

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zoledronic Acid Hospira 4 mg/5 ml koncentratas infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename 5 ml koncentrato flakone yra 4 mg zoledrono rūgšties (monohidrato pavidalu).

Viename mililitre koncentrato yra 0,8 mg zoledrono rūgšties (monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas)

Skaidrus ir bespalvis tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

- Skeleto pažeidimų (patologinių lūžių, stuburo spaudimo, kaulų spindulinio ar chirurginio gydymo, naviko sukeltos hiperkalcemijos) profilaktikai suaugusiems pacientams, kuriems yra įsisenėjęs, išplitęs į kaulus piktybinis procesas.
- Naviko sukeltai hiperkalcemijai (NSH) gydyti suaugusiems pacientams.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Zoledrono rūgšties pacientui gali išrašyti ir skirti tik intraveninių bisfosfonatų vartojimo patirties turintis sveikatos priežiūros specialistas. Pacientai, gydomi zoledrono rūgštimi, turi gauti pakuotės lapelį ir paciento priminimo kortelę.

Dozavimas

Skeleto pažeidimų profilaktikai pacientams, kuriems yra įsisenėjęs, išplitęs į kaulus piktybinis procesas

Suaugę ir senyvi žmonės

Rekomenduojama dozė skeleto pažeidimų profilaktikai pacientams, kuriems yra įsisenėjęs, išplitęs į kaulus piktybinis procesas, yra 4 mg zoledrono rūgšties kas 3–4 savaites.

Pacientas taip pat turėtų papildomai vartoti 500 mg geriamojo kalcio ir 400 TV vitamino D per parą.

Prieš nusprendžiant pradėti skirti vaisto skeleto pažeidimų profilaktikai pacientams, kuriems yra metastazių kauluose, reikia atsižvelgti į tai, kad gydomojo poveikio pradžia yra po 2–3 mėnesių.

NSH gydymas

Suaugę ir senyvi žmonės

Rekomenduojama vienkartinė dozė hiperkalcemijai gydyti (kai pagal albuminą koreguota kalcio

koncentracija serume yra $\geq 12,0$ mg/dl arba $3,0$ mmol/l) yra 4 mg zoledrono rūgštis.

Inkstų pažeidimas

NSH:

Pacientus, kuriems yra NSH ir sunkus inkstų pažeidimas, gydyti zoledrono rūgštimi galima tik įvertinus gydymo riziką ir naudą. Į klinikinius tyrimus nebuvo įtraukti pacientai, kurių kreatinino koncentracija serume buvo > 400 $\mu\text{mol/l}$ ar $> 4,5$ mg/dl. Dozės koreguoti nereikia pacientams, kuriems yra NSH ir kreatinino koncentracija serume < 400 $\mu\text{mol/l}$ ar $< 4,5$ mg/dl (žr. 4.4 skyrių).

Skeleto pažeidimų profilaktikai pacientams, kuriems yra įsisenėjęs, išplitęs į kaulus piktybinis procesas:

Kai zoledrono rūgštimi pradedami gydyti pacientai, sergantys mielomine liga ar metastaziniu kaulų pažeidimu dėl solidinių navikų, būtina nustatyti kreatinino koncentraciją serume ir kreatinino klirensą (CLcr). CLcr apskaičiuojamas pagal kreatinino koncentraciją serume naudojant Cockcroft-Gault formulę. Zoledrono rūgštis nerekomenduojama skirti pacientams, kuriems prieš pradedant gydyti yra sunkus inkstų pažeidimas, diagnozuojamas šiems pacientams, kai CLcr < 30 ml/min. Pacientai, kurių kreatinino koncentracija buvo > 265 $\mu\text{mol/l}$ arba $> 3,0$ mg/dl, nebuvo įtraukti į klinikinius tyrimus.

Pacientams, kuriems prieš pradedant gydyti buvo metastazių kauluose ir nesunkus ar vidutinio sunkumo inkstų pažeidimas, apibūdintas CLcr 30–60 ml/min, rekomenduojamos tokios zoledrono rūgštis dozės (taip pat žr. 4.4 skyrių):

Pradinis kreatinino klirensas (ml/min)	Rekomenduojama Zoledronic Acid Hospira dozė*
>60	4,0 mg zoledrono rūgštis
50–60	3,5 mg* zoledrono rūgštis
40–49	3,3 mg* zoledrono rūgštis
30–39	3,0 mg* zoledrono rūgštis

* Dozės apskaičiuotos taip, kad siektina AUC būtų 0,66 (mg•h/l) (CLcr = 75 ml/min). Tikėtina, kad sumažintos pacientų, kuriems yra inkstų pažeidimas, dozės pasieks tą patį AUC, nustatytą pacientams, kurių kreatinino klirensas 75 ml/min.

Pradėjus gydymą, kreatinino koncentraciją reikia nustatyti prieš zoledrono rūgštis dozę, o inkstų funkcijai pablogėjus, gydymą nutraukti. Klinikinių tyrimų metu inkstų funkcijos pablogėjimas buvo apibūdinamas taip:

- pacientams, kurių pradinė kreatinino koncentracija serume buvo normali ($< 1,4$ mg/dl arba < 124 $\mu\text{mol/l}$), padidėjimas 0,5 mg/dl arba 44 $\mu\text{mol/l}$;
- pacientams, kurių pradinė kreatinino koncentracija serume buvo nenormali ($> 1,4$ mg/dl arba 124 $\mu\text{mol/l}$), padidėjimas 1,0 mg/dl arba 88 $\mu\text{mol/l}$.

Klinikinių tyrimų metu gydymas zoledrono rūgštimi buvo atnaujintas tik tada, kai kreatinino koncentracija nuo pradinės skyrėsi ne daugiau kaip 10% (žr. 4.4 skyrių). Gydymą zoledrono rūgštimi reikia atnaujinti skiriant tą pačią dozę, kuri buvo vartojama prieš nutraukiant gydymą.

Vaikų populiacija

Zoledrono rūgštis saugumas ir veiksmingumas vaikams nuo 1 iki 17 metų amžiaus nebuvo nustatytas. Informacija apie šiuo metu esamus duomenis išdėstyta 5.1 skyriuje, tačiau jokių dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Vartojimo metodas

Leisti į veną.

Zoledronic Acid Hospira koncentratą infuziniam tirpalui, praskiestą 100 ml (žr. 6.6 skyrių), reikia skirti vienkartinę mažiausiai 15 minučių trukmės intraveninę infuziją.

Pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, rekomenduojama skirti mažesnę zoledrono rūgšties dozę (žr. informaciją anksčiau skyriuje „Dozavimas“ ir 4.4 skyrių).

Nurodymai, kai paruošti sumažintą Zoledronic Acid Hospira dozę.

Pritraukti reikiamą koncentrato tūrį:

- 4,4 ml, jei dozė 3,5 mg
- 4,1 ml, jei dozė 3,3 mg
- 3,8 ml, jei dozė 3,0 mg

Vaistinio preparato skiedimo ir ruošimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje. Pritrauktą reikiamą koncentrato tūrį toliau skiesti 100 ml sterilus 0,9% m/t natrio chlorido injekcinio tirpalo (žr. 4.4 skyrių) ar 5% m/t gliukozės tirpalo. Dozę skirti vienkartinę mažiausiai 15 minučių intraveninę infuziją.

Zoledronic Acid Hospira negali būti maišomas tirpalais, kurių sudėtyje yra divalenčių katijonų, tokiu kaip Ringerio-laktato tirpalas, jo reikia skirti vienkartinę intraveninę infuziją per atskirą infuzijų sistemą.

Būtina užtikrinti pakankamą paciento hidrataciją prieš Zoledronic Acid Hospira infuziją ir po jos.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai, kitiems bisfosfonatams arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Žindymo laikotarpis (žr. 4.6 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Bendros atsargumo priemonės

Prieš zoledrono rūgšties vartojimą būtina įvertinti paciento būklę ir įsitikinti, kad jis gavo pakankamai skysčių.

Pacientams, kuriems yra širdies nepakankamumo rizika, vengti skirti per daug skysčių.

Pacientams, gydomiems zoledrono rūgštimi, būtina atidžiai stebėti įprastinius su hiperkalcemija susijusius metabolinius rodiklius, t. y. kalcio, fosfatų ir magnio koncentraciją serume. Jei atsiranda hipokalcemija, hipofosfatemija ar hipomagnezemija, kartais tenka trumpai skirti papildomą gydymą. Negydytiems pacientams, kuriems yra hiperkalcemija, paprastai nustatomas šio toks inkstų veiklos pažeidimas, todėl būtina atidžiai stebėti jų inkstų funkciją.

Yra kitų vaistinių preparatų, kuriuose yra veikliosios medžiagos zoledrono rūgšties, skirtų osteoporozės indikacijoms ir kaulų Pedžeto (*Paget*) ligai gydyti. Zoledronic Acid Hospira vartojantiems pacientams negalima kartu skirti gydymo tokiais vaistinėmis preparatais ar bet kuriais kitais bisfosfonatais, kadangi šių vaistinių preparatų poveikis vartojant kartu nežinomas.

Inkstų nepakankamumas

Pacientų, kuriems yra NSH ir pablogėjusios inkstų funkcijos požymių, būklę būtina tinkamai įvertinti ir nuspręsti, ar galima gydymo zoledrono rūgštimi nauda bus didesnė už galimą riziką.

Skiriant vaistą skeleto pažeidimų profilaktikai pacientams, kuriems yra metastazių kauluose, būtina

atsižvelgti į tai, kad gydymo efektas pradės ryškėti po 2–3 mėnesių.

Zoledrono rūgštimi gali sutrikyti inkstų funkciją. Veiksniai, galintys didinti inkstų funkcijos pablogėjimo riziką, yra dehidratacija, esantis inkstų pažeidimas, kartotiniai zoledrono rūgštis ir kitų bisfosfonatų ciklai, taip pat kitų nefrotoksinių vaistinių preparatų vartojimas. Rizika yra mažesnė, kai 4 mg zoledrono rūgštis dozė sulašinama per 15 min, tačiau ir tuomet inkstų funkcija gali pablogėti. Po pradinės ar vienkartinės 4 mg zoledrono rūgštis dozės registruotas inkstų funkcijos pablogėjimas, progresavimas iki inkstų nepakankamumo ir dializės. Kartais, nors ir rečiau, padidėjusi kreatinino koncentracija serume nustatoma pacientams, kurie nuolat vartoja rekomenduojamas zoledrono rūgštis dozes skeleto pažeidimų profilaktikai.

Pacientams būtina nustatyti kreatinino koncentraciją serume prieš kiekvieną zoledrono rūgštis dozę. Pradedant gydyti pacientus, kuriems yra metastazių kauluose ir nesunkus ar vidutinio sunkumo inkstų pažeidimas, rekomenduojama skirti mažesnes zoledrono rūgštis dozes. Pacientams, kuriems gydymo zoledrono rūgštimi metu pablogėjo inkstų funkcija, gydymą zoledrono rūgštimi reikia nutraukti. Jį galima atnaujinti tik tada, kai kreatinino koncentracija serume nuo pradinio lygio skiriasi ne daugiau kaip 10%. Gydymą zoledrono rūgštimi reikia atnaujinti skiriant tą pačią dozę, kuri buvo vartojama prieš nutraukiant gydymą.

