiini väärtus ei erinenud rohkem kui 10% algväärtusest (vt lõik 4.4). Ravi Zoledronic Acid Hospira'ga tuleb jätkata sama annusega, mida kasutati enne ravi katkestamist.

Lapsed

Zoledronhappe ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 1 kuni 17 aastat ei ole tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõigus 5.1, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Manustamisviis

Intravenoosne.

Zoledronic Acid Hospira infusioonilahust tuleb manustada ühe intravenoosse infusioonina, mille kestus on vähemalt 15 minutit.

Normaalse neerufunktsiooniga patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on > 60 ml/min, ei ole zoledronhappe 4 mg/100 ml infusioonilahust vaja lahjendada.

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidele on soovitatav manustada väiksemaid Zoledronic Acid Hospira annuseid (vt lõik „Annustamine“ eespool ja lõik 4.4).

Vähendatud annusega lahuse valmistamisel patsientidele, kelle kreatiniini kliirens on ≤ 60 ml/min, tuleb juhinduda alljärgnevast tabelist 1. Eemaldage kotist tabelis esitatud kogus Zoledronic Acid Hospira lahust enne manustamist.

Tabel 1: Vähendatud annusega lahuse valmistamine Zoledronic Acid Hospira infusioonilahusest kontsentratsiooniga 4 mg/100 ml

Ravieelne kreatiniini kliirens (ml/min)	Eemaldage järgnev kogus Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml infusioonilahust (ml)	Kohandatud annus (mg zoledronhapet)
50...60	12,0	3,5
40...49	18,0	3,3
30...39	25,0	3,0

Zoledronic Acid Hospira't ei tohi segada teiste infusioonilahustega ja seda tuleb manustada ühe intravenoosse lahusega eraldi infusioonivooliku kaudu.

Patsiendid peavad enne ja pärast Zoledronic Acid Hospira manustamist olema hästi hüdreeritud.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine, teiste bisfosfonaatide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetega suhtes.
- Imetamine (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üldine

Enne zoledronhappe manustamist tuleb kontrollida, et patsient oleks piisavalt hüdreeritud.

Südamepuudulikkuse riskiga patsientidel tuleb vältida liigset hüdreerimist.

Pärast zoledronhappe ravi alustamist tuleb hoolikalt jälgida hüperkaltseemiaga seotud standardseid ainevahetuse näitajaid, nagu kaltsiumi, fosfaatide ja magneesiumi sisaldus seerumis. Hüpokaltseemia, hüpofosfateemia või hüpomagneesemia tekkimisel võib osutada vajalikuks nende mineraalainete lühiajaline täiendav manustamine. Ravimata hüperkaltseemiaga patsientidel esineb tavaliselt mõningane neerukahjustus, seetõttu tuleb hoolikalt jälgida patsiendi neerufunktsiooni.

Osteoporoosi näidustusel ja Pageti luutõve raviks on saadaval teisi toimeainena zoledroonhapet sisaldavaid preparaate. Patsiente, kes saavad raviks Zoledronic Acid Hospira't, ei tohi ravida samaaegselt zoledroonhappega ega ühegi teise bisfosfonaadiga, sest nende toimeainete kombineerimise tagajärjel tekkivad koostoimed on teadmata.

Neerupuudulikkus

TIH patsientidel ja neerufunktsiooni halvenemise nähtudega patsientidel tuleb hinnata, kas zoledroonhappe ravist saadav võimalik kasu kaalub üles võimaliku riski.

Luumetastaasidega patsientidel tuleks luustikuga seotud tüsistusi ennetava ravi alustamisel arvestada, et ravitoime saabub 2...3 kuu jooksul.

Zoledroonhappe kasutamist on seostatud neerufunktsiooni häiretega. Potentsiaalset neerufunktsiooni kahjustuse riski võivad suurendada patsiendi dehüdreeritus, olemasolev neerukahjustus, zoledroonhappe ja teiste bisfosfonaatide korduvad ravitsüklid, samuti teiste nefrotoksiliste ravimite kasutamine. Kuigi 4 mg zoledroonhappe manustamine 15 minuti jooksul vähendab neerukahjustuse riski, ei ole see siiski välistatud. Pärast 4 mg zoledroonhappe esimese või ühekordse annuse manustamist on patsientidel esinenud neerufunktsiooni kahjustust, mis progresseerus kuni neerupuudulikkuse ja dialüüsivajaduseni. Patsiendil, kes on luustikuga seotud tüsistuste vältimiseks saanud pikemat aega soovitatud annuses zoledroonhapet, võib tõusta kreatiniini sisaldus seerumis, ehkki seda on esinenud harvem.

Enne iga zoledroonhappe annuse manustamist tuleb määrata patsiendil seerumi kreatiniinisaldus. Kerge kuni keskmise neerukahjustusega ja luumetastaasidega patsientidele soovitatakse manustada väiksemaid zoledroonhappe annuseid. Kui zoledroonhappe ravi jooksul neerupuudulikkus süveneb, tuleb ravi katkestada. Ravi võib jätkata vaid siis, kui seerumi kreatiniinisaldus ei erine rohkem kui 10% algväärtusest. Ravi zoledroonhappega tuleb jätkata sama annusega, mida kasutati enne ravi katkestamist.

Kuna zoledroonhappe kasutamise kohta raske neerupuudulikkusega patsientidel (kliinilistes uuringutes seerumi kreatiniinisalduse algväärtus ≥ 400 mikromol/l või $\geq 4,5$ mg/dl TIH patsientidel ja ≥ 265 mikromol/l või $\geq 3,0$ mg/dl pahaloomulise kasvaja ja luumetastaasidega patsientidel) puuduvad kliinilise ohutuse andmed ja ravimi kasutamise kohta raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirensi algväärtus < 30 ml/min) on olemas vaid vähesed farmakokineetilised andmed, siis ei soovitata raske neerukahjustusega patsientidel zoledroonhapet kasutada.

Maksapuudulikkus

Kuna kliinilisi andmeid ravimi kasutamisest raske maksapuudulikkusega patsientidel on vähe, ei ole võimalik anda soovitusi ravimi kasutamiseks nendel haigetel.

Osteonekroos

Lõualuu osteonekroos

Zoledroonhappega ravitud patsientidel on aeg-ajalt kliinilistes uuringutes teatatud lõualuu osteonekroosist (LON). Turuletulekujärgne kogemus ja kirjandus viitavad lõualuu osteonekroosi esinemissageduse suurenemisele sõltuvalt kasvaja liigist (kaugelearenenud rinnavähk, hulgimüeloom). Uuring näitas, et lõualuu osteonekroosi esines sagedamini müeloomipatsientidel võrreldes teiste vähiliikidega (vt lõik 5.1).

Uue bisfosfonaatide ravikuuri alustamist tuleb edasi lükata patsientidel, kellel on suuõõnes paranemata pehme koe kahjustused, välja arvatud erakorraliste meditsiiniliste seisundite korral. Kaasuvate riskifaktoritega patsientidel on soovitatav enne ravi alustamist bifosfonaatidega teha asjakohane hammaste läbivaatus koos ennetava hambaraviga ning individuaalne kasu-riski hindamine.

Patsiendi individuaalse lõualuu osteonekroosi tekkeriski hindamisel tuleb arvesse võtta järgmisi riskitegureid:

- bisfosfonaadi tugevus (tugevama komponendiga kaasneb suurem risk), manustamisviis (parenteraalsel manustamisel on risk suurem) ja bifosfonaadi kumulatiivne annus
- vähktõbi, kaasuvad haigused (nt aneemia, koagulopaatia, infektsioon), suitsetamine
- kaasuvad ravid: kemoteraapia, angiogeneesi inhibiitorid (vt lõik 4.5), pea- ja kaelapiirkonna kiiritusravi, kortikosteroidid
- anamneesis hambahaigused, puudulik suuhügieen, periodondi haigused, invasiivsed hambaprotseduurid (nt hambaekstraktsioonid) ja halvasti sobivad hambaproteesid anamneesis

Kõiki patsiente tuleb julgustada korralikult jälgima suuhügieeni, käima regulaarselt hammaste kontrollis ja zoledroonhappe-ravi ajal koheselt teatama mis tahes suuõõnega seotud sümptomite tekkest, nagu hammaste liikumine, valu või turse või suuhaavandite halb paranemine või eritise teke.

Ravi ajal tuleb invasiivseid hambaprotseduure läbi viia ainult pärast hoolikat kaalumist ning protseduure vältida zoledroonhappe manustamisele lähedasel ajal. Patsientidel, kellel ravi ajal bisfosfonaatidega on tekkinud lõualuu osteonekroos, võib dentaalkirurgia järgselt seisund halveneda. Ei ole andmeid, mis lubaksid väita, et bisfosfonaatidega ravi lõpetamine vähendaks osteonekroosi tekkeriski dentaalseid protseduure vajavatel patsientidel. Patsientidel tuleb LONi käsitleda tihedas koostöös raviarsti ja hambaarsti või suukirurgiga, kes on pädev LONi ravis. Zoledroonhappe ravi ajutist katkestamist tuleb kaaluda kuni seisundi paranemiseni või kaasuvate riskifaktorite minimeerimiseni, kui see on võimalik.

Osteonekroos teistes kehapiirkondades

Bifosfonaatide kasutamise korral on teatatud väliskuulmekanali osteonekroosist, peamiselt pikaajalise ravi korral. Väliskuulmekanali osteonekroosi võimalike riskitegurite hulka kuuluvad steroidide kasutamine, keemiaravi ja/või lokaalsed riskitegurid, nagu infektsioon või trauma. Väliskuulmekanali osteonekroosi võimalust tuleb arvesse võtta bifosfonaate saavate patsientide puhul, kellel tekivad kõrvadega seotud sümptomid, sh krooniline kõrvapõletik.

Lisaks on teatatud osteonekroosi esinemisest paiguti teistes kehapiirkondades, sealhulgas puusa ja reieluu osteonekroosist, millest teatati peamiselt Zoledronic Acid Hospira ravi saavatel vähki põdevatel täiskasvanud patsientidel.

Lihaste ja luude valu

Turuletulekujärgselt on teatatud luude, liigeste ja/või lihaste tugevatest ning ajuti kuni teovõimetuks muutvatest valudest patsientidel, kellele manustati zoledroonhapet. Sellised teated ei ole olnud siiski sagedased. Aeg ravi algusest kuni sümptomite tekkeni on olnud erinev ning see võis ulatuda ühest päevast kuni mitme kuuni. Enamusel patsientidest on need sümptomid pärast ravi katkestamist leevendunud. Osadel neist patsientidest tekkisid sümptomid uuesti pärast ravi jätkamist zoledroonhappe või mõne teise bisfosfonaadiga.

Reieluu atüüpilised murrud

Peamiselt pikaajaliselt osteoporoosi raviks bisfosfonaatravi saavatel patsientidel on teatatud atüüpilistest reieluu subtrohhanteersetest ja diafüüsi murdudest. Need risti- või lühikesed põikimurrud võivad tekkida reieluu igas osas – vahetult allpool väikest pöörli kuni ülalpool põndaülist laienemist. Need murrud tekivad mittetraumaatilistena või pärast minimaalset traumat ning mõned patsiendid kogevad enne täieliku reieluumurru teket nädalaid või kuid kestvat valu reies või kubemes, millega sageli kaasnevad pingemurru kuvatavad tunnused. Murrud on sageli kahepoolsed, mistõttu tuleb reieluu keskosa murruga bisfosfonaatravi saavatel patsientidel uurida ka vastaspoolset reieluud. Teatatud on ka selliste murdude halvast paranemisest. Patsientidel, kellel kahtlustatakse atüüpilist reieluumurdu, tuleb patsiendi seisundi ja individuaalse kasu-riski hindamise järel kaaluda bisfosfonaatravi lõpetamist.

Bisfosfonaatravi ajal tuleb patsiente nõustada, et nad teataksid igasugusest valust reie, puusa või kubeme piirkonnas ja igal nimetatud sümptomitega patsiendil tuleb hinnata võimaliku atüüpilise reieluumurru esinemist.

Hüpokaltseemia

Zoledroonhapet saanud patsientidel on teatatud hüpokaltseemiast. Raske hüpokaltseemia puhul on sekundaarselt teatatud südame arütmias ning neuroloogilistest kõrvaltoimetest (sh krampid, hüpoesteesia ja tetaania). On teatatud raske hüpokaltseemia juhtudest, mis vajasis haiglaravi. Mõnel juhul võib hüpokaltseemia olla eluohtlik (vt lõik 4.8). Ettevaatust nõuab zoledroonhappe manustamine koos teadaolevalt hüpokaleemiat põhjustavate ravimitega, sest sünergistliku toime tagajärjel võib tekkida tõsine hüpokaleemia (vt lõik 4.5). Mõõta tuleb seerumi kaltsiumisisaldust ning hüpokaltseemia tuleb korrigeerida enne zoledroonhappe-ravi alustamist. Patsiendid peavad kasutama piisavalt kaltsiumi ja D-vitamiini toidulisandeid.

Abiained

Ravim sisaldab 360 mg naatriumi ühes annuses, mis on võrdne 18%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kliinilistes uuringutes ei ilmnenu kliiniliselt olulisi koostoimeid zoledroonhappe kasutamisel samaaegselt teiste kasvavajavastaste ravimite, diureetikumide, antibiootikumide ja valuvaigistitega. Zoledroonhappe ei seendu olulisel määral plasmavalkudega ja *in vitro* uuringutes ei inhibeeri inimese P450 ensüüme (vt lõik 5.2). Kliiniliste koostoimete kohta ei ole ametlikke uuringuid läbi viidud.

Ettevaatus on soovitatav bisfosfonaatide manustamisel koos aminoglükosiidide, kaltsitoniini või lingudiureetikumidega, sest nende ravimite koostoime tulemusena võib seerumi kaltsiumisisaldus langeda soovitavast rohkem ja pikemaks ajaks (vt lõik 4.4).

Ettevaatust nõuab zoledroonhappe kasutamine koos teiste potentsiaalselt nefrotoksiliste ravimitega. Tähelepanu tuleb pöörata ka ravi ajal tekkida võivale hüpomagneseemiale.

Hulgimüeloomiga patsientidel võib samaaegne talidomiidi kasutamine koos zoledroonhappega suurendada neerufunktsiooni kahjustuse riski.

Zoledronic Acid Hospira koosmanustamisel antiangiogeensete preparaatidega on soovitatav rakendada ettevaatust, sest neid ravimeid samaaegselt saanud patsientidel on teatatud LON juhtudest.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Zoledroonhappe kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Reproduktiivsusuuringud loomadel on näidanud zoledroonhappe kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Zoledroonhapet ei tohi kasutada raseduse ajal. Fertiilses eas naistel tuleb soovitada rasestumist vältida.

Imetamine

Ei ole teada, kas zoledroonhappe eritub inimese rinnapiima. Rinnaga toitmise ajal on zoledroonhappe vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Fertiilsus

Rottidel uuriti zoledroonhappe võimalikke kõrvaltoimeid vanemate ja F1 põlvkonna fertiilsusele.

Tulemusena esines liigne farmakoloogiline toime, mis tõenäoliselt oli tingitud sellest, et ühend inhibeeris kaltsiumi metabolismi luustikus, mistõttu tekkis bisfosfonaatide klassi ravimitele iseloomulik poegimisaegne hüpokaltseemia, düstookia ja uuring tuli enneaegselt lõpetada. Seega ei võimaldanud need tulemused zoledroonhappe toimet inimeste fertiilsusele lõplikult kindlaks teha.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Kõrvaltoimed nagu pearinglus ja unisus võivad avaldada toimet autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele, seetõttu tuleb zoledroonhappe kasutamise ajal autojuhtimisel ja masinate käsitsemisel olla ettevaatlik.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Sageli on kolme päeva jooksul pärast zoledroonhappe manustamist teatatud ägeda faasi reaktsioonist, mille sümptomitena võivad esineda luuvalu, palavik, väsimus, artralgia, müalgia, külmavärinad ja artriit, millele järgneb liigeste turse; need sümptomid taanduvad tavaliselt mõne päeva jooksul (vt „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“).

Zoledroonhappe kasutamisel heakskiidetud näidustustel on kindlaks tehtud järgmised olulised riskid: neerufunktsiooni kahjustus, lõualuu osteonekroos, akuutse faasi reaktsioon, hüpokaltseemia, kodade virvendusarütmia, anafülaksia, interstitsiaalne kopsuhaigus. Iga kindlakstehtud riski esinemissagedus on esitatud tabelis 2.

Kõrvaltoimete loetelu tabelis

Järgnevalt on tabelis 2 loetletud kõrvaltoimed, mis on kogutud kliinilistest uuringutest ja turuletulekujärgsetest teadetest ning esinesid peamiselt pärast pikemaajalist ravi 4 mg zoledroonhappega.

Tabel 2

Kõrvaltoimed on esitatud vastavalt esinemissagedusele, kõige sagedasemad eespool, järgmise kokkuleppe alusel: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	
Sage:	Aneemia
Aeg-ajalt:	Trombotsütopeenia, leukopeenia
Harv:	Pantsütopeenia
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	
Aeg-ajalt:	Ülitundlikkusreaktsioon
Harv:	Angioneurootiline turse
<i>Psühhiaatrilised häired</i>	
Aeg-ajalt:	Ärevus, unehäired
Harv:	Segasus
<i>Närvisüsteemi häired</i>	
Sage:	Peavalu
Aeg-ajalt:	Pearinglus, paresteesia, düsgeusia, hüpoesteesia, hüperesteesia, treemor, unisus
Väga harv:	Krambid, hüpoesteesia ja tetaania (sekundaarselt hüpokaltseemiale)
<i>Silma kahjustused</i>	
Sage:	Konjunktiviit
Aeg-ajalt:	Hägune nägemine, skleriit ja silmakoopta põletik

	Harv: Väga harv:	Uveit Episkleriit
Südame häired	Aeg-ajalt: Harv:	Hüpertensioon, hüpotensioon, kodade virvendusarütmia, süngoopi või vereringe seiskumist põhjustav hüpotensioon Bradükardia, südame arütmia (sekundaarne hüpokaltseemia)
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Aeg-ajalt: Harv:	Düspnoe, köha, bronhokonstriksioon Interstitsiaalne kopsuhaigus
Seedetrakti häired	Sage: Aeg-ajalt:	Iiveldus, oksendamine, söögiisu vähenemine Kõhulahtisus, kõhukinnisus, kõhuvalu, düspepsia, stomatiit, suukuivus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Aeg-ajalt:	Kihelus, lööve (sh erütematoosne ja makulaarne lööve), suurenenud higistamine
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Sage: Aeg-ajalt: Väga harv:	Luuvalu, müalgia, liigesevalu, generaliseerunud valu Lihasspasmid, lõualuu osteonekroos Väliskuulmekanali osteonekroos (bisfosfonaatide klassiefekt) ja osteonekroos teistes kehapiirkondades, sealhulgas puusa ja reieluu osteonekroos
Neerude ja kuseteede häired	Sage: Aeg-ajalt: Harv:	Neerukahjustus Äge neerupuudulikkus, hematuuria, proteiinuuria Omandatud Fanconi sündroom
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage: Aeg-ajalt: Harv:	Palavik, gripitaoline sündroom (sh väsimus, külmavärinad, halb enesetunne ja õhetus) Astenia, perifeersed tursed, reaktsioonid süstekohal (sh valu, nahaärritus, turse, induratsioon), valu rindkeres, kehakaalu suuremine, anafülaktiline reaktsioon/šokk, urtikaaria artriit ja liigeste turse akuutse faasi reaktsiooni sümptomina
Uuringud	Väga sage: Sage: Aeg-ajalt: Harv:	Hüpofosfateemia Kreatiniini ja urea sisalduse tõus veres, hüpokaltseemia Hüpomagneseemia, hüpokaleemia Hüperkaleemia, hüpernatreemia

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Neerufunktsiooni kahjustus

Zoledronhappe kasutamisel on teatatud neerufunktsiooni häiretest. Skeleti kõrvaltoimete ennetamise kohta luukude haarava kaugelearenenud pahaloomulise haigusega patsientidel läbi viidud zoledronhappe registreerimisuuringutest saadud ohutuse koondandmete analüüsil olid eeldatavasti zoledronhappe kasutamisega seotud kõrvaltoimena tekkinud neerukahjustuste esinemissagedused järgmised: 3,2% hulgimüeloomi, 3,1% eesnäärme vähi, 4,3% rinnanäärme vähi, 3,2% kopsu- jt soliidtuumorite korral. Neerufunktsiooni võimalikku halvenemist soodustavad tegurid on

dehüdratsioon, eelnev neerukahjustus, zoledroonhappe või teiste bisfosfonaatide mitu ravitsükli, samuti nefrotoksiliste ravimite samaaegne kasutamine või soovitatavast lühema infusioonaja kasutamine. Pärast 4 mg zoledroonhappe algannuse või ühekordse annuse manustamist on patsientidel teatatud neerufunktsiooni halvenemisest, mis progresseerus kuni neerupuudulikkuse ja dialüüsivajaduseni (vt lõik 4.4).

Lõualuu osteonekroos

Luuresorbtsiooni inhibeerivaid aineid (nagu zoledroonhappe) sisaldavate ravimitega ravitud patsientidel, peamiselt vähihaigetel, on teatatud lõualuu osteonekroosi tekkest (vt lõik 4.4). Paljud neist patsientidest said täiendavalt kemoterapiat ning kortikosteroide ja neil esinesid lokaalse infektsiooni tunnused, kaasa arvatud osteomüeliit. Enamus neist juhtudest on tekkinud vähihaigetel hambaekstraktsiooni või muude lõualuul teostatud kirurgiliste protseduuride järgselt.

Kodade virvendusarütmia

Ühes kolmeaastases randomiseeritud topeltpimedas kontrollitud uuringus, milles uuriti üks kord aastas manustatud 5 mg zoledroonhappe efektiivsust ja ohutust postmenopausaalse osteoporoosi (PMO) ravis võrreldes platseeboga, oli kodade virvendusarütmia üldine esinemissagedus 5 mg zoledroonhapet või platseebot saanud patsientide seas vastavalt 2,5% (96 patsiendil 3862st) ja 1,9% (75 patsiendil 3852st). Kodade virvendusarütmia kui tõsise kõrvaltoime esinemissagedus oli 5 mg zoledroonhapet või platseebot saanud patsientide seas vastavalt 1,3% (51 patsiendil 3862st) ja 0,6% (22 patsiendil 3852st). Kõnealusel uuringus täheldatud erinevust ei ole registreeritud teistes zoledroonhappe uuringutes, sealhulgas neis uuringutes, milles onkoloogilistele patsientidele manustati 4 mg zoledroonhapet iga 3...4 nädala tagant. Nimetatud ühes kliinilises uuringus täheldatud kodade virvendusarütmia esinemissageduse suurenemise põhjus on teadmata.

Ägeda faasi reaktsioon

See kõrvaltoime koosneb sümptomite kombinatsioonist, mis hõlmab palavikku, müalgia, peavalu, valu jäsemetes, iiveldust, oksendamist, kõhulahtisust, artralgiat ja artriiti, millele järgneb liigeste turse. Sümptomid võivad tekkida maksimaalselt kolme päeva jooksul pärast zoledroonhappe infundeerimist ja reaktsiooni on nimetatud ka gripilaadseteks või annustamisjärgseteks sümptomiteks.

Reieluu atüüpilised murrud

Turuletulekujärgse kogemuse alusel on teatatud järgnevatest kõrvaltoimetest (esinemissagedus „harv“): atüüpilised reieluu subtrohanteersed ja diafüüsi murrud (bisfosfonaatide klassi kõrvaltoime).

Hüpokaltseemiaga seotud kõrvaltoimed

Hüpokaltseemia on oluline tuvastatud risk zoledroonhappe kasutamisel kinnitatud näidustustel. Kliiniliste uuringute ja turuletulekujärgse ohutusjuhtumite analüüsi käigus saadud piisava hulga andmete põhjal esineb tõendatud seos zoledroonhappe ravi ning kõrvaltoime hüpokaltseemia ja sekundaarselt tekkiva südame arütmia vahel. Lisaks esineb tõendatud seos hüpokaltseemia ning sekundaarsete neuroloogiliste juhtumite vahel, sh krampid, hüpoesteesia ja tetaania (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliiniline kogemus zoledroonhappe ägeda üleannustamisega on vähene. Teatatud on kuni 48 mg zoledroonhappe annuste ekslikust manustamisest. Patsiente, kes on saanud soovitatust suuremaid

annuseid, tuleb hoolega jälgida (vt lõik 4.2), kuna on täheldatud neerukahjustust (sh neerupuudulikkust) ja seerumi elektrolüütide (sh kaltsiumi, fosfori ja magneesiumi) sisalduse muutusi. Hüpokaltseemia korral peab vastavalt kliinilisele näidustusele manustama kaltsiumglükonaati infusioonina.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: luuhaiguste raviks kasutatavad ained, bisfosfonaadid, ATC-kood: M05BA08

Zoledroonhape kuulub bisfosfonaatide rühma ja toimib peamiselt luukoosse. See on osteoklastilise luuresorptsiooni inhibiitor.

Bisfosfonaatide selektiivse toime aluseks on tugev affiinsus mineraliseerunud luu maatriksi suhtes, kuid osteoklastilise aktiivsuse inhibeerimise täpne toimemehhanism on siiani ebaselge. Pikaajalistes loomkatsetes inhibeerib zoledroonhape luu resorptsiooni avaldamata seejuures negatiivset toimet luu formeerumisele, mineraliseerumisele ja mehhaanilistele omadustele.

Lisaks väga tugevale luu resorptsiooni inhibeerivale toimele avaldab zoledroonhape ka tuumorivastast toimet, mis täiendab üldist efektiivsust luumetastaaside ravis. Prekliinilistes uuringutes on täheldatud järgmisi omadusi:

- *In vivo*: osteoklastilise luuresorptsiooni inhibeerimine, mille tulemusena muutub luuüdi mikrokeskkond tuumori rakkude kasvule ebasoodsamaks; antiangiogeenne toime; valuvaigistav toime.
- *In vitro*: osteoblastide paljunemise inhibeerimine; otsene tsütostaatiline ja pro-apoptootiline toime tuumori rakkudes; sünergistlik tsütostaatiline toime koos teiste vähivastaste ravimitega; antiadhesiivne/-invasiivne toime.

Kliiniliste uuringute tulemused luustikuga seotud tüsistuste vältimisel luukude haarava kaugelearenenud pahaloomulise kasvaja patsientidel

Esimeses randomiseeritud, topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus võrreldi 4 mg zoledroonhappe ja platseebo efektiivsust luustikuga seotud tüsistuste - LST (*Skeletal Related Events - SREs*) vältimisel prostatahvähiga patsientidel. 4 mg zoledroonhapet vähendas oluliselt patsientide osakaalu, kellel tekkis vähemalt üks LST, pikendas keskmist aega esimese LST tekkimiseni > 5 kuu võrra ning vähendas tüsistuste arvu patsiendi kohta aastas – luustiku haigestumuse taset. Tulemuste analüüs näitas LST tekkeriski vähenemist 36% 4 mg zoledroonhappe grupis võrrelduna platseeboga. 4 mg zoledroonhapet saanud patsientidel esines vähem valu tugevnemist, see erinevus oli oluline 3., 9., 21. ja 24. kuul. 4 mg zoledroonhappe grupi patsientidel esines vähem patoloogilisi luumurde. Ravi ei olnud nii tulemuslik osteoblastsete luukahjustustega patsientidel. Efektiivsustulemuste kokkuvõte on toodud tabelis 3.

Teises uuringus patsientidel, kellel olid soliidtuumorid (v.a rinnanäärme- või prostatahvähk), vähendas 4 mg zoledroonhappe kasutamine oluliselt LST-de arvu ja pikendas aja mediaani esimese LST-ni >2 kuu võrra ning vähendas luustiku haigestumust. Tulemuste analüüs näitas LST tekkeriski vähenemist 30,7% 4 mg zoledroonhappe grupis võrrelduna platseeboga. Efektiivsustulemuste kokkuvõte on toodud tabelis 4.

Tabel 3: Efektiivsustulemused (hormoonravi saavad prostata vähiga patsiendid)

	<u>Kõik LST (+TIH)</u>		<u>Luumurrud*</u>		<u>Luustiku kiiritusravi</u>	
	Zoledroon- hape 4 mg	Platseebo	Zoledroon- hape 4 mg	Platseebo	Zoledroon- hape 4 mg	Platseebo
Patsientide arv	214	208	214	208	214	208
LSTdega patsiente (%)	38	49	17	25	26	33
p-väärtus	0,028		0,052		0,119	
Keskmine aeg LST-ni (päevades)	488	321	Ei saanud	Ei saanud	Ei saanud	640
p-väärtus	0,009		0,020		0,055	
Luustiku haigestumuse tase	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
p-väärtus	0,005		0,023		0,060	
Hulgitüsistuste riski vähenemine** (%)	36	-	Pole kohaldatav	Pole kohaldatav	Pole kohaldatav	Pole kohaldatav
p-väärtus	0,002		Pole kohaldatav		Pole kohaldatav	

* sh vertebraal- ja mittevertebraalmurrud

** Arvestades kõiki luustikuga seotud tüsistusi, nii koguarvu kui ka aega tüsistuse tekkeni uuringu jooksul

Tabel 4: Efektiivsustulemused (soliidtuumoritega patsiendid, v.a. rinnanäärme- või prostata vähk)

	<u>Kõik LST (+TIH)</u>		<u>Luumurrud*</u>		<u>Luustiku kiiritusravi</u>	
	Zoledroon- hape 4 mg	Platseebo	Zoledroon- hape 4 mg	Platseebo	Zoledroon- hape 4 mg	Platseebo
Patsientide arv	257	250	257	250	257	250
LSTdega patsiente (%)	39	48	16	22	29	34
p-väärtus	0,039		0,064		0,173	
Keskmine aeg LST-ni (päevades)	236	155	Ei saanud	Ei saanud	424	307
p-väärtus	0,009		0,020		0,079	
Luustiku haigestumuse tase	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
p-väärtus	0,012		0,066		0,099	
Hulgitüsistuste riski vähenemine** (%)	30,7	-	Pole kohaldatav	Pole kohaldatav	Pole kohaldatav	Pole kohaldatav
p-väärtus	0,003		Pole kohaldatav		Pole kohaldatav	

* sh vertebraal- ja mittevertebraalmurrud

** Arvestades kõiki luustikuga seotud tüsistusi, nii koguarvu kui ka aega tüsistuse tekkeni uuringu jooksul

Kolmandas, III faasi randomiseeritud, topeltpimedas kliinilises uuringus võrreldi 4 mg zoledroonhappe ja 90 mg pamidronaadi efektiivsust, manustatuna iga 3...4 nädala järel hulgemüeloomi või rinnanäärmevähiga, vähemalt ühe luukoldega patsientidele. Uuringu tulemused

näitasid, et 4 mg zoledroonhapet on LST ennetamisel sama efektiivne kui 90 mg pamidronaati. Tulemuste analüüsil ilmnes 4 mg zoledroonhapet saanud patsientidel riski vähenemine 16% võrreldes pamidronaatravi saanud patsientidega. Uuringu tulemused on kokku võetud tabelis 5.

Tabel 5: Efektiivsustulemused (hulgimüeloomi ja rinnanäärmevähiga patsiendid)

	<u>Kõik LST (+TIH)</u>		<u>Luumurrud*</u>		<u>Luustiku kiiritusravi</u>	
	Zoledroon- hape 4 mg	Pamidro- naat 90 mg	Zoledroon- hape 4 mg	Pamidro- naat 90 mg	Zoledroon- hape 4 mg	Pamidro- naat 90 mg
Patsientide arv	561	555	561	555	561	555
LSTdega patsiente (%)	48	52	37	39	19	24
p-väärtus	0,198		0,653		0,037	
Keskmine aeg LSTni (päevades)	376	356	Ei saabunud	714	Ei saabunud	Ei saabunud
p-väärtus	0,151		0,672		0,026	
Luustiku haigestumuse tase	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
p-väärtus	0,084		0,614		0,015	
Hulgitüsistuste riski vähenemine** (%)	16	-	Pole kohaldatav	Pole kohaldatav	Pole kohaldatav	Pole kohaldatav
p-väärtus	0,030		Pole kohaldatav		Pole kohaldatav	

* sh vertebraal- ja mittevertebraalmurrud

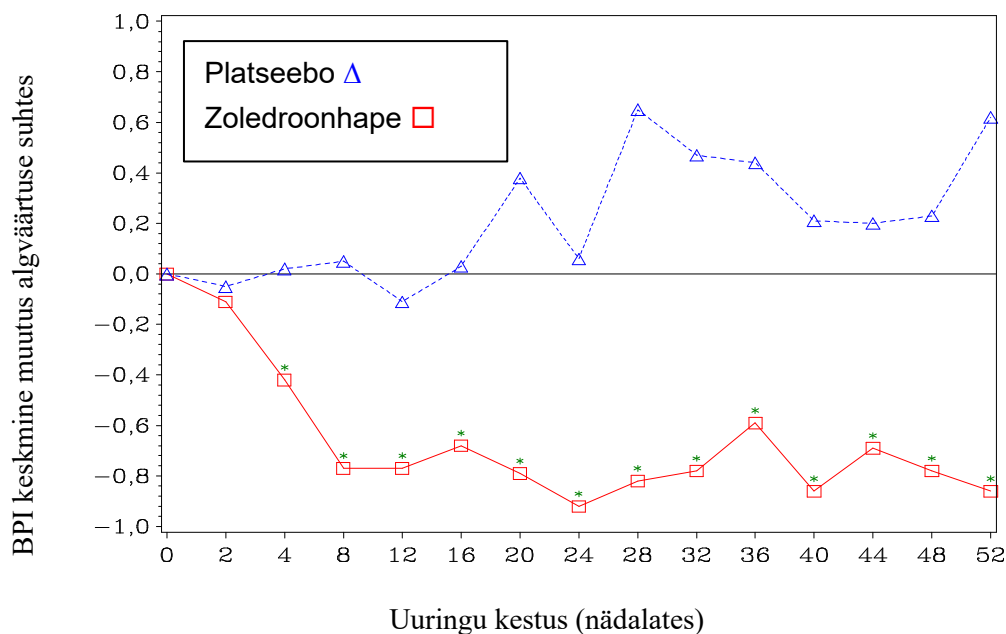
** Arvestades kõiki luustikuga seotud tüsistusi, nii koguarvu kui ka aega tüsistuse tekkeni uuringu jooksul

4 mg zoledroonhapet uuriti topeltpimedas, randomiseeritud platseebokontrolliga uuringus, mis hõlmas 228 patsienti, kelle puhul rinnanäärmevähi metastaaside esinemine luukoes oli dokumenteeritud. Luustikuga seotud tüsistuste (LST) kordajate suhte arutamiseks jagati LST (välja arvatud hüperkaltseemia ja korrigeeritud varasemale luumurru esinemisele) koguarv riskiperioodiga. Patsientidele manustati kas 4 mg zoledroonhapet või platseebot üks kord iga nelja nädala järel ühe aasta jooksul. Patsiendid jagunesid zoledroonhappe ja platseeborühma vahel võrdselt.

LST kordaja (juhud isiku kohta aastas) oli zoledroonhappe grupis 0,628 ja platseebogrupis 1,096. Vähemalt üks LST (välja arvatud hüperkaltseemia) esines 29,8%-l uuritavatest zoledroonhappe grupis võrrelduna 49,6%-ga platseebogrupis (p=0,003). Keskmine aeg esimese LST tekkimiseni oli zoledroonhappe grupis pikem uuringu kestusest ning oluliselt pikem kui platseebogrupis (p=0,007). Erinevate juhtude analüüsis vähendas zoledroonhappe LST riski platseeboga võrreldes 41% võrra (riski määr =0,59, p=0,019).

Zoledroonhappe ravi saanud grupis leiti valu skooride statistiliselt oluline paranemine (kasutati valu hindamise lühiankeeti BPI, *Brief Pain Inventory*), mis oli täheldatav nelja nädala järel ning see oli jätkuvalt platseebost parem kõikides uuringu vaheetappides (vt joonis 1). Valu skoor jäi zoledroonhappe grupis püsivalt alla algväärtuse ning valu vähenemisega kaasnes analgeesia skoori vähenemine.

Joonis 1. BPI skoori keskmised muutused algväärtuse suhtes. Statistiliselt olulised muutused erinevate võrdlusravimite vahel (4 mg zoledroonhapat võrrelduna platseeboga) on tähistatud (*p<0,05)



Uuring CZOL446EUS122/SWOG

Vaatlusuuringu esmane eesmärk oli hinnata lõualuu osteonekroosi kumulatiivset esinemissagedust 3. aastal zoledroonhappega ravitud luumetastaasidega vähihaigetel. Osteoklastide aktiivsuse inhibeerimisravi, teised kasvajaravid ja hambaravi teostati vastavalt kliinilisele näidustusele, et võimalikult hästi esindada akadeemilist ja kogukondlikku ravipraktikat. Hammaste läbivaatus ravi alguses oli soovitatav, kuid mitte kohustuslik.