Zoledrono rūgštis nerekomenduojama skirti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų pažeidimas, nes zoledrono rūgštis gali pabloginti inkstų funkciją, taip pat nėra klinikinių saugumo duomenų pacientams, kuriems prieš gydymą nustatytas sunkus inkstų pažeidimas (klinikiniuose tyrimuose jis buvo nustatytas, kai kreatinino koncentracija serume $\geq 400 \mu\text{mol/l}$ ar $\geq 4,5 \text{ mg/dl}$ pacientams, kuriems yra NSH, ir $\geq 265 \mu\text{mol/l}$ ar $\geq 3,0 \text{ mg/dl}$, pacientams, kuriems yra vėžys su metastazėmis kauluose), ir nepakanka farmakokinetikos duomenų pacientams, kuriems prieš gydymą nustatytas sunkus inkstų pažeidimas (kreatinino klirensas $< 30 \text{ ml/min}$).

Kepenų nepakankamumas

Dar labai mažai klinikinių duomenų apie vaisto skyrimą pacientams, kuriems yra sunkus kepenų nepakankamumas, todėl specifinių rekomendacijų šiems pacientams negalima pateikti.

Osteonekrozė

Žandikaulio osteonekrozė

Gauta pavienių pranešimų iš klinikinių tyrimų ir vaistui patekus į rinką apie žandikaulio osteonekrozės (ŽON) atvejus pacientams, vartojusiems zoledrono rūgštį. Duomenys po vaistinio preparato pateikimo į rinką ir literatūra rodo, kad pranešimų apie ŽON gauta dažniau, atsižvelgiant į naviko tipą (pažengęs krūties vėžys, išsėtinė mieloma). Tyrimas parodė, kad mieloma sergantiems pacientams ŽON atvejų nustatyta dažniau, nei sergantiems kitais vėžiniais susirgimais (žr. 5.1 skyrių).

Tolesnis gydymas ar naujo gydymo kurso pradžia, išskyrus skubios pagalbos atvejus, turi būti atidėta pacientams, kuriems yra neužgijusių minkštųjų burnos audinių. Pacientams, kuriems būdingi lydintys rizikos veiksniai, prieš skiriant bisfosfonatų, rekomenduojama atlikti dantų būklės ištyrimą ir profilaktinį gydymą bei remtis individualiu naudos ir rizikos santykio vertinimu.

Vertinant ŽON atsiradimo riziką pacientui, reikia atsižvelgti į toliau išvardytus rizikos veiksnius:

- bisfosfonatų stiprumą (didesnė rizika vartojant stipresniųjų vaistinių preparatų), vartojimo būdą (didesnė rizika vartojant parenteriniu būdu) ir kumuliacinę bisfosfonatų dozę;
- vėžį, lydinčias patologines būkles (pvz., anemiją, krešumą, infekciją), rūkymą;
- kartu skiriamą gydymą: chemoterapiją, angiogenezės inhibitorius (žr. 4.5 skyrių), galvos ir kaklo radioterapiją, kortikosteroidų vartojimą;
- anksčiau buvusias odontologines ligas, prastą burnos higieną, periodonto ligas, invazines odontologines procedūras (pvz., dantų traukimą) ir prastai pritvirtintus dantų protezus.

Visi pacientai turi būti skatinami palaikyti gerą burnos higieną, atlikti reguliarių dantų patikrinimą ir iš karto pranešti apie bet kokius burnos ertmės simptomus, tokius kaip dantų slankumą, skausmą ar patinimą, opų negijimą arba išskyras, gydymo zoledrono rūgštimi metu.

Gydymo metu invazinės gydymo procedūros turėtų būti atliekamos tik kruopščiai apsvarsčius ir vengiant tiesioginio kontakto su zoledrono rūgštimi. Pacientams, kuriems gydymo bisfosfonatais metu prasidėjo žandikaulio nekrozė, odontologinės operacijos gali pabloginti būklę. Jei pacientui odontologinė procedūra būtina, nėra duomenų, ar nutraukus gydymą bisfosfonatais sumažėja žandikaulio nekrozės rizika. Gydymo planas pacientams, kuriems atsiranda ŽON turi būti sudaromas glaudžiai bendradarbiaujant tarp gydytojo ir odontologo ar burnos chirurgo, kurie turi patirties su ŽON. Jeigu įmanoma, turi būti apsvarstytas laikinas gydymo zoledrono rūgštimi nutraukimas, kol atsistato būklė ir sumažėja rizikos veiksniai.

Kitų anatominių vietų osteonekrozė

Vartojant bisfosfonatus, tarp pacientų nustatyta išorinio ausies kanalo osteonekrozės atvejų, kurie daugiausia siejami su ilgalaikiu gydymu. Tarp galimų išorinio ausies kanalo osteonekrozės rizikos veiksnių – steroidų vartojimas ir chemoterapija ir (arba) lokalus rizikos veiksniai, pvz., infekcija arba trauma. Išorinio ausies kanalo osteonekrozės galimybę reikėtų turėti omenyje gydant tuos bisfosfonatų vartojančius pacientus, kuriems pasireiškia su ausimi susijusių simptomų, įskaitant simptomus, kuriuos sukelia lėtinės ausų infekcijos.

Papildomai buvo pranešta apie pavienius kitos vietos osteonekrozės atvejus, įskaitant klubą ir šlaunikaulį, kurie dažniausi buvo suaugusiems vežiu sergantiems pacientams, gydomiems Zoledronic Acid Hospira.

Kaulų ir raumenų skausmas

Vaistui patekus į rinką, zoledrono rūgštis vartojusiems pacientams pastebėtas sunkus ir kartais funkcijas ribojantis kaulų, sąnarių ir/arba raumenų skausmas. Tačiau, tokie pranešimai buvo reti. Pradėjus gydymą, simptomai gali pasireikšti per vieną dieną arba kelis mėnesius. Daugeliui pacientų simptomai palengvėja, nutraukus gydymą. Simptomų atsinaujinimą gali iššaukti pakartotinis zoledrono rūgštimi arba kito bisfosfonato vartojimas.

Atipiniai šlaunikaulio lūžiai

Gydant bisfosfonatais buvo pastebėti atipiniai šlaunikaulio pogūbriniai ar diafizės lūžiai, visų pirma ilgai nuo osteoporozės gydytiems pacientams. Šie skersiniai ar trumpi įstrižiniai lūžiai gali pasireikšti bet kurioje šlaunikaulio vietoje – nuo pat mažojo gūbrio iki pat virškrumplinės keteros. Šie lūžiai įvyksta po mažos traumos arba ne dėl jos, o kai kurie pacientai kelias savaites ar mėnesius iki pilno šlaunikaulio lūžio jaučia šlaunies ar kirkšnies skausmą, dažnai susijusį su stresinių lūžių radiologiniais požymiais. Lūžiai dažnai būna abipusiai, todėl reikia iširti bisfosfonatais gydomų pacientų, kuriems yra lūžęs šlaunikaulio kūnas, priešingos pusės šlaunikaulį. Be to, buvo pastebėtas blogas tokių lūžių gijimas. Reikia apsvarstyti, ar pacientams, kuriems įtariamas atipinis šlaunikaulio lūžis, gydymo bisfosfonatais nevertėtų nutraukti, kol jam individualiai bus įvertintas naudos ir rizikos santykis.

Pacientams reikia patarti, kad bisfosfonatų vartojimo metu praneštų apie bet kokią šlaunies, klubo ar kirkšnies skausmą, o visus pacientus, kuriems pasireiškia tokie simptomai, reikia iširti, ar jie nepatyrė nepilno šlaunikaulio lūžio.

Hipokalcemija

Gauta pranešimų apie zoledrono rūgštis vartojusiems pacientams pasireiškusių hipokalcemijos atvejus. Pasireiškus sunkiai hipokalcemijai pastebėta antrinių širdies aritmijų ir nepageidaujamų nervų sistemos sutrikimų (įskaitant traukulius, hipesteziją ir tetanijos atvejus). Gauta pranešimų apie pasireiškusių sunkios hipokalcemijos, dėl kurios pacientus reikėjo hospitalizuoti, atvejus. Kai kuriais atvejais hipokalcemija gali lemti pavojų gyvybei (žr. 4.8 skyrių). Zoledronic Acid Hospira skiriant

kartu su hipokalcemiją sukeliančiais vaistiniais preparatais, rekomenduojama laikytis atsargumo priemonių, kadangi gali pasireikšti sinergistinis poveikis ir dėl to atsirasti sunki hipokalcemija (žr. 4.5 skyrių). Prieš pradėdant skirti zoledrono rūgštis, reikia nustatyti kalcio koncentraciją serume ir būtina koreguoti hipokalcemiją. Pacientams reikia adekvačiai papildyti kalcio ir vitamino D kiekį organizme.

Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato dozavimo vienetu yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio. Pacientus, kuriems kontroliuojamas natrio kiekis maiste, galima informuoti, kad šiame vaistiniame preparate esantis natrio kiekis beveik neturi reikšmės.

Šis vaistinis preparatas gali būti skiedžiamas tirpalais, kurių sudėtyje yra natrio (žr. 4.2 skyrių). Į tai reikia atsižvelgti skaičiuojant bendrą natrio, kurį pacientas gauna iš visų šaltinių, kiekį.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Klinikinių tyrimų metu nepasireiškė sąveikos požymių, kai zoledrono rūgštis buvo vartojama kartu su įprastiniais priešvėžiniais vaistais, diuretikais, antibiotikais ir analgetikais. Zoledrono rūgštis reikšmingai nesijungia su plazmos baltymais ir neslopina žmogaus P450 fermentų *in vitro* (žr. 5.2 skyrių), tačiau formalių klinikinių sąveikos tyrimų neatlikta.

Rekomenduojama laikytis atsargumo priemonių, kai bisfosfonatų vartojama kartu su aminoglikozidais, kalcitoninu ar kilpiniais diuretikais, nes šių vaistų poveikis gali sumuotis, todėl gali būti ilgiau negu reikia mažesnė kalcio koncentracija serume (žr. 4.4 skyrių).

Atsargumo priemonių būtina laikytis, kai zoledrono rūgštis vartojama su galinčiais nefrotoksiškai veikti vaistiniais preparatais. Vartojant vaistą, taip pat reikia atkreipti dėmesį į galinčią pasireikšti hipomagnezemiją.

Mielomine liga sergantiems pacientams inkstų veiklos sutrikimo rizika gali padidėti, kai zoledrono rūgštis vartojama kartu su talidomidu.

Zoledronic Acid Hospira rekomenduojama atsargiai skirti kartu su antiangiogeniniais vaistiniais preparatais, kadangi šių vaistinių preparatų kartu vartojusiems pacientams pastebėta dažniau pasireiškusių ŽON atvejų.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Reikiamų duomenų apie zoledrono rūgštis vartojimą nėštumo metu nėra. Gyvūnų reprodukcijos tyrimai su zoledrono rūgštimi parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas. Zoledrono rūgštis nėštumo metu vartoti negalima. Vaisingoms moterims reikia nurodyti, kad jos vengtų pastojimo.

Žindymas

Nežinoma, ar zoledrono rūgštis patenka į moters pieną. Zoledrono rūgštis negalima vartoti žindyvėms (žr. 4.3 skyrių).