3491 hinnatud patsiendi hulgast kinnitati 87 lõualuu osteonekroosi diagnoosiga juhtu. Kinnitatud lõualuu osteonekroosi juhtude üldine hinnanguline kumulatiivne esinemissagedus 3. aastal oli 2,8% (95% CI: 2,3...3,5%). Esinemismäärad olid 1. aastal 0,8% ja 2. aastal 2,0%. Kinnitatud lõualuu osteonekroosi esinemismäär 3. aastal oli kõrgeim müeloomipatsientidel (4,3%) ja madalaim rinnavähiga patsientidel (2,4%). Kinnitatud lõualuu osteonekroosi juhte oli statistiliselt oluliselt rohkem hulgimüeloomi patsientidel (p=0,03) kui teistel kasvajatel kombineeritult.

Kliiniliste uuringute tulemused TIH ravis

Kliinilised uuringud tuumorist indutseeritud hüperkaltsemia (TIH) näidustusel on näidanud, et zoledroonhappe toimele väheneb seerumi kaltsiumisisaldus ja uriiniga erituva kaltsiumi hulk. I faasi uuringutes sobiva annuse leidmiseks tuumorist tingitud kerge kuni mõõduka hüperkaltsemiaga patsientidel osutus ravim efektiivseks annustevahemikus 1,2...2,5 mg.

4 mg zoledroonhappe efektiivsuse hindamiseks võrreldes 90 mg pamidronaadiga kombineeriti eelnevalt kavandatud analüüsis kahe olulise TIH patsientidel läbi viidud mitmekesuselise hüperkaltsemia uuringu tulemusi. Korrigeeritud seerumi kaltsiumisisaldus normaliseerus kiiremini, 4. päevaks 8 mg zoledroonhappe grupis ja 7. päevaks 4 mg ja 8 mg zoledroonhappe grupis. Ravivastused olid järgnevad:

Tabel 6: Ravile täielikult reageerinute osakaal kombineeritud TIH uuringutes

	4. päev	7. päev	10. päev
Zoledroonhappe 4 mg (n=86)	45,3% (p=0,104)	82,6% (p=0,005)*	88,4% (p=0,002)*
Zoledroonhappe 8 mg (n=90)	55,6% (p=0,021)*	83,3% (p=0,010)*	86,7% (p=0,015)*
Pamidronaat 90 mg (n=99)	33,3%	63,6%	69,7%
* p-väärtused võrrelduna pamidronaadiga			

Seerumi kaltsiumisisalduse normaliseerumiseks kulunud keskmine aeg oli 4 päeva. Keskmine aeg hüperkaltseemia taastekkeni (albumiinkorrigeeritud seerumi kaltsiumisisalduse tõus $\geq 2,9$ mmol/l) oli zoledroonhappe ravi saanud patsientidel 30...40 päeva ja 90 mg pamidronaadiga ravitud patsientidel 17 päeva (p-väärtused: 4 mg zoledroonhappe puhul 0,001 ja 8 mg zoledroonhappe puhul 0,007). Zoledroonhappe erinevate annuste kasutamisel ei olnud statistiliselt olulisi erinevusi.

69-le kliinilises uuringus osalenud patsiendile, kellel hüperkaltseemia tekkis uuesti või kes algsele ravile (zoledroonhappe 4 mg, 8 mg või pamidronaat 90 mg) ei reageerinud, manustati teistkordselt 8 mg zoledroonhapet. Neist umbes 52% reageerisid ravile. Võrdlusandmeid teistkordse manustamise efektiivsuse kohta võrrelduna 4 mg annusega ei ole, sest teistkordselt manustati kõigile patsientidele 8 mg annus.

Tuumorist indutseeritud hüperkaltseemia (TIH) kliinilistes uuringutes oli üldine ohutusprofiil nii kõrvaltoimete tüübi kui ka raskusastme osas sarnane kõigis ravigruppides (4 mg ja 8 mg zoledroonhapet ja 90 mg pamidronaati).

Lapsed

Kliinilise uuringu tulemused raskekujulise osteogenesis imperfecta'ga 1...17-aastaste laste ravis

Intravenoosse zoledroonhappe efektiivsust raskekujulise *osteogenesis imperfecta*'ga (I, III ja IV tüüpi) 1...17-aastaste laste ravis võrreldi intravenoosse pamidronaadiga ühes rahvusvahelises, mitmekeskuselises, randomiseeritud avatud uuringus, mille kummaski ravigrupis oli vastavalt 74 ja 76 patsienti. Uuringu raviperiood kestis 12 kuud, millele eelnes 4...9-nädalane skriiningperiood, mille jooksul võtsid patsiendid vähemalt 2 nädalat D-vitamiini ja kaltsiumilisandit. Kliinilise programmi raames manustati 1- kuni < 3-aastastele patsientidele 0,025 mg/kg zoledroonhapet (maksimaalne üksikannus oli 0,35 mg) iga 3 kuu tagant ja 3...17-aastastele patsientidele 0,05 mg/kg zoledroonhapet (maksimaalne üksikannus oli 0,83 mg) iga 3 kuu tagant. Viidi läbi jätku-uuring, et hinnata zoledroonhappe üks kord ja kaks korda aastas manustamise pikaajalist üldist ja renaalset ohutust 12-kuulise jätkuravi perioodi jooksul lastel, kes olid põhiuuringu raames saanud ühe aasta vältel ravi zoledroonhappe või pamidronaadiga.

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli lüüsisamba nimmeosa luu mineraalse tiheduse (LMT) protsentuaalne muutus algväärtusest pärast 12 kuud kestnud ravi. Eeldatavad ravi mõjud LMT-le olid sarnased, aga uuringu kavand ei olnud piisavalt tugev, et kindlaks teha zoledroonhappe samaväärset efektiivsust. Eelkõige puudusid selged tõendid efektiivsuse kohta luumurdude või valu korral. Alajäsemete pikkade luude murde kirjeldati ligikaudu 24% (reieluu) ja 14% (sääreлуу) zoledroonhappega ravitud patsientidel vs 12% ja 5% pamidronaadiga ravitud patsientidel, kellel on raskekujuline *osteogenesis imperfecta*, hoolimata haiguse tüübist ja põhjuslikust seosest, aga üldine luumurdude esinemissagedus zoledroonhappe ja pamidronaadiga ravitud patsientidel oli võrreldav: 43% (32/74) vs 41% (31/76). Luumurruriski tõlgendamist raskendab asjaolu, et raskekujulise *osteogenesis imperfecta*'ga patsientidel esineb luumurde sageli haigusprotsessist tingituna.

Selles populatsioonis täheldatud kõrvaltoimed olid oma olemuselt sarnased kõrvaltoimetega, mida on eelnevalt kirjeldatud luukude haaravate kaugelearenenud pahaloomuliste kasvajatega täiskasvanutel (vt lõik 4.8). Tabelis 7 on kõrvaltoimed loetletud esinemissageduse järgi. Kasutatakse järgmist

kokkuleppelist klassifikatsiooni: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 7: Raskekujulise *osteogenesis imperfecta*'ga lastel täheldatud kõrvaltoimed¹

Närvisüsteemi häired	Sage:	Peavalu
Südame häired	Sage:	Tahhükardia
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage:	Nasofarüngiit
Seedetrakti häired	Väga sage: Sage:	Oksendamine, iiveldus Kõhuvalu
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Sage:	Valu jäsemetes, liigesevalu, lihas-skeleti valu
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage: Sage:	Palavik, väsimus Ägeda faasi reaktsioon, valu
Uuringud	Väga sage: Sage:	Hüpokaltseemia Hüpfosfateemia

¹ Kõrvaltoimed esinemissagedusega $< 5\%$ olid meditsiiniliselt hinnatud ning on tõestatud, et need juhtumid on kooskõlas zoledroonhappe hästi väljaselgitatud ohutusprofiiliga (vt lõik 4.8).

Raskekujulise *osteogenesis imperfecta*'ga lastel tundub zoledroonhappe olevat seotud enam väljendunud riskiga ägeda faasi reaktsiooni, hüpokaltseemia ja ebaselge põhjusega tahhükardia tekkeks võrreldes pamidronaadiga, aga see erinevus vähenes pärast järgmisi infusioone.

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama zoledroonhapet sisaldava viidatava ravimiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta, kes saavad ravi tuumorist indutseeritud hüperkaltseemia korral ja luukude haarava kaugelearenenud pahaloomulise kasvajaga patsientidel luustikuga seotud tüsistuste vältimise korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Alljärgnevad farmakokineetilised tulemused saadi 2, 4, 8 ja 16 mg zoledroonhappe ühekordse ja korduva 5- ja 15-minutilise infusiooni manustamisel 64-le luumetastaasidega patsiendile. Tulemused ei sõltunud annusest.

Pärast zoledroonhappe infusiooni alustamist tõuseb zoledroonhappe kontsentratsioon plasmas kiiresti, saavutades maksimumi infusiooni lõpetamisel ja langeb seejärel kiiresti 4 tunni jooksul tasemele $< 10\%$ maksimaalsest kontsentratsioonist ja 24 tunni jooksul $< 1\%$ maksimaalsest kontsentratsioonist. Sellele järgneb pikk periood kuni järgmise infusioonini 28 päeva pärast, mil zoledroonhappe kontsentratsioon jääb alla $0,1\%$ maksimaalsest kontsentratsioonist.

Veenisiselt manustatud zoledroonhappe elimineerub kolmeefaasiliselt: kiire kahefaasiline süsteemne puhastumine, poolväärtusajad $t_{1/2\alpha}$ 0,24 tundi ja $t_{1/2\beta}$ 1,87 tundi, millele järgneb pikk eliminatsioonifaas poolväärtusajaga $t_{1/2\gamma}$ 146 tundi. Korduval manustamisel 28-päevase intervalliga ei täheldatud zoledroonhappe kumuleerumist plasmas. Zoledroonhappe ei metaboliseeru ja eritub muutumatult neerude kaudu. Esimese 24 tunni jooksul eritub uriiniga $39 \pm 16\%$ manustatud annusest, ülejäänud seondub luukoega. Luukoest eritub see väga aeglaselt tagasi süsteemsesse ringesse ja elimineerub neerude kaudu. Kogukliirens on $5,04 \pm 2,5$ l/t sõltumata annusest, soost, vanusest, rassist ja kehakaalust. Infusioonitaja pikendamisel 5-lt 15-le minutile vähenes zoledroonhappe kontsentratsioon infusiooni lõpuks 30% , kuid kontsentratsioonikõvera aluse pindala suurus jäi samaks.

Sarnaselt teistele bisfosfonaatidele on zoledroonhappe farmakokineetilised näitajad erinevatel patsientidel väga varieeruvad.

Puuduvad andmed zoledroonhappe farmakokineetika kohta hüperkaltseemia või maksapuudulikkusega patsientidel. *In vitro* ei inhibeeri zoledroonhappe inimese P450 ensüüme, ei biotransformeeru ning loomkatsetes tuvastati väljaheites vaid < 3% manustatud annusest, mis viitab sellele, et maksafunktsioonil ei ole olulist rolli zoledroonhappe farmakokineetikas.

Zoledroonhappe renaalne kliirens oli sõltuvuses kreatiniini kliirensist, olles viimasest $75 \pm 33\%$ ja oli 64 vähihaigega uuringus keskmiselt 84 ± 29 ml/min (vahemikus 22...143 ml/min). Patsientide alagruppide analüüs näitas, et patsientidel, kelle kreatiniini kliirens oli alla 20 ml/min (raske neerupuudulikkus) või 50 ml/min (mõõdukas neerupuudulikkus), oli prognoositavalt zoledroonhappe kliirens 37% või 72% väärtusest, võrrelduna patsientidega, kellel kreatiniini kliirens oli 84 ml/min. Vähe on andmeid zoledroonhappe farmakokineetiliste näitajate kohta raske neerupuudulikkusega (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) patsientidel.

In vitro uuringutes on zoledroonhappe näidanud vähest seondumist inimese vere rakuliste komponentidega, keskmise vere/plasma kontsentratsioonisuhtega 0,59 kontsentratsioonivahemikus 30 ng/ml kuni 5000 ng/ml. Plasmavalkudega seondumine on väike, seondumata osa on 60% 2 ng/ml juures kuni 77% 2000 ng/ml juures.

Patsientide erirühmad

Lapsed

Piiratud farmakokineetilised andmed, mis raskekujulise *osteogenesis imperfecta*'ga laste kohta on, viitavad sellele, et 3...17-aastastel lastel on zoledroonhappe farmakokineetika sarnase mg/kg annuse korral samasugune nagu täiskasvanutel. Vanus, kehakaal, sugu ja kreatiniini kliirens ei paista zoledroonhappe süsteemsele ekspositsioonile mõju avaldavat.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Äge toksilisus

Suurim mitteletaalne ühekordne intravenoosne annus oli hiirtel 10 mg/kg ja rottidel 0,6 mg/kg kehakaalu kohta.

Subkrooniline ja krooniline toksilisus

Zoledroonhappe oli hästi talutav subkutaansel manustamisel rottidele ja intravenoosel manustamisel koertele annustes kuni 0,02 mg/kg ööpäevas 4 nädala jooksul. Rottidele subkutaanselt manustatud annused 0,001 mg/kg ööpäevas ja koertele intravenooselt manustatud 0,005 mg/kg iga 2...3 päeva järel 52 nädala jooksul olid samuti hästi talutavad.

Kõige sagedasemaks leiuks korduvannuste uuringutes oli suurenenud primaarne käsnollus loomade toruluude metafüüsis, seda täheldati pea kõikide kasutatud annuste juures ning seda võib selgitada toimeaine farmakoloogilise antiresorptiivse toimega.

Pikaajalistes korduva parenteraalse manustamise uuringutes loomadel oli renaalsete toimete ohutusvahemik kitsas, kuid kumulatiivne kõrvaltoimete puudumise tase (NOAEL, *cumulative no adverse event level*) üksikannustega (1,6 mg/kg) ja kuni üks kuu kestva korduvannustamisega (0,06...0,6 mg/kg ööpäevas) uuringutes ei näidanud toimet neerudele, kui kasutati annuseid, mis on ekvivalentsed või suuremad inimestel kasutatavatest maksimaalsetest terapeutilistest annustest. Zoledroonhappe pikaajalised korduvannustused annustes, mis olid inimestel kasutatavate maksimaalsete terapeutiliste annuste piires, põhjustasid toksikoloogilisi nähte teistes organites, sealhulgas seedetraktis, maksas, põrnas, kopsudes ning intravenoosse süste punktsioonikohtades.

Reproduktiivne toksilisus

Zoledronhappe osutus teratogeenseks kasutatuna rottidel subkutaanselt annuses $\geq 0,2$ mg/kg. Kuigi küülikutel ei täheldatud teratogeensust või lootetoksilisust, esines siiski toksiline toime emasloomale. Väikseim uuritud annus (0,01 mg/kg kehakaalu kohta) põhjustas rottidel düstookiat.

Mutageensus ja kartsinogeensus

Teostatud mutageensustestides ei leitud zoledronhappel mutageenseid omadusi ja kartsinogeensustestid ei tõendanud kartsinogeenset toimet.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mannitool
Naatriumsitraat
Naatriumkloriid
Süstevesi

6.2 Sobimatus

See ravimpreparaat ei tohi kokku puutuda ühegi kaltsiumit sisaldava lahusega ja seda ei tohi ühegi teise ravimiga segada ega sama infusioonivooliku kaudu intravenoosselt manustada.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata kott: 2 aastat.

Pärast esmast avamist: Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C. Sel juhul tuleb jahutatud lahusel enne manustamist lasta soojeneda toatemperatuurini.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi esmast avamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

100 ml polüpropüleenkotid, millel on polüpropüleenist, kaanega keeratav port ja polüester/polüpropüleenist kaitsekott.

Pakendi suurus

Zoledronic Acid Hospira on saadaval pakendites, milles on 1 kott.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Infusioonilahuse valmistamisel tuleb kasutada aseptilisi töövõtteid. Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Kasutada võib ainult selget lahust, mis ei sisalda osakesi ja mille värvus ei ole muutunud.

Tervishoiutöötajatel soovitatakse kasutamata Zoledronic Acid Hospira lahust mitte kallata kanalisatsioonisüsteemi.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/800/003

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 19. november 2012

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 24. august 2017

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zoledronic Acid Hospira 5 mg/100 ml infusioonilahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kott 100 ml lahusega sisaldab 5 mg zoledroonhapet (monohüdraadina).

Üks ml lahust sisaldab 0,05 mg veevaba zoledroonhapet (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahus.

Selge ja värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Pageti luutõve ravi täiskasvanutel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Patsiendid peavad olema enne Zoledronic Acid Hospira manustamist piisavalt hüdreeritud. See on eriti oluline eakate (≥ 65 aastat) ja diureetilist ravi saavate patsientide puhul.

Zoledronic Acid Hospira'ga ravi ajal on soovitatav kasutada piisavas koguses kaltsiumi ja D-vitamiini preparaate.

Pageti luutõve raviks võib zoledroonhapet välja kirjutada vaid arst, kellel on kogemused Pageti luutõve ravis. Soovitatav annus on üks 5 mg zoledroonhappe intravenoosne infusioon. Pageti luutõvega patsientidel on soovitatav kasutada piisavas koguses kaltsiumi, mis vastab vähemalt 500 mg-le kaltsiumile kaks korda ööpäevas, vähemalt 10 päeva jooksul pärast Zoledronic Acid Hospira'ga ravi algust (vt lõik 4.4).

Pageti tõve korduv ravi: Pärast Pageti tõve esimest ravikuuri zoledroonhappega on ravivastuse saavutanud patsientidel täheldatud pikaajast remissiooni. Korduva ravi hulka kuulub täiendav 5 mg zoledroonhappe intravenoosne infusioon pärast ühe või enama aasta möödumist esimesest ravikuurist patsientidel, kellel on tekkinud retsidiiv. Pageti tõve korduva ravi kohta on vähe andmeid (vt lõik 5.1).

Patsientide erirühmad

Neerukahjustusega patsiendid

Zoledroonhape on vastunäidustatud patsientidel, kelle kreatiini kliirens on < 35 ml/min (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Annuse kohandamine ei ole vajalik patsientidel, kelle kreatiini kliirens on ≥ 35 ml/min.

Maksakahjustusega patsiendid

Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Eakad (≥ 65 aastat)

Annuse kohandamine ei ole vajalik, sest ravimi biosaadavus, jaotumine ja eliminatsioon on eakatel ja noorematel patsientidel sarnane.

Lapsed

Zoledronhapet ei soovitata kasutada lastel ega alla 18 aasta vanustel noorukitel. Andmed puuduvad alla 5 aasta vanustel lastel. Antud hetkel teadaolevad andmed 5...17 aasta vanustel lastel on esitatud lõigus 5.1.

Manustamisviis

Intravenoosne.

Zoledronic Acid Hospira't (5 mg 100 ml-s manustamisvalmis infusioonilahuses) manustatakse aeglaselt antud püsiva infusiooni kiirusega ventileeritava ühe infusioonisüsteemi kaudu. Infusiooniaeg ei tohi olla lühem kui 15 minutit. Zoledronic Acid Hospira infusiooni kohta vt informatsiooni lõigus 6.6.

Zoledronhappega ravi saavatele patsientidele tuleb anda pakendi infoleht ja patsiendi meeldetuletuskaart.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine, teiste bisfosfonaatide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete suhtes.
- Hüpokaltseemiaga patsiendid (vt lõik 4.4).
- Raske neerukahjustus kreatiini kliirensiga < 35 ml/min (vt lõik 4.4).
- Rasedus ja imetamine (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Neerufunktsioon

Zoledronic Acid Hospira kasutamine raske neerukahjustusega (kreatiini kliirens < 35 ml/min) patsientidel on vastunäidustatud suurenenud neerupuudulikkuse riski tõttu selles populatsioonis.

Zoledronhappe manustamise järel on täheldatud neerufunktsiooni halvenemist (vt lõik 4.8), eriti neerufunktsiooni häire või teiste riskitegurite olemasolul (näiteks kõrge iga, teiste nefrotoksiliste ravimite samaaegne kasutamine, samaaegne ravi diureetikumidega; vt lõik 4.5) või dehüdratsioon pärast zoledronhappe manustamist. Neerukahjustust on patsientidel täheldatud ka pärast ravimi ühekordset manustamist. Harvadel juhtudel on olemasoleva neerufunktsiooni halvenemise või ülalkirjeldatud riskiteguritega patsientidel täheldatud dialüüsravi nõudnud või surmaga lõppenud neerupuudulikkust.

Renaalsete kõrvaltoimete tekkeriski minimeerimiseks tuleb järgida alljärgnevat ettevaatusabinõusid:

- Enne igakordset Zoledronic Acid Hospira annuse manustamist tuleb Cockcroft-Gault'i valemi järgi arvutada kreatiini kliirens vastavalt patsiendi tegelikule kehakaalule.

- Olemasoleva neerufunktsiooni häirega patsientidel võib mööduv vere kreatiniinisalduse tõus olla suurem.
- Vastava riskiga patsientidel tuleb kaaluda vere kreatiniinisalduse jälgimist.
- Tuleb olla ettevaatlik zoledroonhappe samaaegsel kasutamisel koos teiste ravimitega, mis võivad halvendada neerufunktsiooni (vt lõik 4.5).
- Patsiendid, eelkõige aga eakad ja diureetikume saavad patsiendid peavad olema enne zoledroonhappe manustamist adekvaatselt hüdreeritud.
- Zoledroonhappe ühekordne annus ei tohi ületada 5 mg ning infusiooni kestus peab olema vähemalt 15 minuti (vt lõik 4.2).

Hüpokaltseemia

Varasem hüpokaltseemia peab enne zoledroonhappe ravi algust olema ravitud adekvaatse koguse kaltsiumi ja D-vitamiini manustamisega (vt lõik 4.3). Ka teised mineraalainete metabolismi häired peavad olema efektiivselt ravitud (nt vähenenud paratüreoidne reserv, kaltsiumi intestinaalne malabsorptsioon). Arstid peavad kaaluma nende patsientide kliinilist jälgimist.

Pageti luutõvele on iseloomulik luukoe kiirenenud ainevahetus. Kuna zoledroonhappe luukoe ainevahetust mõjutav toime algab kiiresti, võib esineda mööduvat, mõnikord sümptomaatilist hüpokaltseemiat, seda eriti esimese kümne päeva jooksul pärast zoledroonhappe infusiooni (vt lõik 4.8).

Zoledroonhappe ravi ajal on soovitatav võtta piisavas koguses kaltsiumi ja D-vitamiini preparaate. Lisaks on Pageti tõvega haigetele oluline täiendav kaltsiumi manustamine (annuses, mis vastab vähemalt 500 mg kaltsiumile kaks korda päevas) vähemalt 10 päeva jooksul pärast zoledroonhappe ravi algust (vt lõik 4.2). Patsiente tuleb informeerida hüpokaltseemia sümptomitest ning neile tuleb tagada adekvaatne monitooring riskiperioodi jooksul. Pageti tõvega haigetel on soovitatav enne zoledroonhappe infusiooni mõõta seerumi kaltsiumisisaldust.

Bisfosfonaate, sealhulgas zoledroonhapet saavatel patsientidel on harva teatatud tugevast ja mõnikord halvavast luu-, liiges- ja/või lihaskahjustusest (vt lõik 4.8).

Lõualuu osteonekroos

Zoledroonhappesega osteoporoosiravi saanud patsientidel on kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt teatatud lõualuu osteonekroosist (vt lõik 4.8).

Uue bisfosfonaatide ravikuuri alustamist tuleb edasi lükata patsientidel, kellel on suuõõnes paranemata pehme koe kahjustused. Kaasuvate riskifaktoritega patsientidel on soovitatav enne ravi alustamist Zoledronic Acid Hospira'ga teha asjakohane hammaste läbivaatus koos ennetava hambaraviga ning individuaalne kasu-riski hindamine.

Patsiendi individuaalse lõualuu osteonekroosi (LON) tekkeriski hindamisel tuleb arvesse võtta järgmisi riskitegureid:

- luuesorptsiooni inhibeeriva ravipreparaadi tugevus (tugevama komponendiga kaasneb suurem risk), manustamisviis (parenteraalsel manustamisel on risk suurem) ja luuesorptsioonravi kumulatiivne annus
- vähktõbi, kaasuvad haigused (nt aneemia, koagulopaatid, infektsioon), suitsetamine
- kaasuvad ravid: kemoteraapia, angiogeneesi inhibiitorid (vt lõik 4.5), pea- ja kaelapiirkonna kiiritusravi, kortikosteroidid
- puudulik suuhügieen, periodondi haigused, halvasti sobivad hambaproteesid, hambahaigused anemneesis, invasiivsed hambaprotseduurid (nt hambaekstraktsioonid)

Kõiki patsiente tuleb julgustada korralikult jälgima suuhügieeni, käima regulaarselt hammaste kontrollis ja zoledroonhappe-ravi ajal koheselt teatama mis tahes suuõõnega seotud sümptomite tekkest, nagu hammaste liikumine, valu või turse või suuhaavandite halb paranemine või eritise teke. Ravi ajal tuleb invasiivseid hambaprotseduure läbi viia ainult pärast hoolikat kaalumist ning protseduure vältida zoledroonhappe manustamisele lähedasel ajal.

Patsientidel tuleb LONi käsitleda tihedas koostöös raviarsti ja hambaarsti või suukirurgiga, kes on pädev LONi ravis. Zoledroonhappe ravi ajutist katkestamist tuleb kaaluda kuni seisundi paranemiseni või kaasuvate riskifaktorite minimeerimiseni, kui see on võimalik.

Väliskuulmekanali osteonekroos

Bifosfonaatide kasutamise korral on teatatud väliskuulmekanali osteonekroosist, peamiselt pikaajalise ravi korral. Väliskuulmekanali osteonekroosi võimalike riskitegurite hulka kuuluvad steroidide kasutamine, keemiaravi ja/või lokaalsed riskitegurid, nagu infektsioon või trauma. Väliskuulmekanali osteonekroosi võimalust tuleb arvesse võtta bifosfonaate saavate patsientide puhul, kellel tekivad kõrvadega seotud sümptomid, sh krooniline kõrvapõletik.

Reieluu atüüpilised murrud

Peamiselt pikaajaliselt osteoporoosi raviks bisfosfonaatravi saavatel patsientidel on teatatud atüüpilistest reieluu subtrohhanteersetest ja diafüüsi murdudest. Need risti- või lühikesed põikimurrud võivad tekkida reieluu igas osas – vahetult allpool väikest pöörli kuni ülalpool põndaülist laienemist. Need murrud tekivad mittetraumaatilistena või pärast minimaalset traumat ning mõned patsiendid kogevad enne täieliku reieluumurru teket nädalaid või kuid kestvat valu reies või kubemes, millega sageli kaasnevad pingemurru kuvatavad tunnused. Murrud on sageli kahepoolsed, mistõttu tuleb reieluu keskosa murruga bisfosfonaatravi saavatel patsientidel uurida ka vastaspoolset reieluud. Teatatud on ka selliste murdude halvast paranemisest. Patsientidel, kellel kahtlustatakse atüüpilist reieluumurdu, tuleb patsiendi seisundi ja individuaalse kasu-riski hindamise järel kaaluda bisfosfonaatravi lõpetamist.

Bisfosfonaatravi ajal tuleb patsiente nõustada, et nad teataksid igasugusest valust reie, puusa või kubeme piirkonnas ja igal nimetatud sümptomitega patsiendil tuleb hinnata võimaliku atüüpilise reieluumurru esinemist.

Akuutse faasi reaktsioonid

Täheldatud on akuutse faasi reaktsioone või manustamisjärgseid sümptomeid nagu palavik, müalgia, külmetushaigusele sarnased sümptomid, artralgia ja peavalu, millest enamus tekkis kolme päeva jooksul pärast Zoledronic Acid Hospira manustamist.

Akuutse faasi reaktsioonid võivad mõnikord olla tõsised või kauakestvad. Manustamisjärgsete sümptomite esinemist saab vähendada, kui manustada paratsetamooli või ibuprofeeni vahetult pärast Zoledronic Acid Hospira manustamist. Samuti on soovitatav lükata raviga alustamist edasi, kui patsient on akuutse meditsiinilise seisundi tõttu kliiniliselt ebastabiilne või kui akuutse faasi reaktsioon võib põhjustada probleeme (vt lõik 4.8).

Üldine

Onkoloogilistel näidustusel on saadaval teisi toimeainena zoledroonhapet sisaldavaid preparaate. Patsiente, kes saavad raviks Zoledronic Acid Hospira't, ei tohi ravida samaaegselt selliste preparaatidega ega ühegi teise bisfosfonaadiga, sest nende toimeainete kombineerimise tagajärjel tekkivad koostoimed on teadmata.

Abiained

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) annuses. Madala naatriumisisaldusega dieedil olevaid patsiente võib teavitada, et see ravim on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Uuringuid koostoimete kohta teiste ravimitega ei ole läbi viidud. Zoledroonhape ei metaboliseeru süsteemselt ega mõjuta inimese tsütokroom P450 ensüüme *in vitro* (vt lõik 5.2). Zoledroonhape ei seondu kuigi suurel määral plasmavalkudega (seondub ligikaudu 43...55%) ja seetõttu on koostoimed suure valgusiduvusega ravimite väljatõrjumise tasemel ebatõenäolised.

Zoledroonhape elimineeritakse organismist renaalse ekskretsiooni teel. Seetõttu tuleb olla ettevaatlik zoledroonhappe samaaegsel manustamisel koos ravimitega, mis võivad oluliselt mõjutada neerufunktsiooni (näiteks aminoglükosiidid või diureetikumid, mis võivad põhjustada dehüdratatsiooni) (vt lõik 4.4).

Neerukahjustusega patsientidel võib samaaegsel kasutamisel suurendada peamiselt renaalsel teel eritavate ravimite süsteemse ekspositsiooni.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestuda võivad naised

Zoledronic Acid Hospirat ei soovitata fertiilses eas naistele.

Rasedus

Zoledronic Acid Hospira on vastunäidustatud raseduse ajal (vt lõik 4.3). Zoledroonhappe kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Reproduktiivsusuuringud loomadel on näidanud zoledroonhappe kahjulikku toimet reproduktiivsusele, sealhulgas väärengud (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada.

Imetamine

Zoledronic Acid Hospira on vastunäidustatud imetamise ajal (vt lõik 4.3). On teadmata, kas zoledroonhape eritub inimese rinnapiima.

Fertiilsus

Rottidel uuriti zoledroonhappe võimalikke kõrvaltoimeid vanemate ja F1 põlvkonna fertiilsusele. Tulemusena esines liigne farmakoloogiline toime, mis tõenäoliselt oli tingitud sellest, et ühend inhibeeris kaltsiumi metabolismi luustikus, mistõttu tekkis bisfosfonaatide klassi ravimitele iseloomulik poegimisaegne hüpokaltseemia, düstokia ja uuring tuli enneaegselt lõpetada. Seega ei võimaldanud need tulemused zoledroonhappe toimet inimeste fertiilsusele lõplikult kindlaks teha.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Kõrvaltoimed, nt pearinglus, võivad mõjutada autojuhtimise või masinatega töötamise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Keskmine patsientide protsent, kellel esinesid kõrvaltoimed, oli peale esimest, teist ja kolmandat infusiooni vastavalt 44,7%, 16,7% ja 10,2%. Üksikute kõrvaltoimete esinemissagedused peale esimest

infusiooni olid järgmised: püreeksia (17,1%), müalgia (7,8%), gripilaadsed haigused (6,7%), artralgia (4,8%) ja peavalu (5,1%), vt allpool „akuutse faasi reaktsioonid“.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 1 on kõrvaltoimed esitatud MedDRA organsüsteemi klasside ja esinemissageduse kategooriate järgi. Esinemissageduse kategooriad on esitatud järgmise konventsiooni kohaselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1

<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>	<i>Aeg-ajalt</i>	Gripp, nasofarüngiit
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	<i>Aeg-ajalt</i>	Aneemia
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	<i>Teadmata**</i>	Ülitundlikkusreaktsioonid, sh harva bronhospasm, urtikaaria ja angioödeem ning väga harva anafülaktiline reaktsioon/šokk
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	<i>Sage</i>	Hüpokaltseemia*
	<i>Aeg-ajalt</i>	Söögiisu vähenemine
	<i>Harv</i>	Hüpofosfateemia
<i>Psühhiaatrilised häired</i>	<i>Aeg-ajalt</i>	Insomnia
<i>Närvisüsteemi häired</i>	<i>Sage</i>	Peavalu, pearinglus
	<i>Aeg-ajalt</i>	Letargia, paresteesia, unisus, treemor, süngoop, düsgeusia
<i>Silma kahjustused</i>	<i>Sage</i>	Silma hüpereemia
	<i>Aeg-ajalt</i>	Konjunktiviit, silma valu
	<i>Harv</i>	Uveiid, episkleriit, iriid
	<i>Teadmata**</i>	Skleriit ja paroftalmia
<i>Kõrva ja labürindi kahjustused</i>	<i>Aeg-ajalt</i>	Vertiigo
<i>Südame häired</i>	<i>Sage</i>	Kodade fibrillatsioon
	<i>Aeg-ajalt</i>	Palpitatsioonid
<i>Vaskulaarsed häired</i>	<i>Aeg-ajalt</i>	Hüpertensioon, õhetus
	<i>Teadmata**</i>	Hüpotensioon (mõnedel olemasolevate riskifaktoritega patsientidel)
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	<i>Aeg-ajalt</i>	Köha, düspnoe
<i>Seedetrakti häired</i>	<i>Sage</i>	Iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus
	<i>Aeg-ajalt</i>	Düspepsia, ülakõhuvalu, kõhuvalu, gastroösofageaalne reflukshaigus, kõhukinnisus, suukuivus, ösofagiit, hambavalu, gastriit [#]
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	<i>Aeg-ajalt</i>	Lööve, hüperhidroos, kihelus, erüteem

<i>Lihask-skeleti ja sidekoe kahjustused</i>	<i>Sage</i>	Müalgia, artralgia, luuvalu, seljavalu, valu jäsemetes
	<i>Aeg-ajalt</i>	Kaelavalu, lihas-skeleti jäikus, liigeste turse, lihasspasmid, lihas-skeleti valu rindkeres, lihas-skeleti valu, liigeste jäikus, artriit, lihasnõrkus
	<i>Harv</i>	Atüüpilised reieluu subtrohhanteersed ja diafüüsi murrud† (bisfosfonaatide klassi kõrvaltoime)
	<i>Väga harv</i>	Väliskuulmekanali osteonekroos (bifosfonaatide klassi kõrvaltoime)
	<i>Teadmata**</i>	Lõualuu osteonekroos (vt lõigud 4.4 ja 4.8 „Ravimiklassi kõrvaltoimed“)
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>	<i>Aeg-ajalt</i>	Vere kreatiniinisalduse suurenemine, pollakisuuria, proteinuuria
	<i>Teadmata**</i>	Neerukahjustus. Neerufunktsiooni häire või teiste riskitegurite olemasolul - näiteks kõrge iga, teiste nefrotoksiliste ravimite samaaegne kasutamine, samaaegne ravi diureetikumidega või dehüdratsioon infusioonijärgsel perioodil (vt lõigud 4.4 ja lõik 4.8 „Ravimiklassi kõrvaltoimed“), on harvadel juhtudel teatatud ka dialüüsravi nõudnud või surmaga lõppenud neerupuudulikkusest
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	<i>Väga sage</i>	Pürektsia
	<i>Sage</i>	Gripisarnane haigus, külmavärinad, väsimus, asteenia, valu, halb enesetunne, infusioonikoha reaktsioon
	<i>Aeg-ajalt</i>	Perifeerne ödem, janu, akuutse faasi reaktsioon, mittekardiaalne rindkerevalu
	<i>Teadmata**</i>	Dehüdratsiooni teke sekundaarselt akuutse faasi reaktsioonidele (manustamisjärgsed sümptomid, nagu pürektsia, oksendamine ja kõhulahtisus)
<i>Uuringud</i>	<i>Sage</i>	C-reaktiivse valgu tõus
	<i>Aeg-ajalt</i>	Hüpokaltseemia
<p># Patsientidel, kes manustasid samaaegselt glükokortikosteroide. * Sage ainult Pageti tõve puhul. ** Tugineb turuletulekujärgsetel teadatel. Esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete põhjal. † Teatatud turuletulekujärgselt.</p>		

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kodade fibrillatsioon

Uuringus HORIZON - Pöördelise tähtsusega luumurru uuring [*Pivotal Fracture Trial (PFT)*] (vt lõik 5.1) - oli keskmine kodade fibrillatsiooni esinemus zoledroonhapet ja platseebot saavatel

patsientidel vastavalt 2,5% (96-l 3862-st) ja 1,9% (75-l 3852-st). Tõsise kõrvaltoimena esineva kodade fibrillatsiooni esinemissagedus tõusis zoledroonhapet saavatel patsientidel (1,3%) (51-l 3862-st) võrreldes platseebot saavate patsientidega (0,6%) (22-l 3852-st). Kodade fibrillatsiooni esinemissageduse suurenemise mehhanism on teadmata. Osteoporoosi uuringutes [PFT, HORIZON – korduva luumurru uuring (*Recurrence Fracture Trial*, RFT)] oli kodade fibrillatsiooni esinemissagedus zoledroonhapet saanutel (2,6%) ja platseebot saanutel (2,1%) sarnane. Kodade fibrillatsiooni kui tõsise kõrvaltoime esinemissagedus oli zoledroonhapet saanutel 1,3% ja platseebot saanutel 0,8%.