Vaisingumas

Tyrimo su žiurkėmis metu buvo tiriamas galimas nepageidaujamas zoledrono rūgšties poveikis gyvūnų ir jų F1 kartos palikuonių vaisingumui. Tyrimo metu pasireiškė sustiprėjęs veikliosios medžiagos farmakologinis poveikis, kuris, manoma, buvo susijęs su skeleto kalcio metabolizmo slopinimu, todėl atsirado atsivedimo laikotarpio hipokalcemija (bisfosfonatų grupei būdingas poveikis), distocija bei reikėjo anksčiau laiko nutraukti tyrimą. Taigi, šie rezultatai neleido nustatyti tikslaus zoledrono rūgšties poveikio žmonių vaisingumui.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Pasireiškiančios nepageidaujamos reakcijos, pavyzdžiui, galvos svaigimas ir mieguistumas, gali įtakoti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus, todėl vartojant zoledrono rūgšties vairuoti ir valdyti mechanizmus reikia atsargiai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažnai pranešta apie per tris dienas po zoledrono rūgšties vartojimo pasireiškusių ūminės fazės reakciją, kurios simptomais gali būti kaulų skausmas, karščiavimas, nuovargis, sąnarių skausmas, raumenų skausmas, sustingimas ir artritas lydintis sąnarių patinimo; šie simptomai per keletą dienų paprastai praeina (žr. toliau kai kurių nepageidaujamų reakcijų apibūdinimą).

Toliau išvardytos nustatytos svarbios su zoledrono rūgšties vartojimu registruotoms indikacijoms susijusios reakcijos:

Inkstų funkcijos sutrikimas, žandikaulio osteonekrozė, ūminės fazės reakcija, hipokalcemija, prieširdžių virpėjimas, anafilaksija, intersticinė plaučių liga. Šių nustatytų svarbių reakcijų dažnis nurodytas 1 lentelėje.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

1-ojoje lentelėje nurodytos nepageidaujamos reakcijos nustatytos klinikinių tyrimų metu ir po vaisto pateikimo į rinką dažniausiai po ilgalaikio 4 mg zoledrono rūgšties vartojimo.

1 lentelė

Nepageidaujamų reakcijų atvejai suskirstyti pagal dažnį, pirmiausia nurodyti dažniausi. Naudojami tokie dažnio apibūdinimai: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $<1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $<1/100$), retas (nuo $\geq 1/10000$ iki $<1/1000$), labai retas ($< 1/10000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>		
	Dažnas:	Anemija
	Nedažnas:	Trombocitopenija, leukopenija
	Retas:	Pancitopenija
<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>		
	Nedažnas:	Padidėjusio jautrumo reakcijos
	Retas:	Angioneurozinė edema
<i>Psichikos sutrikimai</i>		
	Nedažnas:	Nerimas, sutrikęs miegas
	Retas:	Sumišimas

<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>		
	Dažnas:	Galvos skausmas
	Nedažnas:	Svaigulys, parestezija, disgeuzija, hipestezija, hiperestezija, tremoras, mieguistumas
	Labai retas:	Traukuliai, hipestezija ir tetanija (antriniai reiškiniai dėl hipokalcemijos)
<i>Akių sutrikimai</i>		
	Dažnas:	Konjunktyvitas
	Nedažnas:	Neryškus matymas, skleritas ir akiduobės uždegimas
	Retas:	Uveitas
	Labai retas:	Episkleritas
<i>Širdies sutrikimai</i>		
	Nedažnas:	Hipertenzija, hipotenzija, prieširdžių virpėjimas, dėl hipotenzijos pasireiškiantys sinkopė arba kolapsas
	Retas:	Bradikardija, širdies aritmijos (antriniai reiškiniai dėl hipokalcemijos)
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>		
	Nedažnas:	Dusulys, kosulys, bronchų konstrikcija
	Retas:	Intersticinė plaučių liga
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>		
	Dažnas:	Pykinimas, vėmimas, sumažėjęs apetitas
	Nedažnas:	Viduriavimas, vidurių užkietėjimas, pilvo skausmas, dispepsija, stomatitas, burnos džiūvimas
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>		
	Nedažnas:	Niežulys, išbėrimas (įskaitant eriteminį ir makulinį), padidėjęs prakaitavimas
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>		
	Dažnas:	Kaulų skausmas, mialgija, artralgija, išplitęs skausmas
	Nedažnas:	Raumenų spazmai, žandikaulio osteonekrozė
	Labai retas:	Išorinio ausies kanalo osteonekrozė (bisfosfonatų grupės vaistams būdinga nepageidaujama reakcija) ir kitų anatominių vietų, įskaitant šlaunikaulio ir klubo, osteonekrozė
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>		
	Dažnas:	Inkstų veiklos sutrikimas
	Nedažnas:	Ūminis inkstų nepakankamumas, hematurija, proteinurija
	Retas:	Įgytas Fankoni sindromas

<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>		
	Dažnas:	Karščiavimas, į gripą panašus sindromas (įskaitant nuovargį, stingulį, negalavimą ir karščio pylimą)
	Nedažnas:	Astenija, periferinė edema, injekcijos vietos reakcija (įskaitant skausmą, dirginimą, patinimą, sukietėjimą), krūtinės skausmas, kūno svorio didėjimas, anafilaksinė reakcija ar šokas, dilgėlinė
	Retas:	Artritas ir sąnarių patinimas kaip ūminės fazės reakcijos simptomas
<i>Tyrimai</i>		
	Labai dažnas:	Hipofosfatemija
	Dažnas:	Padidėjusi kreatinino ir šlapalo koncentracija kraujyje, hipokalcemija
	Nedažnas:	Hipomagnezemija, hipokalemija
	Retas:	Hiperkalemija, hipernatremija

Kai kurių nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Inkstų funkcijos sutrikimas

Gauta pranešimų apie zoledrono rūgšties vartojimo metu sutrikusią inkstų funkciją. Zoledrono rūgšties registracijai naudotų klinikinių tyrimų (vaisto skiriant skeleto pažeidimų profilaktikai pacientams, kuriems buvo išsienėjęs, išplitęs į kaulus piktybinis procesas) saugumo duomenų apibendrintos analizės metu nustatyta, kad įtariamo su zoledrono rūgšties vartojimu susijusio inkstų funkcijos sutrikimo (kaip nepageidaujamos reakcijos) pasireiškimo dažnis buvo toks: sergantiesiems mielomine liga (3,2%), prostatos vėžiu (3,1%), krūties vėžiu (4,3%), plaučių ir kitais solidiniais navikais (3,2%). Veiksniai, galintys didinti inkstų funkcijos pablogėjimo riziką, yra dehidracija, esantis inkstų pažeidimas, kartotiniai zoledrono rūgšties ir kitų bisfosfonatų ciklai, taip pat kitų nefrotoksinių vaistinių preparatų vartojimas ir trumpesnė nei šiuo metu rekomenduojama infuzijos trukmė. Gauta pranešimų apie po pradinės ar vienkartinės 4 mg zoledrono rūgšties dozės pacientams pasireiškusius inkstų funkcijos pablogėjimo, progresavimo iki inkstų nepakankamumo ir dializės atvejus (žr. 4.4 skyrių).

Žandikaulio osteonekrozė

Kaulų rezorbciją slopinančių vaistinių preparatų, tokių kaip Zoledronic Acid Hospira, vartojusiems pacientams, dažniausiai vėžiu sergantiems, registruoti žandikaulio osteonekrozės atvejai (žr. 4.4 skyrių). Daugeliui šių pacientų buvo skirta chemoterapija ir kortikosteroidai ir pasireiškė vietinės infekcijos, įskaitant osteomielitą. Dažniausiai tai pasireiškė vėžiu sergantiems pacientams po danties ištraukimo ar kitų odontologinių operacijų.

Prieširdžių virpėjimas

Vieno 3 metų trukmės, randomizuoto, dvigubai aklo, kontroliuojamo tyrimo, kuriuo buvo vertinamas kartą per metus vartojamos 5 mg zoledrono rūgšties, palyginti su placebo, veiksmingumas ir saugumas gydant pomenopauzine osteoporozę sergančias moteris, duomenimis bendras prieširdžių virpėjimo pasireiškimo dažnis pacientėms, vartojusioms 5 mg zoledrono rūgšties arba placebo, buvo atitinkamai 2,5% (pasireiškė 96 iš 3 862 pacienčių) ir 1,9% (pasireiškė 75 iš 3 852 pacienčių). Sunkių prieširdžių virpėjimo nepageidaujamų reiškinių dažnis pacientėms, vartojusioms 5 mg zoledrono rūgšties arba placebo, buvo atitinkamai 1,3% (pasireiškė 51 iš 3 862 pacienčių) ir 0,6% (pasireiškė 22 iš 3 852 pacienčių). Šio tyrimo metu nustatytas skirtumas nebuvo stebėtas kitų zoledrono rūgšties tyrimų metu, įskaitant tuos, kurių metu onkologinėmis ligomis sergantiems pacientams kas 3–4 savaitės buvo atliekamos 4 mg Zoledronic Acid Hospira (zoledrono rūgšties) infuzijos. Prieširdžių virpėjimo pasireiškimo dažnio padidėjimo šio vieno klinikinio tyrimo metu mechanizmas nežinomas.

Ūminės fazės reakcija

Šiai nepageidaujamai reakcijai būdinga daugybė simptomų, įskaitant karščiavimą, raumenų skausmą, galvos skausmą, galūnių skausmą, pykinimą, vėmimą, viduriavimą, sąnarių skausmą ir artritą lydimą sąnarių patinimo. Reakcija prasideda per tris ar mažiau dienų po zoledrono rūgšties infuzijos; ši reakcija taip pat apibūdinama tokiais terminais kaip „į gripo panašūs“ ar „po dozės vartojimo pasireiškę“ simptomai.

Atipiniai šlaunikaulio lūžiai

Nustatytos nepageidaujamos reakcijos vaistinių preparatų vartojant po jo registracijos (reti): atipiniai šlaunikaulio pogūbriniai ir diafizės lūžiai (nepageidaujama reakcija į bisfosfonatų klasės vaistinius preparatus).

Su hipokalcemija susijusios nepageidaujamos reakcijos

Skiriant zoledrono rūgšties vadovaujantis registruotomis indikacijomis, hipokalcemijos pasireiškimas yra svarbus rizikos veiksnys. Remiantis tiek klinikiniais tyrimais, tiek vaistui patekus į rinką pasireiškusių atvejų apžvalga, yra pakankamai ryši patvirtinančių duomenų tarp zoledrono rūgšties vartojimo, hipokalcemijos pasireiškimo atvejų ir antrinio širdies aritmijų išsivystymo. Be to, yra duomenų, patvirtinančių ryšį tarp hipokalcemijos ir kartu pasireiškusių antrinių nervų sistemos sutrikimų, įskaitant traukulius, hipesteziją ir tetanijos atvejus (žr. 4.4 skyrių).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Ūminio apsinuodijimo Zoledronic Acid Hospiraklinikinės patirties yra nedaug. Pranešta apie klaidingai skirtas iki 48 mg zoledrono rūgšties dozes. Pacientus, kurie vartoja didesnes negu rekomenduojama dozes (žr.4.2 skyrių), būtina atidžiai stebėti, kadangi buvo inkstų funkcijos sutrikimo (įskaitant inkstų nepakankamumą) ir serumo elektrolitų (įskaitant kalcį, fosforą ir magnį) kiekio pokyčio atvejų. Pasireiškus hipokalcemijai, atsižvelgiant į kliniką, reikia infuzuoti kalcio gliukonato.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kaulų ligoms gydyti vartojami vaistiniai preparatai, bisfosfonatai, ATC kodas –M05BA08.

Zoledrono rūgštis priklauso bisfosfonatų klasei ir pirmiausiai veikia kaulus. Ji yra osteoklastinės kaulų rezorbcijos inhibitorius.

Selektyvus bisfosfonatų poveikis kaulams pagrįstas dideliu jų afinitetu mineralizuotiems kaulams, tačiau tikslus molekulinis veikimo mechanizmas, dėl kurio slopinamas osteoklastų aktyvumas, dar nežinomas. Ilgalaikiai gyvūnų tyrimai rodo, kad zoledrono rūgštis slopina kaulų rezorbciją, neigiamai neveikdama jų formavimosi, mineralizacijos bei mechaninių savybių.

Zoledrono rūgštis yra ne tik stiprus kaulų rezorbcijos inhibitorius, bet ir turi antinavikinių savybių, kurios gali sąlygoti jos bendrąjį efektyvumą gydant metastazinę kaulų ligą. Ikiklinikinių tyrimų metu nustatytos šios savybės:

- *In vivo*: osteoklastinės kaulų rezorbcijos slopinimas, pažeidžiantis kaulų čiulpų mikroaplinką, kuri tampa mažiau palanki naviko ląstelėms augti, taip pat antiangiogeninis ir skausmą malšinantis aktyvumas.
- *In vitro*: osteoblastų proliferacijos slopinimas, tiesioginis citostatinis ir proapoptozinis poveikis naviko ląstelėms, sinergetinis citostatinis poveikis su kitais priešvėžiniais vaistiniais preparatais, antiadhezinis/ antiinvazinis aktyvumas.

Klinikinių tyrimų rezultatai skiriant vaisto skeleto pažeidimų profilaktikai pacientams, kuriems yra isisenėjęs, į kaulus išplitęs piktybinis procesas

Pirmojo randomizuoto, dvigubai aklo, placebo kontroliuojamo klinikinio tyrimo metu buvo lygintas 4 mg zoledrono rūgšties ir placebo poveikis saugant nuo skeleto pažeidimų (SP) prostatos vėžiu sergančius pacientus. 4 mg zoledrono rūgšties reikšmingai sumažino pacientų, kuriems buvo bent vienas skeleto pažeidimas (SP), dalį, daugiau negu 5 mėnesiais pailgino vidurinį laiką iki pirmojo SP ir sumažino skeleto pažeidimo atvejų, tenkančių vienam pacientui per metus, kiekį, t. y. sergamumą skeleto pažeidimu. Dauginių reiškinų analizės duomenimis, 4 mg zoledrono rūgšties vartojusiems pacientams, palyginti su pacientais, kurie vartojo placebo, santykinė SP atsiradimo rizika sumažėjo 36%. Be to, 4 mg zoledrono rūgšties vartojusiems pacientams skausmo progresavimas buvo mažesnis, negu pacientams, kurie vartojo placebo. Šis skirtumas buvo reikšmingas 3-įjį, 9-ąjį, 21-ąjį ir 24-ąjį mėnesį. Keliems 4 mg zoledrono rūgšties vartojusiems pacientams įvyko patologiniai lūžiai. Gydomo efektyvumas buvo ne toks ryškus pacientams, kuriems buvo blastų sukeltų pažeidimų. Efektyvumo rezultatai pateikti 2 lentelėje.

Antrojo tyrimo, kuriame dalyvavo pacientai, sergantys solidiniais augliais, išskyrus krūties ar prostatos vėžį, duomenimis, 4 mg zoledrono rūgšties reikšmingai sumažino pacientų, kuriems nustatyta SP dalį, daugiau negu 2 mėnesiais pailgino vidurinį laiką iki pirmojo SP ir sumažino sergamumą skeleto pažeidimu. Dauginių reiškinų analizės duomenimis, 4 mg zoledrono rūgšties vartojusiems pacientams, palyginti su pacientais, kurie vartojo placebo, SP atsiradimo rizika sumažėjo 30,7%. Efektyvumo rezultatai pateikti 3 lentelėje.

2 lentelė. Efektyvumo rezultatai (pacientų, sergančių prostatos vėžiu ir gydomų hormonais)						
	Bet koks SP (+NSH)		Lūžiai*		Spindulinis kaulų gydymas	
	Zoledrono rūgštis 4 mg	Placebas	Zoledrono rūgštis 4 mg	Placebas	Zoledrono rūgštis 4 mg	Placebas
N	214	208	214	208	214	208
Pacientų, kuriems nustatyta SP, dalis (%)	38	49	17	25	26	33
p reikšmė	0,028		0,052		0,119	
Vidurinis laikas iki SP (dienos)	488	321	NP	NP	NP	640
p reikšmė	0,009		0,020		0,055	
Sergamumas skeleto pažeidimu	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
p reikšmė	0,005		0,023		0,060	
Dauginių reiškinų rizikos sumažėjimas** (%)	36	-	NA	NA	NA	NA
p reikšmė	0,002		NA		NA	

* Apima slankstelių ir ne slankstelių lūžius.

** Visi skeleto reiškiniai, bendras skaičius bei laikas iki kiekvieno reiškinio per klinikinius tyrimus.

NP Netirta

NA Nenurodyta.

3 lentelė. Efektyvumo rezultatai (solidiniai augliai, išskyrus krūties ar prostatos vėžį)						
	Bet koks SP (+NSH)		Lūžiai*		Spindulinis kaulų gydymas	
	Zoledrono rūgštis 4 mg	Placebas	Zoledrono rūgštis 4 mg	Placebas	Zoledrono rūgštis 4 mg	Placebas
N	257	250	257	250	257	250
Pacientų, kuriems nustatyta SP, dalis (%)	39	48	16	22	29	34
p reikšmė	0,039		0,064		0,173	
Vidurinis laikas iki SP (dienos)	236	155	NP	NP	424	307
p reikšmė	0,009		0,020		0,079	
Sergamumas skeleto pažeidimu	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
p reikšmė	0,012		0,066		0,099	
Dauginių reiškinų rizikos sumažėjimas ** (%)	30,7	-	NA	NA	NA	NA
p reikšmė	0,003		NA		NA	

* Apima slankstelių ir ne slankstelių lūžius.

** Visi skeleto reiškiniai, bendras skaičius bei laikas iki kiekvieno reiškinio per klinikinius tyrimus.

NP Netirta

NA Nenurodyta.

Trečiojo III fazės randomizuoto, dvigubai aklų tyrimo, kuriame dalyvavo mielomine liga ar krūties vėžiu sergantys ligoniai, kuriems yra bent vienas kaulų pažeidimas, metu buvo lygintas 4 mg zoledrono rūgšties ir 90 mg pamidronato, vartojamo kas 3–4 savaites, poveikis. Rezultatai rodo, kad 4 mg zoledrono rūgšties efektyvumas saugant nuo SP yra panašus į 90 mg pamidronato. Dauginių reiškinų analizė atskleidė reikšmingą 16% rizikos sumažėjimą pacientams, vartojusiems 4 mg zoledrono rūgšties, palyginti su pacientais, kurie vartojo pamidronato. Efektyvumo rezultatai pateikti 4 lentelėje.

4 lentelė. Efektyvumo rezultatai (krūties vėžiu ar mielomine liga sergantiems pacientams)						
	Bet koks SP (+NSH)		Lūžiai*		Spindulinis kaulų gydymas	
	Zoledrono rūgštis 4 mg	Pam 90 mg	Zoledrono rūgštis 4 mg	Pam 90 mg	Zoledrono rūgštis 4 mg	Pam 90 mg
N	561	555	561	555	561	555
Pacientų, kuriems nustatyta SP, dalis (%)	48	52	37	39	19	24
p reikšmė	0,198		0,653		0,037	
Vidurinis laikas iki SP (dienos)	376	356	NP	714	NP	NP
p reikšmė	0,151		0,672		0,026	
Sergamumas skeleto pažeidimu	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
p reikšmė	0,084		0,614		0,015	
Dauginių reiškinų rizikos sumažėjimas ** (%)	16	-	NA	NA	NA	NA
p reikšmė	0,030		NA		NA	

* Apima slankstelių ir ne slankstelių lūžius.

** Visi skeleto reiškiniai, bendras skaičius bei laikas iki kiekvieno reiškinio per klinikinius tyrimus.

NP Netirta

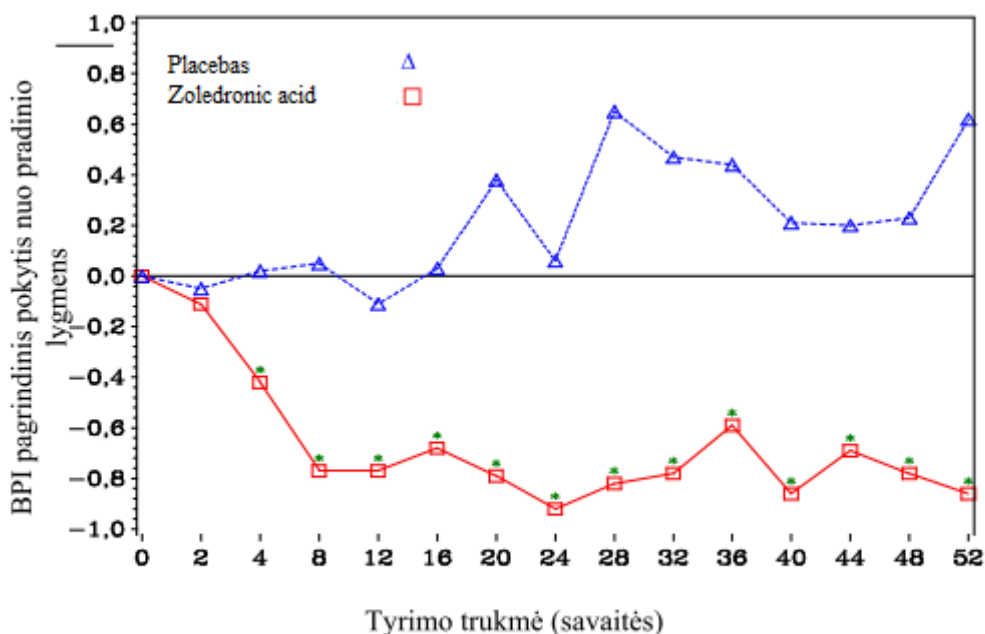
NA Nenurodyta.

Norint įvertinti 4 mg zoledrono rūgšties poveikį skeleto pažeidimo (SP) dažnio santykį, apskaičiuotą dalijant visą SP reiškinių (išskyrus hiperkalcemiją ir anksčiau buvusį lūžimą) skaičių iš viso rizikos laikotarpio, 4 mg zoledrono rūgštis buvo taip pat tiriama randomizuoto, dvigubai aklo, placebo kontroliuojamo tyrimo metu, kuriame dalyvavo 228 pacientai, kuriems nustatytos kaulų metastazės, sergant krūties vėžiu. Pacientai vartojo 4 mg zoledrono rūgšties arba placebo kas 4 savaites vienerius metus. Zoledrono rūgšties ir placebo vartojusių pacientų pasiskirstymas grupėse buvo vienodas.