Ravimiklassi kõrvaltoimed

Neerukahjustus

Zoledroonhapet on seostatud neerukahjustusega, mille tulemuseks on neerufunktsiooni halvenemine (nt seerumi kreatiniini taseme tõus) ning harvadel juhtudel äge neerupuudulikkus. Pärast zoledroonhappe manustamist on täheldatud neerukahjustust, eriti eelneva neerude väärtalilusega või täiendava riskifaktoriga patsientidel (nt kõrge eluiga, onkoloogilised kemoteraapiat saavad patsiendid, samaaegne ravi nefrotoksiliste ravimitega, samaaegne diureetiline ravi, raske dehüdratsioon), kellest enamus said 4 mg annuse iga 3...4 nädala järel, kuid seda on täheldatud patsientidel ka pärast ühekordset manustamist.

Osteoporoosi kliinilises uuringus olid muutused kreatiniini kliirensis (mõõdetuna kord aastas enne manustamist) ja neerupuudulikkuse ning –kahjustuse esinemissagedus võrreldavad nii zoledroonhappe kui ka platseebot grupis kolme aasta jooksul. Mõõduvat seerumi kreatiniini taseme tõusu esines 10 päeva jooksul 1,8%-l zoledroonhappega ravitud patsientidel *versus* 0,8%-l platseebot saanud patsientidel.

Hüpokaltseemia

Osteoporoosi kliinilistes uuringutes esines pärast zoledroonhappe manustamist ligikaudu 0,2% patsientidel märgatavat seerumi kaltsiumisisalduse langust (alla 1,87 mmol/l). Hüpokaltseemia sümptomaatilisi juhte ei täheldatud.

Pageti tõve uuringutes esines sümptomaatilist hüpokaltseemiat ligikaudu 1% patsientidest, kellel kõigil see taandus.

Vastavalt laboratoorsetele analüüsidele esines mahukas kliinilises uuringus zoledroonhappega ravitud patsientide hulgas mõõduvat asümptomaatilist kaltsiumitaseme langust alla normaalse taseme (vähem kui 2,10 mmol/l) 2,3% patsientidest võrreldes 21%-ga zoledroonhappega ravitud patsientidest Pageti tõve uuringute puhul. Pärast järgnevaid infusioone oli hüpokaltseemia esinemissagedus palju väiksem.

Kõik Pageti tõve, reieluu proksimaalse osa murrule järgnevate kliiniliste murdude ennetamise ja postmenopausaalse osteoporoosi uuringutes osalenud patsiendid said piisavalt D-vitamiini ja kaltsiumi preparaate (vt ka lõik 4.2). Hiljutisele reieluu proksimaalse osa murrule järgnevate kliiniliste murdude ennetamise uuringus ei määratud D-vitamiini taset rutiinselt, kuid enamus patsiente sai enne zoledroonhappe manustamist löökannuse D-vitamiini (vt lõik 4.2).

Paiksed reaktsioonid

Mahukas kliinilises uuringus teatati pärast zoledroonhappe manustamist paiksetest reaktsioonidest infusioonikohas (0,7%) nagu punetus, turse ja/või valu.

Lõualuu osteonekroos

Luuresorptsiooni inhibeerivate ravimite, kaasa arvatud zoledroonhappega ravitud patsientidel, peamiselt vähihaigetel, teatatud lõualuu osteonekroosi tekkest (vt lõik 4.4). 7736 patsiendiga mahukas kliinilises uuringus teatati lõualuu osteonekroosist ühel zoledroonhappega ravitud patsiendil

ja ühel platseeboga ravitud patsiendil. LONi juhtudest on teatatud ka zoledroonhappe turuletuleku järgselt.

Akuutse faasi reaktsioonid

Patsientide üldine suhtarv, kes teatasid akuutse faasi reaktsioonidest või manustamisjärgsetest sümptomitest (sealhulgas tõsised juhud) pärast Zoledronic Acid Hospira manustamist, on järgnev (sagedused saadi postmenopausaalse osteoporoosi ravi uuringust): palavik (18,1%), müalgia (9,4%), külmetushaigusele sarnased sümptomid (7,8%), artralgia (6,8%) ja peavalu (6,5%), millest enamus tekkis 3 päeva jooksul pärast Zoledronic Acid Hospira manustamist. Enamus nendest sümptomitest olid olemuselt kerged kuni mõõdukad ja lahenesid 3 päeva jooksul alates nähtude tekkest. Nende sümptomite esinemine vähenes järgnevatel Zoledronic Acid Hospira iga-aastaste annustega. Väiksemas uuringus, kus kasutati kõrvaltoimete profülaktikat, oli patsientide suhtarv, kellel esinesid kõrvaltoimed, väiksem (pärast esimest, teist ja kolmandat infusiooni vastavalt 19,5%, 10,4% ja 10,7%) (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Ägeda üleannustamise kliiniline kogemus on vähene. Soovitatust suurema annuse saanud patsiente tuleb hoolikalt jälgida. Kui üleannustamise tagajärjel tekib kliiniliselt oluline hüpokaltseemia, võib saavutada taastumise suukaudse kaltsiumi ja/või kaltsiumglükonaadi intravenoosse infusiooni manustamisega.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: luuhaiguste raviks kasutatavad ained, bisfosfonaadid, ATC-kood: M05BA08

Toimemehhanism

Zoledroonhape kuulub lämmastikku sisaldavate bisfosfonaatide gruppi ja toimib otseselt luukoosse. See on osteoklastide poolt põhjustatud luu resorptsiooni inhibiitor.

Farmakodünaamilised omadused

Bisfosfonaatide selektiivne toime luudele põhineb nende suurel afiinsusel mineraliseerunud luukoe suhtes.

Zoledroonhappe põhiline molekulaarne sihtmärk osteoklastides on ensüüm farnesüülpürofosfaadi süntaas. Zoledroonhappe pikk toime kestus on tingitud selle suurest afiinsusest farnesüülpürofosfaadi (FPP) süntaasi aktiivse seondumiskoha ja luu mineraalide suhtes.

Zoledroonhappe-ravi vähendas kiiresti luukoe ringlust kõrgeenenud postmenopausaalselt tasemelt täheldatud madalaimale resorptsioonimarkerite tasemele 7. päeval ja formatsioonimarkerite tasemele 12 nädalal. Pärast seda stabiliseerusid luumarkerid menopausi eelsele tasemele. Luukoe ringluse progresseeruvat vähenemist korduval kord aastas manustamisel ei täheldatud.

Kliiniline efektiivsus Pageti luutõve ravis

Zoledroonhapat uuriti radiograafilise uuringuga kinnitatud, mõõduka kuni keskmise Pageti luutõvega (seerumi alkaalse fosfataasi keskmine tase uuringu alguses 2,6...3 korda üle ea-spetsiifilise ülemise normi piiri) nais- ja meessoost patsientidel vanuses üle 30 aasta.

Kahes 6-kuulises võrdlevas uuringus demonstreeriti 5 mg zoledroonhappe ühe infusiooni efektiivsust võrrelduna 30 mg risedronaadi ööpäevase annusega 2 kuu jooksul. Kuue kuu möödudes oli zoledroonhappe grupi ravivastus ning seerumi alkaalse fosfataasi (SAP) näitajate normaliseerumine vastavalt 96% (169/176) ja 89% (156/176) võrrelduna risedronaadiga 74% (127/171) ja 58% (99/171) (kõikidel $p < 0,001$).

Koondandmetes täheldati nii zoledroonhappe kui ka risedronaadi kasutamisel võrreldavat valu tugevuse ja interferentsi skooride vähenemist 6 kuu jooksul võrrelduna algseisundiga.

Patsiendid, keda määratleti 6-kuulise põhiuuringu lõpuks ravivastuse saavutanuteks, osutasid sobilikeks kaasamiseks ulatuslikku jätku-uuringusse. Jätku-uuringus osalenud 153 zoledroonhappe ravi saanud ja 115 risedronaadiga ravitud patsiendist oli pärast keskmiselt 3,8 aastat kestnud jälgimisperioodi korduva ravi vajaduse tõttu (kliiniline hinnang) jätku-uuringu lõpetanud patsientide osakaal kõrgem risedronaadi korral (48 patsienti ehk 41,7%) kui zoledroonhappe korral (11 patsienti ehk 7,2%). Keskmine aeg Pageti tõve korduva ravi vajaduse tõttu jätku-uuringu lõpetamiseni alates esialgsest annusest oli zoledroonhappe korral pikem (7,7 aastat) kui risedroonhappe korral (5,1 aastat).

6 patsienti, kellel saavutati ravivastus 6 kuud pärast ravi zoledroonhappega ja kellel hiljem esines pikenenud jälgimisperioodi jooksul haiguse ägenemine, raviti zoledroonhappega keskmiselt 6,5 aasta jooksul alates esimesest ravikuurist kuni korduva ravikuurini. Kuuest patsiendist viiel esines 6. kuul SAP normaalvahemikus (viimane teostatud läbivaatus, VTLV).

Luu histoloogiat hinnati 6 kuud pärast ravi seitsmel Pageti tõvega patsiendil, keda raviti 5 mg zoledroonhappega. Luu biopsia tulemused näitasid luukoe normaalset kvaliteeti, kusjuures ei täheldatud häireid luu remodelleerumises ning mineralisatsiooni defekte. Need leiud sobisid luu normaliseerunud ainevahetuse biokeemiliste markeritega.

Lapsed

Randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga uuring viidi läbi glükokortikoididega ravitud 5...17 aastastel lastel, kellel oli langenud luu mineraalne tihedus (nimmepiirkonna LMT Z-skoor $-0,5$ või väiksem) ja nõrga surve/hapruse murd. Sellesse uuringusse randomiseeritud (ravikavatsuslik) patsiendipopulatsioon hõlmas patsiente mitmete reumaatiliste seisundite alatüüpide, põletikulise soolehaiguse või Duchenne'i lihasdüstroofiaga. Uuringusse planeeriti 92 patsienti, kuid ainult 34 patsienti kaasati ja randomiseeriti saama ühe aasta jooksul kaks korda aastas kas 0,5 mg/kg (maks. 5 mg) zoledroonhappe intravenooset infusiooni või platseebot. Kõik patsiendid pidid foonravina võtma vitamiin D ja kaltsiumi.

Zoledroonhappe infusiooni tulemusena tõusis nimmepiirkonna LMT Z-skoori vähimruudu keskmine erinevus 0,41 võrra 12. kuul algväärtuse suhtes võrreldes platseeboga (95% CI: 0,02; 0,81; vastavalt 18 ja 16 patsienti). Pärast 6-kuulist ravi ei täheldatud toimet nimmepiirkonna LMT Z-skoorile. 12. kuul täheldati zoledroonhappe rühmas kolme luukoe ainevahetuse markeri (P1NP, BSAP, NTX) kontsentratsiooni statistiliselt olulist ($p < 0,05$) vähenemist võrreldes platseeborühmaga. Zoledroonhappe rühmas ei täheldatud statistiliselt olulisi erinevusi kogu luu mineraalses sisalduses võrdluses platseeboga 6. või 12. kuul. Puuduvad kindlad tõendid, mis seostaksid muutusi LMT-s luumurdude ennetusega kasvava luustikuga lastel.

Zoledroonhappe rühmas ei täheldatud uusi lülimurde võrdluseks kahe uue murruga platseeborühmas.

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed pärast zoledroonhappe infusiooni olid artralgia (28%), pürektsia (22%), oksendamise (22%), peavalu (22%), iiveldus (17%), müalgia (17%), valu (17%),

kõhulahtisus (11%) ja hüpokaltseemia (11%).

Zoledroonhappe rühmas teatas rohkem patsiente tõsistest kõrvaltoimetest kui platseeborühmas (5 [27,8%] patsienti *versus* 1 [6,3%] patsient).

Eespool toodud põhiuuringu 12-kuulises avatud jätku-uuringus ei tuvastatud uusi kliinilisi murde. Kuid 2 patsiendil, ühel kummastki põhiuuringu ravirühmast (zoledroonhappe rühm: 1/9; 11,1% ja platseeborühmas: 1/14; 7,1%), tekkisid uued morfomeetriselised lülimurrud. Uued ohutusalsed leiud puudusid.

Antud uuringute põhjal ei ole võimalik selles patsiendirühmas pikaajalisi ohutusandmeid kindlaks teha.

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama zoledroonhapet sisaldava viidatava ravimiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta Pageti luutõve korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Alljärgnevad farmakokineetilised tulemused saadi 2, 4, 8 ja 16 mg zoledroonhappe ühekordse ja korduva 5- ja 15-minutilise infusiooni manustamisel 64-le luumetastaasidega patsiendile. Tulemused ei sõltunud annusest.

Jaotumine

Pärast zoledroonhappe infusiooni alustamist tõuseb zoledroonhappe kontsentratsioon plasmas kiiresti, saavutades maksimumi infusiooni lõpetamisel ja langeb seejärel kiiresti 4 tunni jooksul tasemele < 10% maksimaalsest kontsentratsioonist ja 24 tunni jooksul < 1% maksimaalsest kontsentratsioonist. Sellele järgneb pikk periood, mil zoledroonhappe kontsentratsioon on väga väike, jäädes alla 0,1% maksimaalsest kontsentratsioonist.

Eritumine

Veenisiselt manustatud zoledroonhappe elimineerub kolmefaasiliselt: kiire kahefaasiline süsteemne puhastumine, poolväärtusajad $t_{1/2\alpha}$ 0,24 tundi ja $t_{1/2\beta}$ 1,87 tundi, millele järgneb pikk eliminatsioonifaas poolväärtusajaga $t_{1/2\gamma}$ 146 tundi. Korduval manustamisel 28-päevase intervalliga ei täheldatud toimeaine kumuleerumist plasmas. Varastes dispositiooni faasides (α ja β , $t_{1/2}$ väärtused eespool) toimub arvatavasti kiire omastamine luukoe poolt ning eritumine neerude kaudu.

Zoledroonhappe ei metaboliseeru ja eritub muutumatult neerude kaudu. Esimese 24 tunni jooksul eritub uriiniga $39 \pm 16\%$ manustatud annusest, ülejäänud seondub luukoega. Seondumine luuga on ühine kõikidele bisfosfonaatidele ja eeldatavasti tingitud struktuurilisest sarnasusest pürofosfaadiga. Sarnaselt teiste bisfosfonaatidega püsib zoledroonhappe luudes väga pikka aega. Luukoest eritub see väga aeglaselt tagasi süsteemsesse ringesse ja elimineerub neerude kaudu. Kogukliirens on $5,04 \pm 2,5$ l/t sõltumata annusest, soost, vanusest, rassist ja kehakaalust. Zoledroonhappe plasmakliirensi inter- ja intraindividuaalsed erinevused olid vastavalt 36% ja 34%. Infusioonija pikendamisel 5-lt 15-le minutile vähenes zoledroonhappe kontsentratsioon infusiooni lõpuks 30%, kuid kontsentratsioonikõvera aluse pindala suurus jäi samaks.

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

Zoledroonhappega uuringuid koostoimete kohta teiste ravimitega ei ole läbi viidud. Kuna zoledroonhappe inimesel ei metaboliseeru ja aine leiti olevat ensüüm P450 suhtes vähese või olematu toimega, otsetoimiv ja/või pöördumatu metabolismist sõltuv inhibiitor, siis zoledroonhappe tõenäoliselt ei vähenda metaboolset kliirensit ainetel, mis metaboliseeruvad tsütokroom P450 ensüümsüsteemi kaudu. Zoledroonhappe ei seondu kuigi suurel määral plasmavalkudega (seondub ligikaudu 43...55%)

ja siduvus ei sõltu kontsentratsioonist. Seetõttu on kõrge valgusiduvusega ravimite väljatõrjumisel põhinevad koostoimed ebatõenäolised.

Patsientide eripopulatsioonid (vt lõik 4.2)

Neerukahjustus

Zoledroonhappe neerukliirens korreleerus kreatiniini kliirensiga, neerukliirens oli $75 \pm 33\%$ kreatiniini kliirensist, mille keskmine väärtus 64 uuritud patsiendil oli keskmiselt 84 ± 29 ml/min (vahemikus 22 kuni 143 ml/min). Kerge kuni mõõduka neerukahjustuse korral täheldati AUC(0-24hr) vähest suurenemist, umbes 30...40% võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega ja sõltumata neerufunktsioonist ei täheldatud korduvannustes ravimi kuhjumist, mis viitab sellele, et zoledroonhappe annuse kohandamine kerge ($Cl_{cr} = 50...80$ ml/min) ja mõõduka neerukahjustuse korral kreatiniini kliirensiga kuni 35 ml/min ei ole vajalik. Zoledroonhappe kasutamine raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens <35 ml/min) patsientidel on vastunäidustatud suurenenud neerupuudulikkuse riski tõttu selles patsiendipopulatsioonis.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Äge toksilisus

Suurim mitteletaalne ühekordne intravenoosne annus hiirtel oli 10 mg/kg kehakaalu kohta ja rottidel 0,6 mg/kg. Ühekordse infusiooniannuse uuringus koertel oli hästi talutud annus 1,0 mg/kg (6-kordne soovitatud terapeutiline annus inimesel vastavalt AUC-le) manustatuna 15 minuti jooksul ning kahjulikke toimeid neerudele ei täheldatud.

Subkrooniline ja krooniline toksilisus

Zoledroonhappe renaalse talutavuse uuring viidi läbi rottidel intravenoosse 15-minutilise infusiooniga annuses 0,6 mg/kg 3-päevaste intervallidega, kokku kuus korda (kumuleeruv annus, mis vastab AUC taseme ligikaudu 6-kordsele inimesel kasutatavale terapeutilisele annusele); koertel oli hästi talutav viis 15-minutilist infusiooni annuses 0,25 mg/kg manustatuna 2...3 nädalaste intervallidega (kumuleeruv annus, mis vastab ligikaudu 7-kordsele inimesel kasutatavale terapeutilisele annusele). Intravenoosse boolussüste uuringutes vähenesid hästi talutavad annused uuringu edenedes: 0,2 ja 0,02 mg/kg päevas talusid vastavalt rotid ja koerad hästi 4 nädala jooksul, kui aga manustamine toimus 52 nädala jooksul, siis talusid rotid ainult 0,01 mg/kg ning koerad ainult 0,005 mg/kg.

Pikaaegne korduvravi kumulatiivsetes annustes, mis ületas piisavalt maksimaalset inimesel kasutatavat annust, tekitas teiste organite toksikoloogilisi kahjustusi, k.a seedetrakt ja maks, samuti ka intravenoosse süstekoha kahjustuse. Nende leidude kliiniline tähendus ei ole teada. Enamasti kõikide kasutatud annuste sagedasemaks leiuks korduva annusega uuringus oli primaarse käsnaine suurenemine kasvavate loomade pikkade toruluude metafüüsis. See on leid, mis iseloomustab ühendi farmakoloogilist antiressorptiivset aktiivsust.

Reproduktiivne toksilisus

Teratoloogilised uuringud viidi läbi kahel loomaliigil, mõlemal kasutati subkutaanset manustamisviisi. Rottidel täheldati annuses $\geq 0,2$ mg/kg teratogeensust, mis väljendus välises, vistseraalses ja skeleti väärearengus. Düstookiat täheldati kõige väiksema rottidel uuritud annuse kasutamisel (0,01 mg/kg/KM). Kүүлikutel ei täheldatud teratoloogilisi või embrüo/loote kahjustusi, kuigi toksilisust emasloomale täheldati annuses 0,1 mg/kg kasutamisel vereseerumi alanenud kaltsiumisisalduse tõttu.

Mutageensus ja kartsinogeensus

Teostatud mutageensustestides ei leitud zoledroonhappel mutageenseid omadusi ja kartsinogeensustestid ei tõendanud kartsinogeenset toimet.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mannitool
Naatriumtsitraat
Süstevesi

6.2 Sobimatus

See ravimpreparaat ei tohi kokku puutuda ühegi kaltsiumit sisaldava lahusega. Zoledronic Acid Hospira't ei tohi segada ühegi teise ravimiga ega intravenoosselt manustada.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata kott: 2 aastat.

Pärast esmast avamist: 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.
Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi esmast avamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

100 ml polüpropüleenkotid, millel on polüpropüleenist, kaanega keeratav port ja polüester/polüpropüleenist kaitsekott.

Pakendi suurus

Zoledronic Acid Hospira on saadaval pakendites, milles on üks kott.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Kasutada võib ainult selget lahust, mis ei sisalda osakesi ja mille värvus ei ole muutunud.

Kui lahust on säilitatud külmikus, laske lahusel enne manustamist seista kuni see saavutab toatemperatuuri. Infusioon tuleb ette valmistada aseptilistes tingimustes.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/800/004

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 19. november 2012

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 24. august 2017

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel

<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgia

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Riski minimeerimise lisameetmed

Müügiloa hoidja peab tagama, et patsientidel on olemas lõualuu osteonekroosi meeldetuletuskaart.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

1 VIAALI VÄLISKARP ÜSIKPAKENDINA

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zoledronic Acid Hospira 4 mg/5 ml infusioonilahuse kontsentraat
zoledroonhape

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 4 mg zoledroonhapet (monohüdraadina).

3. ABIAINED

See sisaldab ka mannitooli, naatriumtsitraati ja süstevett.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat
4 mg/5 ml
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Ainult intravenoosne.
Enne kasutamist lahjendada.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni
Pärast lahjendamist on lahus stabiilne 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks aktsepteeritud

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Zoledronic Acid Hospira 4 mg/5 ml steriilne kontsentraat
i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

Enne kasutamist lahjendada.

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

1 KOTI VÄLISKARP ÜSIKPAKENDINA

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml infusioonilahus
zoledroonhape

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kott sisaldab 4 mg zoledroonhapet (monohüdraadina).

3. ABIAINED

See sisaldab ka mannitooli, naatriumtsitraati, süstevett ja naatriumkloriid.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahus
4 mg/100 ml
1 intravenoosne kott

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Ainult intravenoosne.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/800/003

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks aktsepteeritud

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

KOTI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml infusioonilahus
zoledroonhape
Intravenoosne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

Pfizer Europe MA EEIG

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**1 KOTI VÄLISKARP ÜSIKPAKENDINA****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Zoledronic Acid Hospira 5 mg/100 ml infusioonilahus
zoledroonhape

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 100 ml kott sisaldab 5 mg zoledroonhapet (monohüdraadina).

3. ABIAINED

Mannitool, naatriumtsitraat ja süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahus
1 intravenoosne kott

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Ainult intravenoosne.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni
Pärast avamist: 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/800/004

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks aktsepteeritud

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

KOTI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Zoledronic Acid Hospira 5 mg/100 ml infusioonilahus
zoledroonhape
Intravenoosne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

Pfizer Europe MA EEIG

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Zoledronic Acid Hospira 4 mg/5 ml infusioonilahuse kontsentraat zoledroonhape

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Zoledronic Acid Hospira ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Zoledronic Acid Hospira kasutamist
3. Kuidas Zoledronic Acid Hospira't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Zoledronic Acid Hospira't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Zoledronic Acid Hospira ja milleks seda kasutatakse

Zoledronic Acid Hospira toimeaine on zoledroonhape, mis kuulub bisfosfonaatideks nimetatud ravimite rühma. Zoledroonhape seondub luukoega ning aeglustab seal toimuvaid protsesse. Seda kasutatakse:

- **Luutüüstuste**, nt luumurdude **ennetamiseks** luumetastaasidega (vähi levik algsest asukohast luudesse) täiskasvanud patsientidel.
- **Kaltsiumisisalduse vähendamiseks** veres täiskasvanud patsientidel juhtudel, kui see on kasvaja tõttu liiga kõrge. Kasvajad võivad kiirendada luudes toimuvaid protsesse nii, et neist vabaneb normaalsest rohkem kaltsiumi. Seda seisundit nimetatakse kasvajast tingitud hüperkaltseemiaks.

2. Mida on vaja teada enne Zoledronic Acid Hospira kasutamist

Järgige täpselt kõiki arstilt saadud juhiseid.

Enne Zoledronic Acid Hospira-ravi alustamist teeb arst vereanalüüsid ja kontrollib regulaarsete intervallide järel teie ravivastust.

Zoledronic Acid Hospira't ei tohi manustada

- kui toidate last rinnaga;
- kui olete zoledroonhappe, mõne teise bisfosfonaadi (ravimigrupp, millesse zoledroonhape kuulub) või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Zoledronic Acid Hospira kasutamist pidage nõu oma arstiga:

- teil on olnud või on **neeruhaigus**.
- teil on olnud või on lõualuu **valu, turse või tuimus**, raskustunne lõualuus või hammaste logisemine. Teie arst võib soovitada teil enne Zoledronic Acid Hospira ravi alustamist käia hambakontrollis.
- kui teile tehakse **hambaravi** või on plaanis teha hambaoperatsioon, teavitage hambaarsti Zoledronic Acid Hospira-ravist ning oma arsti hambaravist.

Ravi ajal Zoledronic Acid Hospira'ga tuleb teil säilitada korralikku suuhügieeni (sealhulgas regulaarne hammaste pesemine) ning käia regulaarselt hammaste kontrollis.

Teavitage oma arsti ja hambaarsti koheselt, kui teil esinevad mis tahes probleemid suuõõne või hammastega, näiteks lahtine hammas, valu või turse või halvasti paranev suuhaavand või eritise teke, sest need võivad olla haiguse nähud, mida nimetatakse lõualuu osteonekroosiks.

Kõrgem lõualuu osteonekroosi tekkerisk on patsientidel, kellel on käimas keemiaravi ja/või kiiritusravi, kes kasutavad kortikosteroide, kellele tehakse kirurgilist hambaravi, kes ei hoolitse regulaarselt hammast eest, kellel on igemehaigus, kes on suitsetajad või kes on varem saanud ravi bisfosfonaatidega (kasutatakse luuhaiguste raviks või ennetamiseks).

Zoledronhappega ravitud patsientidel on teatatud vähenenud kaltsiumi tasemest veres (hüpokaltseemia), mis võib mõnikord põhjustada lihaskrampe, suukuivust ja põletuse tunnet. Raske hüpokaltseemia puhul on sekundaarselt teatatud ebaregulaarsest südamerütmist (südame arütmia), krampidest, spasmist ning tõmblustest (tetaanid). Mõnel juhul võib hüpokaltseemia olla eluohtlik. Kui midagi ülaltoodust kehtib teie puhul, rääkige kohe oma arstile. Kui teil esineb varasemalt hüpokaltseemia, tuleb see korrigeerida enne esimese Zoledronic Acid Hospira annusega alustamist. Teile määratakse piisavas koguses kaltsiumi ja D-vitamiini toidulisandeid.

65-aastased ja vanemad patsiendid

Zoledronic Acid Hospira't võivad kasutada ka 65-aastased ja vanemad patsiendid. Seniste tulemuste põhjal ei ole täiendavad ettevaatusabinõud vajalikud.

Lapsed ja noorukid

Zoledronic Acid Hospira't ei ole soovitatav kasutada alla 18-aastastel lastel ja noorukitel.

Muud ravimid ja Zoledronic Acid Hospira

Teatage oma arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Eriti oluline on informeerida raviarsti, kui võtate ka:

- aminoglükosiide (ravimid, mida kasutatakse raskete infektsioonide korral), kaltsitoniini (ravim, mida kasutatakse postmenopausaalse osteoporoosi ja hüperkaltseemia raviks), lingudiureetikume (ravimid, mida kasutatakse kõrge vererõhu ja tursete raviks) ja teisi kaltsiumisisaldust vähendavaid ravimeid, kuna nende kasutamisel koos bisfosfonaatidega võib kaltsiumisisaldus veres langeda liiga madalale.
- talidomiidi (ravim, mida kasutatakse teatud liiki luukude kahjustava verevähi raviks) või mõnda muud ravimit, mis võib kahjustada neerusid.
- teisi ravimeid, mis sisaldavad ka zoledronhapet ja kasutatakse osteoporoosi ja muude mittekasvajaliste luuhaiguste raviks või mis tahes muud bisfosfonaati, kuna nende ravimite koosmõju kasutamisel koos Zoledronic Acid Hospira'ga ei ole teada.
- anti-angiogeenseid ravimeid (vähiravimid), kuna nende kombinatsiooni Zoledronic Acid Hospira'ga on seostatud lõualuu osteonekroosi (LON) tõusnud riskiga.

Rasedus ja imetamine

Raseduse ajal ei tohi Zoledronic Acid Hospira't teile manustada. Informeerige oma arsti, kui te olete rase või arvate, et võite olla rase.

Imetamise ajal ei tohi Zoledronic Acid Hospira't teile manustada.

Kui olete rase või toidate last rinnaga, pidage enne ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Väga harvadel juhtudel on zoledronhappe kasutamisel esinenud uimasust ja unisust. Seetõttu peate te olema ettevaatlik auto juhtimisel, masinate käsitlemisel või teiste tähtsate tegevuste sooritamisel.

Zoledronic Acid Hospira sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Zoledronic Acid Hospira't kasutada

- Zoledronic Acid Hospira't tohivad manustada ainult bisfosfonaatide intravenoosse, st veeni kaudu manustamise (seda nimetatakse ka i.v. manustamiseks) koolituse läbinud tervishoiutöötajad.
- Arst soovib enne iga ravikuuri juua piisavalt vedelikku, et ära hoida organismi vedelikupuudust.
- Järgige hoolikalt ka kõiki teisi arstilt, apteekrilt või meditsiiniöelt saadud juhiseid.

Kui suur on teile manustatav Zoledronic Acid Hospira annus

- Tavaline manustatav üksikannus on 4 mg.
- Kui teil on mõni neeruhaigus, võib arst määrata väiksema annuse sõltuvalt teie neeruhaiguse raskusastmest.

Kui tihti Zoledronic Acid Hospira't manustatakse

- Kui teid ravitakse luumetastaasidest põhjustatud luutüsistuste ennetamiseks, manustatakse teile üks Zoledronic Acid Hospira infusioon iga kolme kuni nelja nädala tagant.
- Kui teid ravitakse vere kaltsiumisisalduse vähendamiseks, manustatakse teile üldjuhul ainult üks Zoledronic Acid Hospira infusioon.

Kuidas Zoledronic Acid Hospira't manustatakse

- Zoledronic Acid Hospira't manustatakse tilgutiga veeni (infusioon), see peab kestma vähemalt 15 minutit ja ravim tuleb manustada ainsa intravenoosse lahusega eraldi infusioonisüsteemi kaudu.

Patsientidele, kelle vere kaltsiumisisaldus ei ole liiga kõrge, määratakse igapäevaseks võtmiseks ka kaltsiumi ja D-vitamiini preparaate.

Kui teile manustatakse Zoledronic Acid Hospira't rohkem, kui ette nähtud

Kui te olete saanud soovitatust suuremaid annuseid, peab arst teid hoolega jälgima. See on vajalik sellepärast, et teil võivad tekkida seerumi elektrolüütide tasakaalu häired (nt kaltsiumi, fosfori ja magneesiumi sisalduse muutused) ja/või neerufunktsiooni häired, sealhulgas tõsine neerukahjustus. Kui kaltsiumisisaldus on liiga madal, võib olla vajalik infusiooni teel täiendavalt kaltsiumi manustada.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Kõige tavalisemad nendest on kergekujulised ja mööduvad tõenäoliselt kiiresti.

Rääkige oma arstile otsekohe, kui teil tekib mõni järgmistest tõsistest kõrvaltoimetest:

Sage (võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st):

- Raske neerukahjustus (üldjuhul teeb arst selle spetsiaalsete vereanalüüsidega kindlaks).
- Vere madal kaltsiumisisaldus.

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni ühel inimesel 100-st):

- Valu suus, hammastes ja/või lõualuus, paistetust või mitteparanevad villid suuõõnes või eritise teke lõuapiirkonnas, tuimus või raskustunne lõualuus või hamba loksuma hakkamine. Need võivad olla lõualuu kahjustuse (osteonekroosi) märgid. Kui teil esinevad need sümptomid Zoledronic Acid Hospira ravi ajal või pärast lõppu, rääkige sellest kohe oma arstile ja hambaarstile.
- Zoledroonhappe manustamise korral postmenopausaalse osteoporoosi raviks on patsientidel täheldatud südame rütmihäireid (kodade virvendusarütmia). Siiani on ebaselge, kas südame rütmihäireid põhjustab zoledroonhape; kui teil aga tekivad pärast zoledroonhappe manustamist sellised sümptomid, peate te sellest oma arstile rääkima.

- Raskekujuline allergiline reaktsioon: hingeldus, paistetud peamiselt näo ja kurgu piirkonnas.

Harv (võivad esineda kuni ühel inimesel 1000-st):

- Madal kaltsiumisisaldus veres võib põhjustada: südame rütmihäired (südame arütmia, sekundaarsena hüpokaltseemiast).
- Neerutalitluse häire, mida kutsutakse Fanconi sündroomiks (tavaliselt tuvastab teie arst selle teatud uriinianalüüsidega).

Väga harv (võivad esineda kuni ühel inimesel 10 000st):

- Vähenenud kaltsiumi taseme tulemusena: krampid, tuimus ja tetaania (sekundaarselt hüpokaltseemiale).
- Pidage nõu oma arstiga, kui teil on kõrvavalu, eritis kõrvast ja/või kõrvapõletik. Need võivad olla kõrva luukahjustuse nähud.
- Osteonekroosi on täheldatud väga harva ka mujal kui lõualuus, eriti puusas või reies. Kui teil esinevad Zoledronic Acid Hospira ravi ajal või pärast ravi lõppu sümptomitena valu, valuhoogude või jäikuse teke või ägenemine, rääkige sellest kohe oma arstile ja hambaarstile.

Järgmiste kõrvaltoimete tekkimisel informeerige oma arsti nii kiiresti kui võimalik:

Väga sage (võivad esineda enam kui ühel inimesel 10-st):

- Madal fosfaaditase veres.

Sage (võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st):

- Peavalu ja gripitaoline sündroom (palavik, väsimus, nõrkus, uimasus, külmavärinad ning luu-, liigese- ja/või lihaskvalu). Enamus juhtudel ei ole spetsiifiline ravi vajalik ja sümptomid kaovad lühikese aja (mõne tunni või päeva) jooksul.
- Seedetrakti häired, nt iiveldus, oksendamine ja isukaotus.
- Konjunktiviit.
- Madal punaste vereliblede arv (aneemia).

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni ühel inimesel 100-st):

- Allergilised (ülitundlikkus-) reaktsioonid.
- Madal vererõhk.
- Valu rinnus.
- Nahareaktsioonid (punetus ja turse) infusioonikohas, nahalööve, sügelus.
- Kõrge vererõhk, õhupuudus, pearinglus, ärevus, unehäired, maitsetundlikkuse häired, värinad, käte või jalgade surisemine või tuimus, kõhulahtisus, kõhukinnisus, kõhuvalu, suukuivus.
- Madal valgete vereliblede ja vereliistakute arv.
- Madal magneesiumi- ja kaaliumisisaldus veres. Arst jälgib seda ja rakendab vajalikke meetmeid.
- Kehakaalu tõus.
- Higistamise suurenemine.
- Unisus.
- Ähmane nägemine, kiskuv tunne silmas, silmade valgustundlikkus.
- Järsk külmatunne koos minestamise, jõuetuse või kollapsiga.
- Hingamisraskused koos viliseva hingamise või kõhaga.
- Nõgestõbi.

Harv (võivad esineda kuni ühel inimesel 1000-st):

- Aeglane südame löögisagedus.
- Segasus.
- Harva võib esineda reieluu ebaharilik murd, eriti pikaajalist osteoporoosi ravi saatvatel patsientidel. Võtke ühendust oma arstiga, kui tunnete valu, nõrkust või ebamugavustunnet reies, puusas või kubemes. See võib olla võimaliku reieluu murru varajane tunnus.
- Interstitsiaalne kopsuhaigus (kopsualveole ümbritseva koe põletik)
- Gripilaadsed sümptomid, sealhulgas artriit ja turse liigestes.
- Silma valulik punetus ja/või turse.

Väga harv (võivad esineda kuni ühel inimesel 10 000-st):

- Madalast vererõhust tingitud minestus.
- Tugev luu-, liigese- ja/või lihasvalu, mõnikord teovõimetuks tegev.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Zoledronic Acid Hospira't säilitada

Teie raviarst, apteeker või meditsiiniõde teavad, kuidas Zoledronic Acid Hospira't õigesti säilitada (vt lõik 6).

6. Pakendi sisu ja muu teave**Mida Zoledronic Acid Hospira sisaldab**

- Zoledronic Acid Hospira toimeaine on zoledroonhape. Üks viaal sisaldab 4 mg zoledroonhapet (monohüdraadina).
- Teised koostisosad on mannitool, naatriumtsitraat, süstevesi.

Kuidas Zoledronic Acid Hospira välja näeb ja pakendi sisu

Zoledronic Acid Hospira on saadaval vedela kontsentratsioonina („infusioonilahuse kontsentraat“ või „steriilne kontsentraat“) viaalis. Üks viaal sisaldab 4 mg zoledroonhapet.

Igas pakendis on üks viaal kontsentratsiooniga.