SP dažnis (reiškiniai/asmuo per metus), vartojant zoledrono rūgšties buvo 0,628 ir placebo – 1,096. Pacientų, gydytų zoledrono rūgštimi, grupėje, kuriems pasireiškė bent vienas SP (išskyrus hiperkalcemiją) santykis buvo 29,8% palyginti su 49,6% placebo grupėje ($p=0,003$). Vidutinis pirmo SP pasireiškimo laikas nebuvo pasiektas zoledrono rūgštimi gydytų pacientų grupėje tyrimo pabaigoje ir buvo ženkliai pailgėjęs palyginti su placebo ($p=0,007$). 4 mg zoledrono rūgšties dauginių reiškinių analizėje (rizikos santykis=0,59, $p=0,019$) sumažino SP riziką 41% palyginti su placebo.

Pacientų, gydytų zoledrono rūgštimi, grupėje, skausmo skalės statistiškai ženklus pagerėjimas (naudojant Trumpą Skausmo Aprašą, BPI) buvo stebimas tyrimo 4 savaitę ir kiekvieną sekantį laiko tašką, kai lyginama su placebo (1 paveikslas). Gydant zoledrono rūgštimi skausmo rodiklis buvo pastoviai žemiau pradinio lygmens ir skausmo mažėjimas buvo lydimas sumažėjimo nukrypimo nuskausminimo skalėje.

1 paveikslas. Pagrindiniai pokyčiai nuo pradinio lygmens BPI skalėje. Statistiškai reikšmingi skirtumai pažymėti (* $p<0,05$) lyginant gydymo metodus (4 mg zoledrono rūgštis palyginti su placebo)



Klinikinis tyrimas CZOL446EUS122/SWOG

Pagrindinis šio klinikinio tyrimo stebėjimo tikslas buvo įvertinti kumuliacinį žandikaulio osteonekrozės (ŽON) dažnį po 3 metų vėžiu sergantiems pacientams, kuriems yra kaulų metastazės ir vartojantiems zoledrono rūgštį. Osteoklastų slopinimo terapija, kita vėžio terapija ir dantų priežiūra buvo atliktos remiantis klinikiniais nurodymais, kad tiksliausiai atspindėtų moksliskai paremtą ir

visuomenės taikomą priežiūrą. Pradinė dantų patikra buvo rekomenduojama, bet ne privaloma.

Iš 3491 vertinamųjų pacientų, 87 pacientams buvo patvirtinta ŽON diagnozė. Bendras apskaičiuotas patvirtintų ŽON atvejų skaičius per 3 metus buvo 2,8 % (95 % PI: 2,3-3,5 %). Pirmaisiais metais nustatyta 0,8 %, o antraisiais metais - 2,0 %. Per trijų metų laikotarpį patvirtinti ŽON atvejai dažniausiai nustatyti pacientams, sergantiems mieloma (4,3 %), o rečiausiai – sergantiems krūties vėžiu (2,4 %). Patvirtinti ŽON atvejai statistiškai reikšmingai dažnesni pacientams, sergantiems išsėtine mieloma ($p = 0,03$), nei visais kitais vėžiniais susirgimais kartu.

NSH gydymo klinikinių tyrimų rezultatai

Klinikiniai navikų sukeltos hiperkalcemijos (NSH) tyrimų duomenys rodo, kad zoledrono rūgšties sukeltiems pokyčiams yra būdingas kalcio koncentracijos serume ir kalcio išsiskyrimo su šlapimu sumažėjimas. I fazės dozės paieškos tyrimų pacientams, kuriems buvo lengva ar vidutinio sunkumo naviko sukelta hiperkalcemija (NSH), metu nustatyta, kad efektyvi dozė yra maždaug 1,2–2,5 mg.

4 mg zoledrono rūgšties ir 90 mg pamidronato poveikiui palyginti iki planinės analizės metu buvo naudojami jungtiniai dviejų pagrindinių, daugiacentrių tyrimų (pacientų, kuriems buvo NSH) duomenys. Nustatyta, kad, vartojant 8 mg zoledrono rūgšties, koreguotos kalcio koncentracijos sunormalėjimo rodmenys serume buvo geresni 4-ąją dieną, o vartojant 4 mg ir 8 mg zoledrono rūgšties, 7-ąją dieną. Stebėtas toks atsako dažnis:

5 lentelė. Pacientų, kuriems buvo visiškas atsakas, dalis pagal dienas jungtinių NSH tyrimų			
	4-oji diena	7-oji diena	10-oji diena
Zoledrono rūgštis 4 mg (N=86)	45,3% ($p=0,104$)	82,6% ($p=0,005$)*	88,4% ($p=0,002$)*
Zoledrono rūgštis 8 mg (N=90)	55,6% ($p=0,021$)*	83,3% ($p=0,010$)*	86,7% ($p=0,015$)*
Pamidronato 90 mg (N=99)	33,3%	63,6%	69,7%

*p reikšmė lyginant su pamidronatu

Vidurinysis (medianinis) laikas iki normokalcemijos buvo 4 dienos, iki recidyvo (vėl padidėjusios kalcio koncentracijos, koreguotos pagal albuminą, serume $\geq 2,9$ mmol/l) – nuo 30 dienų iki 40 dienų zoledrono rūgštimi gydytiems pacientams lyginant su 17 dienų 90 mg pamidronato gydytiems pacientams (p reikšmės: 0,001–4 mg ir 0,007–8 mg zoledrono rūgšties). Skirtumas tarp dviejų zoledrono rūgšties dozių buvo statistiškai nereikšmingas.

Klinikinių tyrimų metu 69 pacientai, kuriems buvo recidyvas ar kuriems negauta atsako skiriant pradinį gydymą (4 mg ir 8 mg zoledrono rūgštimi ar pamidronato 90 mg), buvo dar kartą gydyti 8 mg zoledrono rūgštimi. Apie 52% pacientų gautas atsakas. Jie kartotinai gydyti tik 8 mg doze, todėl nėra duomenų, leidžiančių palyginti su 4 mg zoledrono rūgšties doze.

Klinikinių tyrimų metu nustatytas visų grupių pacientų (4 mg ir 8 mg zoledrono rūgšties bei 90 mg pamidronato), kuriems buvo naviko sukelta hiperkalcemija (NSH), saugumo pobūdis pagal tipą ir sunkumą buvo panašus.

Vaikų populiacija

Sunkios nebaigtinės osteogenezės (osteogenesis imperfecta) gydymo 1-17 metų vaikams klinikinių tyrimų rezultatai

Į veną vartojamos zoledrono rūgšties poveikis gydant sunkia I, III ir IV tipo nebaigtine osteogeneze (*osteogenesis imperfecta*) sergančius 1–17 metų vaikus buvo palygintas su intraveninio pamidronato poveikiu vieno tarptautinio, daugiacentrio, randomizuoto, atviro klinikinio tyrimo metu; šiame klinikiniame tyrime kiekvienoje gydymo grupėje dalyvavo, atitinkamai, 74 ir 76 pacientai. Gydymo tiriamuoju vaistiniu preparatu laikotarpis buvo 12 mėnesių; prieš tai buvo 4–9 savaičių trukmės atrankos laikotarpis, kurio metu mažiausiai 2 savaites buvo skiriama vitamino D ir elementinio kalcio papildų. Šios klinikinės programos metu pacientams nuo 1 iki < 3 metų amžiaus buvo skiriama

0,025 mg/kg kūno svorio zoledrono rūgšties (iki didžiausios vienkartinės 0,35 mg dozės) kas 3 mėnesius, o pacientams nuo 3 iki 17 metų amžiaus buvo skiriama 0,05 mg/kg kūno svorio zoledrono rūgšties (iki didžiausios vienkartinės 0,83 mg dozės) kas 3 mėnesius. Taip pat atliktas tęstinis tyrimas, siekiant iširti kartą per metus arba du kartus per metus vartojamos zoledrono rūgšties ilgalaikį bendrąjį saugumo pobūdį ir saugumo pobūdį atsižvelgiant į inkstų sutrikimus; pastarojo tyrimo metu vaikams, kuriems dalyvaujant pagrindiniame tyrime buvo baigtas vienerių metų trukmės gydymas arba zoledrono rūgštimi arba pamidronatu, dar 12 mėnesių buvo tęsiamas gydymas zoledrono rūgštimi.

Pirminė klinikinio tyrimo vertinamoji baigtis buvo juosmeninės stuburo dalies kaulų mineralinio tankio (KMT) procentinis pokytis po 12 gydymo mėnesių lyginant su pradiniu. Apskaičiuotas abiejų vaistinių preparatų gydomasis poveikis KMT buvo panašus, tačiau klinikinio tyrimo projektas nebuvo pakankamas, kad rezultatai įrodytų ne prastesnį zoledrono rūgšties poveikį. Ypatingai nebuvo gauta aiškių įrodymų apie vaistinio preparato veiksmingumą vertinant kaulų lūžių dažnį ir skausmą. Nepageidaujamų reiškinių, susijusių su apatinių galūnių ilgųjų kaulų lūžiais, buvo pranešta maždaug 24% (šlaunikaulio lūžių atveju) ir 14% (blauzdikaulio lūžių atveju) zoledrono rūgštimi gydytų pacientų, lyginant su atitinkamai 12% ir 5% pamidronatu gydytų pacientų, sergančių sunkia nebaigtine osteogeneze (*osteogenesis imperfecta*), nepriklausomai nuo ligos tipo ir lūžių priežasties, tačiau bendrasis lūžių dažnis zoledrono rūgštimi ir pamidronatu gydytiems pacientams buvo panašus, t.y. pasireiškė atitinkamai 43% (32 iš 74) ir 41% (31 iš 76). Kaulų lūžių rizikos vertinimą apsunkina tai, kad lūžiai dažnai pasireiškia sunkia nebaigtine osteogeneze (*osteogenesis imperfecta*) sergantiems pacientams, kaip jų ligos eigos komplikacija.

Šios populiacijos pacientams pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų tipas buvo panašus į anksčiau nustatytas nepageidaujamas reakcijas suaugusiesiems, sergantiems pažengusiomis piktybinėmis ir į kaulus išplitusiomis ligomis (žr. 4.8 skyrių). 6 lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos, suskirstytos pagal dažnį, naudojant įprastinę dažnių klasifikaciją: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $<1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $<1/100$), retas (nuo $\geq 1/10000$ iki $<1/1000$), labai retas ($<1/10000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

6 lentelė. Sunkia nebaigtine osteogeneze (*osteogenesis imperfecta*) sergantiems vaikams pasireiškusių nepageidaujamos reakcijos¹

<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	
Dažnas:	Galvos skausmas
<i>Širdies sutrikimai</i>	
Dažnas:	Tachikardija
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ąstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>	
Dažnas:	Nazofaringitas
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	
Labai dažnas:	Vėmimas, šleikštulys
Dažnas:	Pilvo skausmas
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>	
Dažnas:	Skausmas galūnėse, artralgija, skeleto raumenų skausmas
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	
Labai dažnas:	Karščiavimas, nuovargis
Dažnas:	Ūmios fazės [alerginės] reakcijos, skausmas
<i>Tyrimai</i>	
Labai dažnas:	Hipokalcemija
Dažnas:	Hipofosfatemija

¹ Nepageidaujami reiškiniai, kurių pasireiškimo dažnis buvo mažesnis kaip 5%, buvo įvertinti mediciniškai, ir buvo nustatyta, kad šie atvejai atitinka gerai žinomą zoledrono rūgšties saugumo pobūdį (žr.4.8 skyrių).

Atrodytų, kad sunkia nebaigtine osteogeneze (*osteogenesis imperfecta*) sergantiems vaikams zoledrono rūgšties vartojimas gali būti susijęs su didesne ūmios fazės reakcijų, hipokalcemijos ir nepaaiškinamos tachikardijos pasireiškimo rizika (lyginant su pamidronato poveikiu), tačiau šis skirtumas mažėjo vaistinių preparatų infuzuojant pakartotinai.

Europos vaistų agentūra nereikalauja įsipareigoti pateikti rezultatų tyrimų, atliktų su referentiniu vaistiniu preparatu, kuriame yra zoledrono rūgšties, visuose vaikų pogrupiuose, gydant naviko sukeltą hiperkalcemiją ir apsaugant nuo skeleto pažeidimų pacientus, kuriems yra pažengęs, išplitęs į kaulus piktybinis procesas (žr. 4.2 skyriuje informaciją apie vartojimą vaikams).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Po vienkartinės ir kartotinių 5 minučių bei 15 minučių 2 mg, 4 mg, 8 mg ir 16 mg zoledrono rūgšties infuzijų 64 pacientams, kuriems buvo metastazių kauluose, nustatyti nuo dozės nepriklausantys farmakokinetikos rodikliai.

Pradėjus zoledrono rūgšties infuziją, jos koncentracija kraujyje greitai didėja, didžiausia būna infuzijos pabaigoje, paskui greitai mažėja ir po 4 val. būna < 10%, o po 24 val. < 1% didžiausios koncentracijos. Paskui prasideda ilgas labai mažos koncentracijos periodas, kai koncentracija būna ne didesnė kaip 0,1% didžiausios koncentracijos kraujyje iki antrosios zoledrono rūgšties infuzijos 28-ąją dieną.

Į veną pavartotos zoledrono rūgšties eliminacija yra trifazė: greitas dvifazis išsiskyrimas iš sisteminės cirkuliacijos su pusinės eliminacijos periodu atitinkamai $t_{1/2\alpha}$ 0,24 ir $t_{1/2\beta}$ 1,87 val., paskui ilga eliminacijos fazė su galutiniu pusinės eliminacijos periodu $t_{1/2\gamma}$ 146 val. Po daugkartinio zoledrono rūgšties vartojimo kas 28 dienas jos kumuliacijos plazmoje nestebėta. Zoledrono rūgštis nemetabolizuojama ir nepakitusi išsiskiria pro inkstus. Per pirmąsias 24 val. $39 \pm 16\%$ paskirtos dozės išsiskiria su šlapimu, o kita dalis daugiausia susijungia su kauliniu audiniu. Iš kaulinio audinio ji labai lėtai išsilaisvina į sisteminę kraujotaką ir išsiskiria pro inkstus. Bendras organizmo klirensas yra $5,04 \pm 2,5$ l/val., jis nepriklauso nuo dozės, lyties, amžiaus, rasės ir kūno svorio. Pailginus infuzijos laiką nuo 5 minučių iki 15 minučių, zoledrono rūgšties koncentracija infuzijos pabaigoje sumažėja 30%, tačiau plotas po koncentracijos kitimo laiko atžvilgiu kreivė nekinta.

Įvairių žmonių zoledrono rūgšties farmakokinetikos rodikliai gali labai skirtis. Tai būdinga ir kitiems bisfosfonatams.

Pacientų, kuriems yra hiperkalcemija ar kepenų nepakankamumas, zoledrono rūgšties farmakokinetikos rodikliai nežinomi. Zoledrono rūgštis neslopina žmogaus P450 fermentų *in vitro*, ji nemetabolizuojama, ir tiriant gyvūnus nustatyta, kad < 3% pavartotos dozės išsiskiria su išmatomis. Todėl manoma, kad zoledrono rūgšties farmakokinetika nuo kepenų funkcijos nepriklauso.

Zoledrono rūgšties inkstų klirensas buvo koreliuojamas su kreatinino klirensu. 64 tirtų vėžiu sergančių pacientų inkstų klirensas sudarė $75 \pm 33\%$ kreatinino klirenso, jo vidurkis buvo 84 ± 29 ml/min (riba yra nuo 22 ml/min iki 143 ml/min). Populiacijos analizė parodė, kad pacientams, kurių kreatinino klirensas 20 ml/min (sunkus inkstų pažeidimas) ar 50 ml/min (vidutinio sunkumo inkstų pažeidimas), numatomas zoledrono rūgšties klirensas turėtų būti atitinkamai 37% ir 72% šio vaisto klirenso pacientui, kurio kreatinino klirensas 84 ml/min. Pacientų, kuriems yra sunkus inkstų pažeidimas (kreatinino klirensas < 30 ml/min) farmakokinetikos duomenų yra mažai.

In vitro atliktų tyrimų duomenimis nustatyta, kad zoledrono rūgščiai būdingas nedidelis afinitetas žmogaus kraujo ląstelėms, o vidutinis koncentracijų kraujyje ir plazmoje santykis yra 0,59, kai koncentracijos svyravo nuo 30 ng/ml iki 5 000 ng/ml. Zoledrono rūgštis mažai jungiasi su plazmos baltymais, o nesusijungusios jos frakcijos dalis svyruoja nuo 60 % (kai koncentracija yra 2 ng/ml) iki 77 % (kai koncentracija yra 2 000 ng/ml).

Specialios pacientų populiacijos

Vaikų populiacija

Riboti vaistinio preparato farmakokinetikos sunkia nebaigtine osteogeneze (*osteogenesis imperfecta*) sergančių vaikų organizme duomenys rodo, kad zoledrono rūgšties farmakokinetikos 3–17 metų vaikų organizme rodikliai yra panašūs į suaugusiųjų rodiklius, kai skiriama panaši vaistinio preparato dozė perskaičiavus mg/kg kūno svorio. Atrodo, kad pacientų amžius, kūno svoris, lytis ir kreatinino klirensas sisteminės zoledrono rūgšties ekspozicijos neįtakoja.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ūminis toksiškumas

Didžiausia neletalinė vienkartinė intraveninė dozė pelėms buvo 10 mg/kg, žiurkėms – 0,6 mg/kg kūno svorio.

Poūmis ir lėtinis toksiškumas

Zoledrono rūgštis, švirkščijama žiurkėms į poodį ar šunims į veną dozėmis iki 0,02 mg/kg per parą 4 savaites, taip pat poodinė 0,001 mg/kg per parą dozė žiurkėms ir intraveninė 0,005 mg/kg kas 2–3 dienas šunims iki 52 savaičių buvo gerai toleruojama.

Dažniausias kartotinės dozės tyrimų radinys buvo padidėjęs akytosios medžiagos kiekis augančių gyvūnų ilgųjų kaulų metafizėse vartojant beveik visas dozes. Šis radinys patvirtina farmakologinį antirezorbcinį junginio aktyvumą.

Saugumo, susijusio su poveikiu inkstams, ribos buvo siauros. Tai nustatyta gyvūnų ilgalaikio kartotinių parenterinių dozių tyrimo metu, tačiau vienkartinės dozės (1,6 mg/kg) ir kartotinių dozių (0,06–0,6 mg/kg per parą) tyrimų iki 1 mėnesio metu kumuliacinis, nesukeliantis nepageidaujamo poveikio lygis (*no adverse event levels*, NOAELs) nerodo poveikio inkstams, vartojant dozes, ekvivalentiškas ar didesnes už didžiausią žmogaus gydomąją dozę. Ilgalaikis kartotinis dozių, atitinkančių didžiausią žmogui skiriamą zoledrono rūgšties dozę, vartojimas sukėlė toksinius kitų organų, iš jų virškinimo trakto, kepenų, blužnies, plaučių ir injekcijos į veną vietos pokyčius.

Reprodukcinis toksiškumas

Zoledrono rūgštis buvo teratogeniška žiurkėms, kai joms į poodį buvo švirkščijama $\geq 0,2$ mg/kg dozės. Triušiams teratogeninio ir fetotoksinio poveikio nestebėta, tačiau nustatytas toksiškumas patelėms. Tiriant mažiausią dozę (0,01 mg/kg kūno svorio), žiurkėms stebėtas sunkesnis jauniklių atsivedimas.

Mutageniškumas ir kancerogeniškumas

Zoledrono rūgštis neveikė mutageniškai atliekant mutageniškumo testus, o kancerogeniškumo tyrimai neatskleidė jokio galimo kancerogeninio poveikio.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Manitolis
Natrio citratas
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Kad būtų išvengta nesuderinamumo, Zoledronic Acid Hospira tirpalą galima skiesti 0,9% m/t natrio chlorido injekciniu tirpalu arba 5% m/t gliukozės tirpalu.

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kalciumu ar kitais infuziniais tirpalais, kurių sudėtyje yra divalentinių katijonų, tokių kaip laktatinis Ringerio tirpalas, ir turėtų būti skiriamas kaip vienetinė intraveninė tirpalo injekcija per atskirą infuzijų sistemą.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

Po atskiedimo: mikrobiologiniu požiūriu, atskiestą infuzinį tirpalą reikia vartoti nedelsiant. Jeigu jis iš karto nevartojamas, už laikymo sąlygas ir trukmę prieš vartojimą atsako vartotojas. Paprastai laikymo 2 °C–8 °C temperatūroje trukmė neturi būti ilgesnė kaip 24 val. Prieš vartojimą šaldytuve laikytam tirpalui reikia leisti sušilti iki kambario temperatūros.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Paruošto infuzinio tirpalo laikymo sąlygos nurodytos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

6 ml flakonas I tipo stiklo flakonas arba 5 ml plastikinis flakonas, su fluoropolimeru dengtu halobutilo uždoriu ir aliuminio gaubtelio su nuplėšiamu dangteliu.

Pakuotės dydis

Zoledronic Acid Hospira tiekiamas pakuotėje po 1 flakoną.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Prieš vartojimą 5 ml koncentrato iš vieno flakono arba reikiamą koncentrato tūrį toliau skiesti 100 ml infuzinio tirpalo be kalcio (0,9% m/t natrio chlorido injekcinio tirpalo arba 5% m/t gliukozės tirpalo).

Papildoma informacija apie Zoledronic Acid Hospira ruošimą, įskaitant mažesnės dozės ruošimo rekomendacijas, pateikiama 4.2 skyriuje.

Ruošiantis infuzijai reikia laikytis aseptikos reikalavimų. Tik vienkartiniam vartojimui.

Galima vartoti tik skaidrą tirpalą, kuriame nėra jokių matomų dalelių ir kai nepakitusi jo spalva.

Sveikatos priežiūros specialistams rekomenduojama neišpilti nepanaudoto Zoledronic Acid Hospira tirpalo į buitinę kanalizaciją.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2012 m. lapkričio 19 d.

Paskutinio perregistravimo data 2017m. rugpjūčio 24d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml infuzinis tirpalas

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename 100 ml maišelyje yra 4 mg zoledrono rūgšties (monohidrato pavidalu).

Viename mililitre tirpalo yra 0,04 mg zoledrono rūgšties (monohidrato pavidalu).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas.

Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml dozavimo vienetu yra 360 mg natrio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Infuzinis tirpalas

Skaidrus ir bespalvis tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

- Skeleto pažeidimų (patologinių lūžių, stuburo spaudimo, kaulų spindulinio ar chirurginio gydymo, naviko sukeltos hiperkalcemijos) profilaktikai suaugusiems pacientams, kuriems yra įsisenėjęs, išplitęs į kaulus piktybinis procesas.
- Naviko sukeltai hiperkalcemijai (NSH) gydyti suaugusiems pacientams.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Zoledrono rūgšties pacientui gali išrašyti ir skirti tik intraveninių bisfosfonatų vartojimo patirties turintis sveikatos priežiūros specialistas. Pacientai, gydomi zoledrono rūgštimi, turi gauti pakuotės lapelį ir paciento priminimo kortelę.