Müügiloa hoidja

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

Tootja

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

BE/LU

Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0) 2 554 62 11

LT

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

BG

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

CZ

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

HU

Pfizer Kft.
Tel: + 36 1 488 37 00

DK**MT**

Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 20 11 00

DE
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

EE
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

EL
Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

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

FR
Pfizer
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

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

IE
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0) 1304 616161

IS
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

IT
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

CY
Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: 24656165

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

Drugsales Ltd
Tel: +356 21 419 070/1/2

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

NO
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

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

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

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

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

UK(Northern Ireland)
Pfizer Limited
Tel: + 44 (0) 1304 616161

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

TEAVE TERVISHOIUTÖÖTAJALE

Kuidas Zoledronic Acid Hospira't ette valmistada ja manustada

- 4 mg zoledroonhapet sisaldava infusioonilahuse valmistamiseks lahjendage Zoledronic Acid Hospira kontsentraat (5 ml) 100 ml infusioonilahusega, mis ei sisalda kaltsiumi või muid bivalentseid katioone. Kui vajalik on väiksem Zoledronic Acid Hospira annus, võtke vastavalt väiksem kogus kontsentraati nagu kirjeldatud allpool ja seejärel lahjendage see 100 ml infusioonilahusega. Võimalike kokkusobimatuste vältimiseks tuleks kasutada naatriumkloriidi 0,9% w/v süstelahust või 5% w/v glükoosi lahust.

Ärge segage Zoledronic Acid Hospira kontsentraati lahustega, mis sisaldavad kaltsiumi või muid bivalentseid katioone, nt Ringeri laktaatlahusega.

Juhend vähendatud annusega Zoledronic Acid Hospira lahuse valmistamiseks:

Võtke vajalik kogus kontsentraati:

- 4,4 ml kontsentraati 3,5 mg annuse valmistamiseks
- 4,1 ml kontsentraati 3,3 mg annuse valmistamiseks
- 3,8 ml kontsentraati 3,0 mg annuse valmistamiseks

- Ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata lahus tuleb hävitada. Kasutada võib ainult selget lahust, mis ei sisalda osakesi ja mille värvus ei ole muutunud. Infusioonilahuse ettevalmistamisel tuleb kasutada aseptilisi töövõtteid.

- Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja –tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C. Sel juhul tuleb jahutatud lahusel enne manustamist lasta soojeneda toatemperatuurini.

- Zoledroonhapet sisaldav lahus manustatakse ühekordse 15-minutilise veenisese infusioonina eraldi infusioonisüsteemi kaudu. Enne ja pärast zoledroonhappe manustamist tuleb kontrollida, kas patsient on piisavalt hüdreeritud.

- Katsetuste jooksul mitmete erinevat tüüpi polüvinüülkloriidist, polüetüleenist ja polüpropüleenist mahutitega ei esinenud kokkusobimatust zoledroonhappega.

- Andmeid Zoledronic Acid Hospira kokkusobivuse kohta teiste veenisiseselt manustatavate ainetega on ebapiisavalt, seetõttu ei tohi Zoledronic Acid Hospira't segada teiste ravimite/ainetega ja selle manustamiseks tuleb kasutada eraldi infusioonisüsteemi.

Kuidas Zoledronic Acid Hospira't säilitada

- Zoledronic Acid Hospira't tuleb hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage Zoledronic Acid Hospira't pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil.
- Avamata viaal ei vaja säilitamisel eritingimusi.
- Zoledronic Acid Hospira lahjendatud infusioon tuleb bakteriaalse saastuse vältimiseks kohe ära kasutada.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml infusioonilahus zoledroonhape

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Zoledronic Acid Hospira ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Zoledronic Acid Hospira kasutamist
3. Kuidas Zoledronic Acid Hospira't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Zoledronic Acid Hospira't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Zoledronic Acid Hospira ja milleks seda kasutatakse

Zoledronic Acid Hospira toimeaine on zoledroonhape, mis kuulub bisfosfonaatideks nimetatud ravimite rühma. Zoledroonhape seondub luukoega ning aeglustab seal toimuvaid protsesse. Seda kasutatakse:

- **Luutüüstuste**, nt luumurdude **ennetamiseks** luumetastaasidega (vähi levik algsest asukohast luudesse) täiskasvanud patsientidel.
- **Kaltsiumisisalduse vähendamiseks** veres täiskasvanud patsientidel juhtudel, kui see on kasvaja tõttu liiga kõrge. Kasvajad võivad kiirendada luudes toimuvaid protsesse nii, et neist vabaneb normaalsest rohkem kaltsiumi. Seda seisundit nimetatakse kasvajast tingitud hüperkaltseemiaks.

2. Mida on vaja teada enne Zoledronic Acid Hospira kasutamist

Järgige täpselt kõiki arstilt saadud juhiseid.

Enne Zoledronic Acid Hospira-ravi alustamist teeb arst vereanalüüsid ja kontrollib regulaarsete intervallide järel teie ravivastust.

Zoledronic Acid Hospira't ei tohi manustada

- kui toidate last rinnaga;
- kui olete zoledroonhappe, mõne teise bisfosfonaadi (ravimigrupp, millesse zoledroonhape kuulub) või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Zoledronic Acid Hospira kasutamist pidage nõu oma raviarstiga:

- teil on olnud või on **neeruhaigus**.
- teil on olnud või on lõualuu **valu, turse või tuimus**, raskustunne lõualuus või hammaste logisemine. Teie arst võib soovitada teil enne Zoledronic Acid Hospira ravi alustamist käia hambakontrollis.
- kui teile tehakse **hambaravi** või on plaanis teha hambaoperatsioon, teavitage hambaarsti Zoledronic Acid Hospira-ravist ning oma arsti hambaravist.

Ravi ajal Zoledronic Acid Hospira'ga tuleb teil säilitada korralikku suuhügieeni (sealhulgas regulaarne hammaste pesemine) ning käia regulaarselt hammaste kontrollis.

Teavitage oma arsti ja hambaarsti koheselt, kui teil esinevad mis tahes probleemid suuõõne või hammastega, näiteks lahtine hammas, valu või turse või halvasti paranev suuhaavand või eritise teke, sest need võivad olla haiguse nähud, mida nimetatakse lõualuu osteonekroosiks.

Kõrgem lõualuu osteonekroosi tekkerisk on patsientidel, kellel on käimas keemiaravi ja/või kiiritusravi, kes kasutavad kortikosteroide, kellele tehakse kirurgilist hambaravi, kes ei hoolitse regulaarselt hammast eest, kellel on igemehaigus, kes on suitsetajad või kes on varem saanud ravi bisfosfonaatidega (kasutatakse luuhaiguste raviks või ennetamiseks).

Zoledronhappega ravitud patsientidel on teatatud vähenenud kaltsiumi tasemest veres (hüpokaltseemia), mis võib mõnikord põhjustada lihaskrampe, suukuivust ja põletuse tunnet. Raske hüpokaltseemia puhul on sekundaarselt teatatud ebaregulaarsest südamerütmist (südame arütmia), krampidest, spasmist ning tõmblustest (tetaanid). Mõnel juhul võib hüpokaltseemia olla eluohtlik. Kui midagi ülaltoodust kehtib teie puhul, rääkige kohe oma arstile. Kui teil esineb varasemalt hüpokaltseemia, tuleb see korrigeerida enne esimese Zoledronic Acid Hospira annusega alustamist. Teile määratakse piisavas koguses kaltsiumi ja D-vitamiini toidulisandeid.

65-aastased ja vanemad patsiendid

Zoledronic Acid Hospira't võivad kasutada ka 65-aastased ja vanemad patsiendid. Seniste tulemuste põhjal ei ole täiendavad ettevaatusabinõud vajalikud.

Lapsed ja noorukid

Zoledronic Acid Hospira't ei ole soovitatav kasutada alla 18-aastastel lastel ja noorukitel.

Muud ravimid ja Zoledronic Acid Hospira

Teatage oma arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Eriti oluline on informeerida raviarsti kui võtate ka:

- aminoglükosiide (ravimid, mida kasutatakse raskete infektsioonide korral), kaltsitoniini (ravim, mida kasutatakse postmenopausaalse osteoporoosi ja hüperkaltseemia raviks), lingudiureetikume (ravimid, mida kasutatakse kõrge vererõhu ja tursete raviks) ja teisi kaltsiumisisaldust vähendavaid ravimeid, kuna nende kasutamisel koos bisfosfonaatidega võib kaltsiumisisaldus veres langeda liiga madalale.
- talidomiidi (ravim, mida kasutatakse teatud liiki luukude kahjustava verevähi raviks) või mõnda muud ravimit, mis võib kahjustada neerusid.
- teisi ravimeid, mis sisaldavad ka zoledronhapet ja kasutatakse osteoporoosi ja muude mittekasvajaliste luuhaiguste raviks või mis tahes muud bisfosfonaati, kuna nende ravimite koosmõju kasutamisel koos Zoledronic Acid Hospira'ga ei ole teada.
- anti-angiogeenseid ravimeid (vähiravimid), kuna nende kombinatsiooni Zoledronic Acid Hospira'ga on seostatud lõualuu osteonekroosi (LON) tõusnud riskiga.

Rasedus ja imetamine

Raseduse ajal ei tohi Zoledronic Acid Hospira't teile manustada. Informeerige oma arsti, kui te olete rase või arvate, et võite olla rase.

Imetamise ajal ei tohi Zoledronic Acid Hospira't teile manustada.

Kui olete rase või toidate last rinnaga, pidage enne ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Väga harvadel juhtudel on zoledronhappe kasutamisel esinenud uimasust ja unisust. Seetõttu peate te olema ettevaatlik auto juhtimisel, masinate käsitlemisel või teiste tähtsate tegevuste sooritamisel.

Zoledronic Acid Hospira sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab 360 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes annuses. See on võrdne 18%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

3. Kuidas Zoledronic Acid Hospira't kasutada

- Zoledronic Acid Hospira't tohivad manustada ainult bisfosfonaatide intravenoosse, st veeni kaudu manustamise (seda nimetatakse ka i.v. manustamiseks) koolituse läbinud tervishoiutöötajad.
- Arst soovib enne iga ravikuuri juua piisavalt vedelikku, et ära hoida organismi vedelikupuudust.
- Järgige hoolikalt ka kõiki teisi arstilt, apteekrilt või meditsiiniöelt saadud juhiseid.

Kui suur on teile manustatav Zoledronic Acid Hospira annus

- Tavaline manustatav üksikannus on 4 mg.
- Kui teil on mõni neeruhaigus, võib arst määrata väiksema annuse sõltuvalt teie neeruhaiguse raskusastmest.

Kui tihti Zoledronic Acid Hospira't manustatakse

- Kui teid ravitakse luumetastaasidest põhjustatud luutüsistuste ennetamiseks, manustatakse teile üks Zoledronic Acid Hospira infusioon iga kolme kuni nelja nädala tagant.
- Kui teid ravitakse vere kaltsiumisisalduse vähendamiseks, manustatakse teile üldjuhul ainult üks Zoledronic Acid Hospira infusioon.

Kuidas Zoledronic Acid Hospira't manustatakse

- Zoledronic Acid Hospira manustatakse tilgutiga veeni (infusioon), see peab kestma vähemalt 15 minutit ja ravim tuleb manustada ainsa intravenoosse lahusega eraldi infusioonisüsteemi kaudu.

Patsientidele, kelle vere kaltsiumisisaldus ei ole liiga kõrge, määratakse igapäevaseks võtmiseks ka kaltsiumi ja D-vitamiini preparaate.

Kui teile manustatakse Zoledronic Acid Hospira't rohkem, kui ette nähtud

Kui te olete saanud soovitatust suuremaid annuseid, peab arst teid hoolega jälgima. See on vajalik sellepärast, et teil võivad tekkida seerumi elektrolüütide tasakaalu häired (nt kaltsiumi, fosfori ja magneesiumi sisalduse muutused) ja/või neerufunktsiooni häired, sealhulgas tõsine neerukahjustus. Kui kaltsiumisisaldus on liiga madal, võib olla vajalik infusiooni teel täiendavalt kaltsiumi manustada.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Kõige tavalisemad nendest on kergekujulised ja mööduvad tõenäoliselt kiiresti.

Rääkige oma arstile otsekohe, kui teil tekib mõni järgmistest tõsistest kõrvaltoimetest:

Sage (võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st):

- Raske neerukahjustus (üldjuhul teeb arst selle spetsiaalsete vereanalüüsides kindlaks).
- Vere madal kaltsiumisisaldus.

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni ühel inimesel 100-st):

- Valu suus, hammastes ja/või lõualuus, paistetust või mitteparanevad villid suuõõnes või eritise teke lõuapiirkonnas, tuimus või raskustunne lõualuus või hamba loksuma hakkamine. Need võivad olla lõualuu kahjustuse (osteonekroosi) märgid. Kui teil esinevad need sümptomid Zoledronic Acid Hospira ravi ajal või pärast lõppu, rääkige sellest kohe oma arstile ja hambaarstile.
- Zoledroonhappe manustamise korral postmenopausaalse osteoporoosi raviks on patsientidel täheldatud südame rütmihäireid (kodade virvendusarütmia). Siiani on ebaselge, kas südame

rütmihäireid põhjustab zoledroonhape; kui teil aga tekivad pärast zoledroonhappe manustamist sellised sümptomid, peate te sellest oma arstile rääkima.

- Raskekujuline allergiline reaktsioon: hingeldus, paistetust peamiselt näo ja kurgu piirkonnas.

Harv (võivad esineda kuni ühel inimesel 1000-st):

- Madal kaltsiumisisaldus veres võib põhjustada: südame rütmihäired (südame arütmia, sekundaarsena hüpokaltseemiast).
- Neerutalitluse häire, mida kutsutakse Fanconi sündroomiks (tavaliselt tuvastab teie arst selle teatud uriinianalüüsiga).

Väga harv (võivad esineda kuni ühel inimesel 10 000-st):

- Vähenenud kaltsiumi taseme tulemusena: krambid, tuimus ja tetaania (sekundaarselt hüpokaltseemiale).
- Pidage nõu oma arstiga, kui teil on kõrvavalu, eritis kõrvast ja/või kõrvapõletik. Need võivad olla kõrva luukahjustuse nähud.
- Osteonekroosi on täheldatud väga harva ka mujal kui lõualuus, eriti puusas või reies. Kui teil esinevad Zoledronic Acid Hospira ravi ajal või pärast ravi lõppu sümptomitena valu, valuhoogude või jäikuse teke või ägenemine, rääkige sellest kohe oma arstile ja hambaarstile.

Järgmiste kõrvaltoimete tekkimisel informeerige oma arsti nii kiiresti kui võimalik:

Väga sage (võivad esineda enam kui ühel inimesel 10-st):

- Madal fosfaaditase veres.

Sage (võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st):

- Peavalu ja gripitaoline sündroom (palavik, väsimus, nõrkus, uimasus, külmavärinad ning luu-, liigese- ja/või lihaskvalu). Enamus juhtudel ei ole spetsiifiline ravi vajalik ja sümptomid kaovad lühikese aja (mõne tunni või päeva) jooksul.
- Seedetrakti häired, nt iiveldus, oksendamine ja isukaotus.
- Konjunktiviit.
- Madal punaste vereliblede arv (aneemia).

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni ühel inimesel 100-st):

- Allergilised (ülitundlikkus-) reaktsioonid.
- Madal vererõhk.
- Valu rinnus.
- Nahareaktsioonid (punetus ja turse) infusioonikohas, nahalööve, sügelus.
- Kõrge vererõhk, õhupuudus, pearinglus, ärevus, unehäired, maitsetundlikkuse häired, värinad, käte või jalgade surisemine või tuimus, kõhulahtisus, kõhukinnisus, kõhuvalu, suukuivus.
- Madal valgete vereliblede ja vereliistakute arv.
- Madal magneesiumi- ja kaaliumisisaldus veres. Arst jälgib seda ja rakendab vajalikke meetmeid.
- Kehakaalu tõus.
- Higistamise suurenemine.
- Unisus.
- Ähmane nägemine, kiskuv tunne silmas, silmade valgustundlikkus.
- Järsk külmatunne koos minestamise, jõuetuse või kollapsiga.
- Hingamisraskused koos viliseva hingamise või kõhaga.
- Nõgestõbi.

Harv (võivad esineda kuni ühel inimesel 1000-st):

- Aeglane südame löögisagedus.
- Segasus.
- Harva võib esineda reieluu ebaharilik murd, eriti pikaajalist osteoporoosi ravi saavatel patsientidel. Võtke ühendust oma arstiga, kui tunnete valu, nõrkust või ebamugavustunnet reies, puusas või kubemes. See võib olla võimaliku reieluu murru varajane tunnus.
- Interstitsiaalne kopsuhaigus (kopsualveoole ümbritseva koe põletik)
- Gripilaadsed sümptomid, sealhulgas artriit ja turse liigestes.

- Silma valulik punetus ja/või turse.

Väga harv (võivad esineda kuni ühel inimesel 10 000-st):

- Madalast vererõhust tingitud minestus.
- Tugev luu-, liigese- ja/või lihasvalu, mõnikord teovõimetuks tegev.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Zoledronic Acid Hospira't säilitada

Teie raviarst, apteeker või meditsiiniõde teavad, kuidas Zoledronic Acid Hospira't õigesti säilitada (vt lõik 6).

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Zoledronic Acid Hospira sisaldab

- Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml infusioonilahuse toimeaine on zoledroonhape. Iga kott 100 ml lahusega sisaldab 4 mg zoledroonhapet (monohüdraadina). Üks ml lahust sisaldab 0,04 mg zoledroonhapet (monohüdraadina).
- Teised koostisosad on mannitool, naatriumtsitraat, naatriumkloriid ja süstevesi.

Kuidas Zoledronic Acid Hospira välja näeb ja pakendi sisu

Zoledronic Acid Hospira on selge ja värvitu lahus. See on saadaval 100 ml plastikkottides kui kasutamiskõlbav infusioonilahus. Üks pakend sisaldab ühte kotti 4 mg zoledroonhappega.