Dozavimas

Skeleto pažeidimų profilaktikai pacientams, kuriems yra įsisenėjęs, išplitęs į kaulus piktybinis procesas

Suaugę ir senyvi žmonės

Rekomenduojama dozė skeleto pažeidimų profilaktikai pacientams, kuriems yra įsisenėjęs, išplitęs į kaulus piktybinis procesas, yra 4 mg zoledrono rūgšties kas 3–4 savaites.

Pacientas taip pat turėtų papildomai vartoti 500 mg geriamojo kalcio ir 400 TV vitamino D per parą.

Prieš nusprendžiant pradėti skirti vaisto skeleto pažeidimų profilaktikai pacientams, kuriems yra metastazių kauluose, reikia atsižvelgti į tai, kad gydomojo poveikio pradžia yra po 2–3 mėnesių.

NSH gydymas

Suaugę ir senyvi žmonės

Rekomenduojama vienkartinė dozė hiperkalcemijai gydyti (kai pagal albuminą koreguota kalcio koncentracija serume yra $\geq 12,0$ mg/dl arba $3,0$ mmol/l) yra 4 mg zoledrono rūgšties.

Inkstų pažeidimas

NSH:

Pacientus, kuriems yra NSH ir sunkus inkstų pažeidimas, gydyti zoledrono rūgštimi galima tik įvertinus gydymo riziką ir naudą. Į klinikinius tyrimus nebuvo įtraukti pacientai, kurių kreatinino koncentracija serume buvo > 400 $\mu\text{mol/l}$ ar $> 4,5$ mg/dl. Dozės koreguoti nereikia pacientams, kuriems yra NSH ir kreatinino koncentracija serume < 400 $\mu\text{mol/l}$ ar $< 4,5$ mg/dl (žr. 4.4 skyrių).

Skeleto pažeidimų profilaktikai pacientams, kuriems yra įsisenėjęs, išplitęs į kaulus piktybinis procesas:

Kai zoledrono rūgštimi pradedami gydyti pacientai, sergantys mielomine liga ar metastaziniu kaulų pažeidimu dėl solidinių navikų, būtina nustatyti kreatinino koncentraciją serume ir kreatinino klirensą (CLcr). CLcr apskaičiuojamas pagal kreatinino koncentraciją serume naudojant Cockcroft-Gault formulę. Zoledrono rūgšties nerekomenduojama skirti pacientams, kuriems prieš pradėdant gydyti yra sunkus inkstų pažeidimas, diagnozuojamas šiems pacientams, kai CLcr < 30 ml/min. Pacientai, kurių kreatinino koncentracija buvo > 265 $\mu\text{mol/l}$ arba $> 3,0$ mg/dl, nebuvo įtraukti į klinikinius tyrimus.

Pacientams, kurių inkstų funkcija yra normali (apibūdinama kaip CLcr > 60 ml/min.), zoledrono rūgšties 4 mg/100 ml infuzinio tirpalo galima skirti iš karto be papildomo paruošimo. Pacientams, kuriems prieš pradėdant gydyti buvo metastazių kauluose ir nesunkus ar vidutinio sunkumo inkstų pažeidimas, apibūdintas CLcr 30 – 60 ml/min, rekomenduojamos tokios sumažintos Zoledronic Acid Hospira dozės (taip pat žr. 4.4 skyrių):

Pradinis kreatinino klirensas (ml/min)	Rekomenduojama Zoledronic Acid Hospira dozė*
>60	$4,0$ mg zoledrono rūgšties
50 – 60	$3,5$ mg* zoledrono rūgšties
40 – 49	$3,3$ mg* zoledrono rūgšties
30 – 39	$3,0$ mg* zoledrono rūgšties

* Dozės apskaičiuotos taip, kad siektina AUC būtų $0,66$ (mg•h/l) (CLcr = 75 ml/min). Tikėtina, kad sumažintos pacientų, kuriems yra inkstų pažeidimas, dozės pasieks tą patį AUC, nustatytą pacientams, kurių kreatinino klirensas 75 ml/min.

Pradėjus gydymą, kreatinino koncentraciją reikia nustatyti prieš Zoledronic Acid Hospira dozę, o inkstų funkcijai pablogėjus, gydymą nutraukti. Klinikinių tyrimų metu inkstų funkcijos pablogėjimas buvo apibūdinamas taip:

- pacientams, kurių pradinė kreatinino koncentracija serume buvo normali ($< 1,4$ mg/dl arba < 124 $\mu\text{mol/l}$), padidėjimas $0,5$ mg/dl arba 44 $\mu\text{mol/l}$;
- pacientams, kurių pradinė kreatinino koncentracija serume buvo nenormali ($> 1,4$ mg/dl arba > 124 $\mu\text{mol/l}$), padidėjimas $1,0$ mg/dl arba 88 $\mu\text{mol/l}$.

Klinikinių tyrimų metu gydymas zoledrono rūgštimi buvo atnaujintas tik tada, kai kreatinino koncentracija nuo pradinės skyrėsi ne daugiau kaip 10% (žr. 4.4 skyrių). Gydymą Zoledronic Acid Hospira reikia atnaujinti skiriant tą pačią dozę, kuri buvo vartojama prieš nutraukiant gydymą.

Vaikų populiacija

Zoledrono rūgšties saugumas ir veiksmingumas vaikams nuo 1 iki 17 metų amžiaus nebuvo nustatytas. Informacija apie šiuo metu esamus duomenis išdėstyta 5.1 skyriuje, tačiau jokių dozavimo

rekomendacijų pateikti negalima.

Vartojimo metodas

Leisti į veną.

Zoledronic Acid Hospira infuzinį tirpalą reikia skirti vienkartinę mažiausiai 15 minučių trukmės intravenine infuzija.

Pacientams, kurių inkstų funkcija yra normali (apibūdinama kaip $CL_{Cr} > 60$ ml/min.), zoledrono rūgšties 4 mg/100 ml infuzinio tirpalo papildomai praskiesti nereikia.

Pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, rekomenduojama skirti mažesnę Zoledronic Acid Hospira dozę (žr. žemiau skyrių "Dozavimas" ir 4.4 skyrių).

Kaip paruošti mažesnę dozę pacientams, kuriems pradinis $CL_{Cr} \leq 60$ ml/min., nurodyta toliau esančioje 1 lentelėje. Iš flakono ištraukite nurodytą Zoledronic Acid Hospira tirpalo tūrį ir jį pakeiskite tokiu pat sterilus 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo arba 5 % gliukozės injekcinio tirpalo tūriu.

1 lentelė. Mažesnės Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml infuzinio tirpalo dozės paruošimas

Pradinis kreatinino klirensas (ml/min.)	Ištraukite toliau nurodytą Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml infuzinio tirpalo tūrį (ml)	Pakeista dozė (mg zoledrono rūgšties 100 ml tirpalo)
50-60	12,0	3,5
40-49	18,0	3,3
30-39	25,0	3,0

Zoledronic Acid Hospira draudžiama maišyti su kitais infuziniais tirpalais; jo reikia skirti vienkartinę intravenine infuzija per atskirą infuzijų sistemą.

Būtina užtikrinti pakankamą paciento hidrataciją prieš Zoledronic Acid Hospira infuziją ir po jos.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai, kitiems bisfosfonatams arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Žindymo laikotarpis (žr. 4.6 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Bendros atsargumo priemonės

Prieš zoledrono rūgšties vartojimą būtina įvertinti paciento būklę ir įsitikinti, kad jis gavo pakankamai skysčių.

Pacientams, kuriems yra širdies nepakankamumo rizika, vengti skirti per daug skysčių.

Pacientams, gydomiems zoledrono rūgštimi, būtina atidžiai stebėti įprastinius su hiperkalcemija susijusius metabolinius rodiklius, t. y. kalcio, fosfatų ir magnio koncentraciją serume. Jei atsiranda hipokalcemija, hipofosfatemija ar hipomagnezemija, kartais tenka trumpai skirti papildomą gydymą. Negydytiems pacientams, kuriems yra hiperkalcemija, paprastai nustatomas šioks toks inkstų veiklos pažeidimas, todėl būtina atidžiai stebėti jų inkstų funkciją.

Yra kitų vaistinių preparatų, kuriuose yra veikliosios medžiagos zoledrono rūgšties, skirtų osteoporozės indikacijoms ir kaulų Pedžeto (*Paget*) ligai gydyti. Zoledronic Acid Hospira

vartojantiems pacientams negalima kartu skirti gydymo zoledrono rūgšties vaistiniais preparatais ar bet kuriais kitais bisfosfonatais, kadangi šių vaistinių preparatų poveikis vartojant kartu nežinomas.

Šio vaistinio preparato dozėje yra 16 mmol (arba 360 mg) natrio. Būtina atsižvelgti, jei kontroliuojamas natrio kiekis maiste.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientų, kuriems yra NSH ir pablogėjusios inkstų funkcijos požymių, būklę būtina tinkamai įvertinti ir nuspręsti, ar galima gydymo zoledrono rūgštimi nauda bus didesnė už galimą riziką.

Skiriant vaistą skeleto pažeidimų profilaktikai pacientams, kuriems yra metastazių kauluose, būtina atsižvelgti į tai, kad gydymo efektas pradės ryškėti po 2–3 mėnesių.

Zoledrono rūgštimi gali sutrikdyti inkstų funkciją. Veiksniai, galintys didinti inkstų funkcijos pablogėjimo riziką, yra dehidratacija, esantis inkstų pažeidimas, kartotiniai zoledrono rūgšties ir kitų bisfosfonatų ciklai, taip pat kitų nefrotoksinių vaistinių preparatų vartojimas. Rizika yra mažesnė, kai 4 mg zoledrono rūgšties dozė sulašinama per 15 min, tačiau ir tuomet inkstų funkcija gali pablogėti. Po pradinės ar vienkartinės 4 mg zoledrono rūgšties dozės registruotas inkstų funkcijos pablogėjimas, progresavimas iki inkstų nepakankamumo ir dializės. Kartais, nors ir rečiau, padidėjusi kreatinino koncentracija serume nustatoma pacientams, kurie nuolat vartoja rekomenduojamas zoledrono rūgšties dozes skeleto pažeidimų profilaktikai.

Pacientams būtina nustatyti kreatinino koncentraciją serume prieš kiekvieną zoledrono rūgšties dozę. Pradedant gydyti pacientus, kuriems yra metastazių kauluose ir nesunkus ar vidutinio sunkumo inkstų pažeidimas, rekomenduojama skirti mažesnes zoledrono rūgšties dozes. Pacientams, kuriems gydymo zoledrono rūgštimi metu pablogėjo inkstų funkcija, gydymą zoledrono rūgštimi reikia nutraukti. Jį galima atnaujinti tik tada, kai kreatinino koncentracija serume nuo pradinio lygio skiriasi ne daugiau kaip 10%. Gydymą zoledrono rūgštimi reikia atnaujinti skiriant tą pačią dozę, kuri buvo vartojama prieš nutraukiant gydymą.