Müügiloa hoidja

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

Tootja

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

BE/LU

Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0) 2 554 62 11

LT

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

BG

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

CZ

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

HU

Pfizer Kft.
Tel: + 36 1 488 37 00

DK

MT

Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 20 11 00

DE
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

EE
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

EL
Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

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

FR
Pfizer
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

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

IE
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0) 1304 616161

IS
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

IT
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

CY
Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: 24656165

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

Drugsales Ltd
Tel: +356 21 419 070/1/2

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

NO
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

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

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

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

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

UK (Northern Ireland)
Pfizer Limited
Tel: + 44 (0) 1304 616161

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

TEAVE TERVISHOIUTÖÖTAJALE

Kuidas Zoledronic Acid Hospira't ette valmistada ja manustada

- Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml infusioonilahus sisaldab 4 mg zoledroonhapet 100 ml-s infusioonilahuses koheseks kasutamiseks normaalse neerufunktsiooniga patsientidel.
- Ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata lahus tuleb hävitada. Kasutada võib ainult selget lahust, mis ei sisalda osakesi ja mille värvus ei ole muutunud. Infusiooni ettevalmistamisel tuleb kinni pidada aseptika reeglitest.
- Mikrobioloogilisest saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada pärast esmast avamist. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja –tingimuste eest kasutaja ja ei ole tavaliselt pikem kui 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C, väljaarvatud juhul kui lahustamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.. Kui lahust säilitatakse külmikus, laske lahusel enne manustamist seista, kuni see saavutab toatemperatuuri.
- Zoledroonhapet sisaldavat lahust ei tohi edasi lahjendada ega segada ühegi teise infusioonilahusega. Seda manustatakse ühekordse 15-minutilise veenisisesse infusioonina eraldi infusioonisüsteemi kaudu. Enne ja pärast zoledroonhappe manustamist tuleb kontrollida, kas patsient on piisavalt hüdreeritud.
- Normaalse neerufunktsiooniga patsientide puhul tohib Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml infusioonilahust kasutada kohe, ilma täiendava ettevalmistuseta. Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientide puhul tuleb ette valmistada vähendatud annused, nagu allpool kirjeldatud:

Et valmistada ette vähendatud annused patsientidele, kellel ravieelne CLcr on ≤ 60 ml/min, vt allpool tabel 1. Enne manustamist eemaldage Zoledronic Acid Hospira kotist vastav kogus lahust.

Tabel 1: Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml infusioonilahuse vähendatud annuste ettevalmistamine

Ravieelne kreatiini kliirens (ml/min)	Eemaldage Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml infusioonilahuse kotist järgmine kogus lahust (ml)	Kohandatud annus (mg zoledroonhapet)*
50...60	12,0	3,5
40...49	18,0	3,3
30...39	25,0	3,0

* Annuste arvutamisel lähtuti eeldatavast AUC sihtväärtusest 0,66 (mg x h/l) (CLcr = 75 ml/min). Neerukahjustusega patsientidel saavutatakse vähendatud annustega eeldatavasti sama AUC väärtus nagu patsientidel, kelle kreatiini kliirens on 75 ml/min.

- Katsetuste jooksul mitmete erinevat tüüpi polüvinüülkloriidist, polüetüleenist ja polüpropüleenist mahutitega ei esinenud kokkusobimatust zoledroonhappega.
- Andmeid Zoledronic Acid Hospira kokkusobivuse kohta teiste veenisiseselt manustatavate ainetega on ebapiisavalt, seetõttu ei tohi Zoledronic Acid Hospira't segada teiste ravimite/ainetega ja selle manustamiseks tuleb kasutada eraldi infusioonisüsteemi.

Kuidas Zoledronic Acid Hospira't säilitada

- Zoledronic Acid Hospira't tuleb hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage Zoledronic Acid Hospira't pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil.
- Kott ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Zoledronic Acid Hospira 5 mg/100 ml infusioonilahus zoledroonhape

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Zoledronic Acid Hospira ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Zoledronic Acid Hospira kasutamist
3. Kuidas Zoledronic Acid Hospira't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Zoledronic Acid Hospira't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Zoledronic Acid Hospira ja milleks seda kasutatakse

Zoledronic Acid Hospira toimeaine on zoledroonhape. Ravim kuulub bisfosfonaatide ravimigruppi ja seda kasutatakse Pageti luutõve raviks täiskasvanutel.

Tavaliselt vananenud luukude eemaldatakse ja see asendub pidevalt uuega. Seda protsessi nimetatakse remodelleerumiseks. Pageti tõve korral toimub remodelleerumine liiga kiiresti, uus luukude moodustub ebakorrapäraselt ja see muudab luu normaalsest nõrgemaks. Kui haigust ei ravita, võivad luud deformeeruda ja muutuda valulikuks ning murduda. Zoledronic Acid Hospira toimel muutub luu modelleerumisprotsess tagasi normaalseks, tagades normaalse luustruktuuri moodustumise ja luu tugevus taastub.

2. Mida on vaja teada enne Zoledronic Acid Hospira kasutamist

Enne Zoledronic Acid Hospira manustamist järgige hoolikalt kõiki arsti, apteekri või meditsiiniõe ettekirjutusi.

Zoledronic Acid Hospira't ei tohi manustada

- kui olete zoledroonhappe, mõne bisfosfonaadi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui teil on hüpokaltseemia (see tähendab, et teie vere kaltsiumisisaldus on liiga madal).
- kui teil on tõsised neeruprobleemid.
- kui te olete rase.
- kui te imetate last.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Zoledronic Acid Hospira manustamist pidage nõu oma arstiga:

- kui te saate ravi mis tahes ravimiga, milles sisaldub zoledroonhape, mis on samuti Zoledronic Acid Hospira toimeaine (zoledroonhapet kasutatakse täiskasvanud patsientidel teatud tüüpi vähi puhul luustikuga seotud kõrvaltoimete vältimiseks või kaltsiumi annuse vähendamiseks).
- kui teil on või on varem olnud mõni neeruhaigus.
- kui te pole võimeline võtma igapäevaselt kaltsiumi preparaate.
- kui teil on osa või kogu kaelas paiknev kõrvalkilpnääre kirurgiliselt eemaldatud.
- kui teil on osa sooltest eemaldatud.

Zoledronic Acid Hospira't (zoledroonhape) osteoporoosi raviks saanud patsientidel on turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimest, mida nimetatakse lõualuu osteonekroosiks (lõualuu kahjustus). Lõualuu osteonekroos võib tekkida ka pärast ravi lõpetamist.

Lõualuu osteonekroosi kujunemist on oluline püüda ennetada, sest see on valulik seisund ning selle ravi võib olla keeruline. Lõualuu osteonekroosi tekkeriski vähendamiseks on mõned ettevaatusabinõud, mida tuleb teil järgida.

Enne Zoledronic Acid Hospira'ga ravi alustamist tuleb arsti, apteekrit või meditsiiniõde teavitada, kui

- teil on esinenud probleeme hammaste või suuõõnega, näiteks puudulik suuhügieen, igemehaigused või eesmisev hamba eemaldamine;
- te ei hoolitse regulaarselt hammaste eest või ei ole pikemat aega käinud hammaste kontrollis;
- te suitsetate (see võib tõsta hambaprobleemide riski);
- teid on varem ravitud bifosfonaadiga (kasutatakse luuhaiguste raviks või ennetamiseks);
- te võtate ravimeid, mida kutsutakse kortikosteroidideks (näiteks prednisoloon või deksametasoon);
- teil on vähktõbi.

Teie arst võib paluda teil enne Zoledronic Acid Hospira'ga ravi alustamist käia hambakontrollis.

Ravi ajal Zoledronic Acid Hospira'ga tuleb teil säilitada korralikku suuhügieeni (sealhulgas regulaarne hammaste pesemine) ning käia regulaarselt hammaste kontrollis. Kui te kasutate hambaproteese, tehke kindlaks, kas need sobivad teile korralikult. Kui teil on käimas hambaravi või lähiajal tulemas kirurgiline hambaravi protseduur (nt hamba eemaldamine), teavitage oma arsti hambaravist ning oma hambaarsti ravist Zoledronic Acid Hospira'ga. Teavitage oma arsti ja hambaarsti koheselt, kui teil esinevad mis tahes probleemid suuõõne või hammastega, näiteks lahtine hammas, valu või turse, halvasti paranev suuhaavand või eritise teke, sest need võivad olla lõualuu osteonekroosi nähud.

Jälgimine ravi ajal

Teie arst peab enne iga Zoledronic Acid Hospira annuse manustamist kontrollima vereanalüüsi abil teie neerufunktsiooni (kreatiniini tase). Väga oluline on juua vähemalt 2 klaasi vedelikku (näiteks vett) paari tunni jooksul enne Zoledronic Acid Hospira kasutamist, nii nagu on tervishoiutöötaja teid juhendanud.

Lapsed ja noorukid

Zoledronic Acid Hospira't ei soovitata alla 18-aastastele isikutele.

Muud ravimid ja Zoledronic Acid Hospira

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõdele, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Teie arsti jaoks on oluline teada kõiki ravimeid, mida te võtate, iseäranis, kui te võtate mõnd teist ravimit, mis võib teadaolevalt olla kahjulik neerudele (nt aminoglükosiidid) või diureetikume ("vee väljaajamise rohud"), mis võivad põhjustada organismis vedelike puudust (dehüdratsiooni).

Rasedus ja imetamine

Teile ei tohi manustada Zoledronic Acid Hospira't, kui te olete rase või imetate, arvate, et olete rase või planeerite lapse saamist.

Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Kui teil tekib Zoledronic Acid Hospira ravi ajal pearinglus, ärge juhtige autot ega töötage masinatega enne, kui te ennast paremini tunnete.

Zoledronic Acid Hospira sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuse kohta, st põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Zoledronic Acid Hospira't kasutada

Järgige hoolikalt kõiki teie arsti või õe poolt antud juhiseid. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või õega.

Pageti luutõve raviks võib Zoledronic Acid Hospira't välja kirjutada vaid arst, kellel on Pageti luutõve ravi kogemused.

Tavaline annus on 5 mg, mille manustab arst või õde teile ühekordse infusioonina veeni. Infusioon kestab vähemalt 15 minutit. Zoledronic Acid Hospira võib toimida kauem kui üks aasta. Teie arst ütleb teile, kui uuesti ravi vajate.

Arst soovib teil kasutada kaltsiumi ja D-vitamiini preparaate (näiteks tablette) vähemalt esimese kümne päeva jooksul pärast Zoledronic Acid Hospira manustamist. Nende soovitude järgimine on oluline, et kaltsiumi sisaldus veres ei langeks liiga madalale infusioonile järgneva aja jooksul. Arst selgitab teile hüpokaltseemia tekkimisel esinevaid sümptomeid.

Zoledronic Acid Hospira koos toidu ja joogiga

Jooge piisavalt vedelikke (vähemalt üks või kaks klaasitäit) nii enne kui ka pärast ravi Zoledronic Acid Hospira'ga, nagu arst on teile soovitanud. See aitab ära hoida organismi vedelikupuudust. Zoledronic Acid Hospira ravi saamise päeval võite süüa nagu tavaliselt. See on eriti oluline patsientidele, kes kasutavad diureetikume (vett välja viivaid tablette) ning eakatele (65-aastased ja vanemad).

Kui Zoledronic Acid Hospira annus jäi teile manustamata

Võtke ühendust oma arsti või haiglaga nii kiiresti kui võimalik ning leppige kokku uus vastuvõtu aeg.

Enne ravi lõpetamist Zoledronic Acid Hospira'ga

Kui te kaalute ravi lõpetamist Zoledronic Acid Hospira'ga, siis palun minge oma järgmisele vastuvõtule ja arutage seda arstiga. Arst annab teile nõu ning otsustab, kui kaua te peaksite saama ravi Zoledronic Acid Hospira'ga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kõrvaltoimed on väga sagedased peale esimest infusiooni (esineb rohkem kui 30% patsientidest), kuid järgnevate infusioonidega muutuvad vähem sagedaseks. Enamus kõrvaltoimeid nagu palavik ja külmavärinad, valu lihastes ja liigestes ja peavalu tekivad esimese kolme päeva jooksul peale Zoledronic Acid Hospira manustamist. Sümptomid on tavaliselt kerged kuni mõõdukad ja taanduvad kolme päeva jooksul. Teie arst võib kõrvaltoimete vähendamiseks soovitada nõrka valuvaigistit, näiteks ibuprofeeni või paratsetamooli. Kõrvaltoimete tõenäosus väheneb järgnevate Zoledronic Acid Hospira annustega.

Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised

Sage (võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st)

Post-menopausaalse osteoporoosi raviks zoledroonhapet saanud patsientidel on täheldatud ebaregulaarset südame fibrillatsiooni (kodade fibrillatsiooni). Siiani ei ole selge, kas zoledroonhape põhjustab ebaregulaarset südame löögisagedust, kuid te peate teatama oma arstile, kui teil tekivad pärast Zoledronic Acid Hospira manustamist sellised sümptomid.

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni ühel inimesel 100-st)

Silmade turse, punetus, valu, sügelus või valgustundlikkus.

Väga harv (võib esineda kuni ühel inimesel 10 000-st)

Pidage nõu oma arstiga, kui teil on kõrvavalu, eritis kõrvast ja/või kõrvapõletik. Need võivad olla kõrva luukahjustuse nähud.

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Suu ja/või lõualuu valu, turse või halvasti paranevad haavandid suuõõnes või lõuaosas, eritise teke, tuimus või raskustunne lõualuus või hamba logisemine. Need võivad olla lõualuu kahjustuse (osteonekroos) nähud. Teavitage otsekohe oma arsti ja hambaarsti, kui teil tekivad sellised sümptomid ravi ajal Zoledronic Acid Hospira'ga või pärast ravi lõppu.

Esineda võib häireid neerude töös (nt vähenenud uriinieritus). Teie arst peab enne iga Zoledronic Acid Hospira annuse manustamist tegema vereanalüüsi neerufunktsiooni kontrollimiseks. Väga oluline on juua vähemalt 2 klaasi vedelikku (näiteks vett) paari tunni jooksul enne Zoledronic Acid Hospira manustamist, nii nagu on tervishoiutöötaja teid juhendanud.

Kui teil tekib ükskõik milline eespool kirjeldatud kõrvaltoimetest, rääkige sellest oma arstile.

Zoledronic Acid Hospira võib põhjustada ka teisi kõrvaltoimeid

Väga sage (võivad esineda enam kui ühel inimesel 10-st)

Palavik

Sage (võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st)

Peavalu, pearinglus, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, lihasvalu, valu luudes ja/või liigestes, valu seljas, kätes või jalgades, gripitaolised sümptomid (nt väsimus, külmavärinad, liiges- ja lihasvalu), külmavärinad, väsimus ja huvipuudus, nõrkus, valu, halb enesetunne, turse ja/või valu süstekohas.

Pageti tõvega patsientidel on teatatud madala vere kaltsiumisisaldusega seotud sümptomitest nagu lihasspasmid, tuimus või kihelustunne, mis esinevad eriti suu ümbruses.

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni ühel inimesel 100-st)

Gripp, ülemiste hingamisteede infektsioonid, punaste vereliblede arvu langus, isutus, unetus, unisus, mis võib tähendada tähelepanuvõime või teadvustaseme langust, surisemistunne või tuimus, väga tugev väsimus, värisemine, mööduv teadvuskadu, silmainfektsioon või ärritus või põletik koos valu ja punetusega, pöörlemistunne, vererõhu tõus, õhetus, kõha, õhupuudus, maoärritus, kõhuvalu, kõhukinnisus, suukuivus, kõrvetised, nahalööve, liighigistamine, sügelus, naha punetus, kaelavalu, jäikus lihastes, luudes ja/või liigestes, liigeste turse, lihasspasmid, õlavalu, valu rindkerelihastes ja rinnakorvis, liigesepõletik, lihasnõrkus, kõrvalekalded neerufunktsiooni testides, ebanormaalselt sage urineerimine, käte, pahklude või labajalgade turse, janu, hambavalu, maitsetundlikkuse häired.

Harv (võivad esineda kuni ühel inimesel 1000-st)

Harva võib esineda ebatüüpiline reieluu murd, peamiselt osteoporoosi tõttu pika-ajalist ravi saavatel patsientidel. Pöörduge arsti poole, kui tunnete valu, nõrkust või ebamugavustunnet reies, puusas või kubemes, kuna see võib olla võimaliku reieluumurru varajane tunnus. Madal fosfaadisaldus veres.

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Tõsised allergilised reaktsioonid, kaasa arvatud pearinglus ja hingamisraskus, peamiselt näo ja kõri turse, vererõhu langus, veetustumine akuutse faasi reaktsioonide (ravimi manustamisele järgnenud sümptomid nagu palavik, oksendamine ja kõhulahtisus) tagajärjel.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Zoledronic Acid Hospira't säilitada

Teie arst, apteeker või meditsiiniõde teab, kuidas Zoledronic Acid Hospira't õigesti säilitada.

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil või kotil pärast „EXP“.
- Avamata kott: See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.
- Pärast koti avamist: Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel ega tohiks tavaliselt ületada 24 tundi temperatuuril 2...8 °C. Laske külmikus hoitud lahusel enne manustamist seista, kuni see saavutab toatemperatuuri.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Zoledronic Acid Hospira sisaldab

- Toimeaine on zoledroonhape. Iga kott 100 ml lahusega sisaldab 5 mg veevaba zoledroonhapet (monohüdraadina). Üks ml lahust sisaldab 0,05 mg zoledroonhapet (monohüdraadina).
- Teised koostisosad on mannitool, naatriumtsitraat ja süstevesi.

Kuidas Zoledronic Acid Hospira välja näeb ja pakendi sisu

Zoledronic Acid Hospira on selge ja värvitu lahus. Zoledronic Acid Hospira on 100 ml plastikkottides manustamisvalmis infusioonilahusena. Iga pakend sisaldab ühte kotti.

Müügiloa hoidja

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

Tootja

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

BE/LU

Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0) 2 554 62 11

LT

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

BG

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

CZ

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

HU

Pfizer Kft.
Tel: + 36 1 488 37 00

DK

Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 20 11 00

MT

Drugsales Ltd
Tel: +356 21 419 070/1/2

DE

PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

NL

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

EE

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

NO

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

EL

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

AT

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

ES

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

PL

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

FR

Pfizer
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

PT

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

HR

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

RO

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

IE

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0) 1304 616161

SI

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

IS

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

SK

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

IT

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

FI

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

CY

Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: 24656165

SE

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

LV

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

UK (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: + 44 (0) 1304 616161

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

TEAVE TERVISHOIUTÖÖTAJALE

Kuidas Zoledronic Acid Hospira't ette valmistada ja manustada

- Zoledronic Acid Hospira on valmis kasutamiseks.

Ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata jäänud lahus tuleb hävitada. Kasutada tohib ainult selget, osistevaba ja värvusetut lahust. Zoledronic Acid Hospira't ei tohi segada või manustada intravenoosselt koos mistahes teise ravimiga ning seda tuleb manustada püsiva infusioonikiirusega eraldi ventileeritava infusioonisüsteemi kaudu. Infusiooni aeg peab olema vähemalt 15 minutit. Zoledronic Acid Hospira ei tohi sattuda kontakti kaltsiumit sisaldava lahusega. Kui lahust säilitatakse külmikus, laske lahusel enne manustamist seista, kuni see saavutab toatemperatuuri. Infusiooni ettevalmistamisel on vaja järgida aseptika nõudeid. Infusioon tuleb manustada vastavalt tavapärastele meditsiinipraktika nõuetele.

Kuidas Zoledronic Acid Hospira't säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja kotil peale EXP.
- Avamata kott ei vaja säilitamisel eritingimusi.
- Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada.. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitusaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C. Laske külmikus hoitud lahusel enne manustamist seista, kuni see saavutab toatemperatuuri.