Zoledrono rūgšties nerekomenduojama skirti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų pažeidimas, nes zoledrono rūgštis gali pabloginti inkstų funkciją, taip pat nėra klinikinių saugumo duomenų pacientams, kuriems prieš gydymą nustatytas sunkus inkstų pažeidimas (klinikiniuose tyrimuose jis buvo nustatytas, kai kreatinino koncentracija serume $\geq 400 \mu\text{mol/l}$ ar $\geq 4,5 \text{ mg/dl}$ pacientams, kuriems yra NSH, ir $\geq 265 \mu\text{mol/l}$ ar $\geq 3,0 \text{ mg/dl}$, pacientams, kuriems yra vėžys su metastazėmis kauluose), ir nepakanka farmakokinetikos duomenų pacientams, kuriems prieš gydymą nustatytas sunkus inkstų pažeidimas (kreatinino klirensas $< 30 \text{ ml/min}$).

Kepenų nepakankamumas

Dar labai mažai klinikinių duomenų apie vaisto skyrimą pacientams, kuriems yra sunkus kepenų nepakankamumas, todėl specifinių rekomendacijų šiems pacientams negalima pateikti.

Osteonekrozė

Žandikaulio osteonekrozė

Gauta pavienių pranešimų iš klinikinių tyrimų ir vaistui patekus į rinką apie žandikaulio osteonekrozės (ŽON) atvejus pacientams, vartojusiems zoledrono rūgštį. Duomenys po vaistinio preparato pateikimo į rinką ir literatūra rodo, kad pranešimų apie ŽON gauta dažniau, atsižvelgiant į naviko tipą (pažengęs krūties vėžys, išsėtinė mieloma). Tyrimas parodė, kad mieloma sergantiems pacientams ŽON atvejų nustatyta dažniau, nei sergantiems kitais vėžiniais susirgimais (žr. 5.1 skyrių).

Tolesnis gydymas ar naujo gydymo kurso pradžia, išskyrus skubios pagalbos atvejus, turi būti atidėta pacientams, kuriems yra neužgijusių minkštųjų burnos audinių. Pacientams, kuriems būdingi lydintys rizikos veiksniai, prieš skiriant bisfosfonatų, rekomenduojama atlikti dantų būklės ištyrimą ir

profilaktinį gydymą bei remtis individualiu naudos ir rizikos santykio vertinimu.

Vertinant individualią žandikaulio osteonekrozės atsiradimo riziką, reikia atsižvelgti į toliau išvardytus rizikos veiksnius.

- Bisfosfonato stiprumas (vartojant stipresnių vaistinių preparatų, rizika būna didesnė), vartojimo būdas (parenterinio vartojimo atveju rizika būna didesnė) ir sukauptoji bisfosfonatų dozė.
- Vėžį, lydinčias patologines būkles (pvz., anemiją, krešumą, infekciją), rūkymą.
- Kartu skiriamą gydymą: chemoterapiją, angiogenezės inhibitorius (žr. 4.5 skyrių), galvos ir kaklo radioterapiją, kortikosteroidų vartojimą.
- Buvusios dantų ligos, bloga burnos higiena, buvusios periodonto ligos, invazinės dantų gydymo procedūros (pvz., dantų traukimą), blogai pritaikyti dantų protezai.

Visi pacientai turi būti skatinami palaikyti gerą burnos higieną, atlikti reguliarių dantų patikrinimą, ir iš karto pranešti apie bet kokius burnos ertmės simptomus, tokius kaip dantų slankumą, skausmą ar patinimą, opų negijimą arba išskyras, gydymo zoledrono rūgštimi metu.

Gydymo metu invazinės gydymo procedūros turėtų būti atliekamos tik kruopščiai apsvarsčius ir vengiant tiesioginio kontakto su zoledrono rūgštimi. Pacientams, kuriems gydymo bisfosfonatais metu prasidėjo žandikaulio nekrozė, odontologinės operacijos gali pabloginti būklę. Jei pacientui odontologinė procedūra būtina, nėra duomenų, ar nutraukus gydymą bisfosfonatais sumažėja žandikaulio nekrozės rizika. Gydymo planas pacientams, kuriems atsiranda ŽON turi būti sudaromas glaudžiai bendradarbiaujant tarp gydytojo ir odontologo ar burnos chirurgo, kurie turi patirties su ŽON. Jeigu įmanoma, turi būti apsvarstytas laikinas gydymo zoledrono rūgštimi nutraukimas, kol atsistato būklė ir sumažėja rizikos veiksniai.

Kitų anatominių vietų osteonekrozė

Vartojant bisfosfonatus, tarp pacientų nustatyta išorinio ausies kanalo osteonekrozės atveju, kurie daugiausia siejami su ilgalaikiu gydymu. Tarp galimų išorinio ausies kanalo osteonekrozės rizikos veiksnių – steroidų vartojimas ir chemoterapija ir (arba) lokalūs rizikos veiksniai, pvz., infekcija arba trauma. Išorinio ausies kanalo osteonekrozės galimybę reikėtų turėti omenyje gydant tuos bisfosfonatų vartojančius pacientus, kuriems pasireiškia su ausimi susijusių simptomų, įskaitant simptomus, kuriuos sukelia lėtinės ausų infekcijos.

Papildomai buvo pranešta apie pavienius kitos vietos osteonekrozės atvejus, įskaitant klubą ir šlaunikaulį, kurie dažniausi buvo suaugusiems vežiu sergantiems pacientams, gydomiems Zoledronic Acid Hospira

Kaulų ir raumenų skausmas

Vaistui patekus į rinką, zoledrono rūgštis vartojusiems pacientams pastebėtas sunkus ir kartais funkcijas ribojantis kaulų, sąnarių ir/arba raumenų skausmas. Tačiau, tokie pranešimai buvo reti. Pradėjus gydymą, simptomai gali pasireikšti per vieną dieną arba kelis mėnesius. Daugeliui pacientų simptomai palengvėja, nutraukus gydymą. Simptomų atsinaujinimą gali iššaukti pakartotinis zoledrono rūgštimi arba kito bisfosfonato vartojimas.

Atipiniai šlaunikaulio lūžiai

Gydant bisfosfonatais buvo pastebėti atipiniai šlaunikaulio pogūbriniai ar diafizės lūžiai, visų pirma ilgai nuo osteoporozės gydytiems pacientams. Šie skersiniai ar trumpi įstrižiniai lūžiai gali pasireikšti bet kurioje šlaunikaulio vietoje – nuo pat mažojo gūbrio iki pat virškrumplinės keteros. Šie lūžiai įvyksta po mažos traumos arba ne dėl jos, o kai kurie pacientai kelias savaites ar mėnesius iki pilno šlaunikaulio lūžio jaučia šlaunies ar kirkšnies skausmą, dažnai susijusį su stresinių lūžių radiologiniais požymiais. Lūžiai dažnai būna abipusiai, todėl reikia iširti bisfosfonatais gydomų pacientų, kuriems yra lūžęs šlaunikaulio kūnas, priešingos pusės šlaunikaulį. Be to, buvo pastebėtas blogas tokių lūžių gijimas. Reikia apsvarstyti, ar pacientams, kuriems įtariamas atipinis šlaunikaulio lūžis, gydymo bisfosfonatais nevertėtų nutraukti, kol jam individualiai bus įvertintas naudos ir rizikos santykis.

Pacientams reikia patarti, kad bisfosfonatų vartojimo metu praneštų apie bet kokį šlaunies, klubo ar kirkšnies skausmą, o visus pacientus, kuriems pasireiškia tokie simptomai, reikia iširti, ar jie nepatyrė nepilno šlaunikaulio lūžio.

Hipokalcemija

Gauta pranešimų apie zoledrono rūgšties vartojusiems pacientams pasireiškusių hipokalcemijos atvejus. Pasireiškus sunkiai hipokalcemijai pastebėta antrinių širdies aritmijų ir nepageidaujamų nervų sistemos sutrikimų (įskaitant traukulius, hipesteziją ir tetanijos atvejus). Gauta pranešimų apie pasireiškusių sunkios hipokalcemijos, dėl kurios pacientus reikėjo hospitalizuoti, atvejus. Kai kuriais atvejais hipokalcemija gali lemti pavojų gyvybei (žr. 4.8 skyrių). Zoledrono rūgšties skiriant kartu su hipokalcemiją sukeliančiais vaistiniais preparatais, rekomenduojama laikytis atsargumo priemonių, kadangi gali pasireikšti sinergistinis poveikis ir dėl to atsirasti sunki hipokalcemija (žr. 4.5 skyrių). Prieš pradėdant skirti zoledrono rūgšties, reikia nustatyti kalcio koncentraciją serume ir būtina koreguoti hipokalcemiją. Pacientams reikia adekvačiai papildyti kalcio ir vitamino D kiekį organizme.

Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato dozavimo vienetu yra mažiau kaip 360 mg natrio, tai atitinka 18% didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos (RPN) suaugusiesiems, kuri yra 2 g natrio.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Klinikinių tyrimų metu nepasireiškė sąveikos požymių, kai zoledrono rūgšties buvo vartojama kartu su įprastiniais priešvėžiniais vaistais, diuretikais, antibiotikais ir analgetikais. Zoledrono rūgštis reikšmingai nesijungia su plazmos baltymais ir neslopina žmogaus P450 fermentų *in vitro* (žr. 5.2 skyrių), tačiau formalių klinikinių sąveikos tyrimų neatlikta.

Rekomenduojama laikytis atsargumo priemonių, kai bisfosfonatų vartojama kartu su aminoglikozidais, kalcitoninu ar kilpiniais diuretikais, nes šių vaistų poveikis gali sumuotis, todėl gali būti ilgiau negu reikia mažesnė kalcio koncentracija serume (žr. 4.4 skyrių).

Atsargumo priemonių būtina laikytis, kai zoledrono rūgšties vartojama su galinčiais nefrotoksiškai veikti vaistiniais preparatais. Vartojant vaistą, taip pat reikia atkreipti dėmesį į galinčią pasireikšti hipomagnezemiją.

Mielomine liga sergantiems pacientams inkstų veiklos sutrikimo rizika gali padidėti, kai zoledrono rūgšties vartojama kartu su talidomidu.

Zoledronic Acid Hospira rekomenduojama atsargiai skirti kartu su antiangiogeniniais vaistiniais preparatais, kadangi šių vaistinių preparatų kartu vartojusiems pacientams pastebėta dažniau pasireiškusių ŽON atvejų.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Reikiamų duomenų apie zoledrono rūgšties vartojimą nėštumo metu nėra. Gyvūnų reprodukcijos tyrimai su zoledrono rūgštimi parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas. Zoledrono rūgšties nėštumo metu vartoti negalima. Vaisingoms moterims reikia nurodyti, kad jos vengtų pastojimo.

Žindymas

Nežinoma, ar zoledrono rūgšties patenka į moters pieną. Zoledrono rūgšties negalima vartoti žindyvėms (žr. 4.3 skyrių).

Vaisingumas

Tyrimo su žiurkėmis metu buvo tiriamas galimas nepageidaujamas zoledrono rūgšties poveikis gyvūnų ir jų F1 kartos palikuonių vaisingumui. Tyrimo metu pasireiškė sustiprėjęs veikliosios medžiagos farmakologinis poveikis, kuris, manoma, buvo susijęs su skeleto kalcio metabolizmo slopinimu, todėl atsirado atsivedimo laikotarpio hipokalcemija (bisfosfonatų grupei būdingas poveikis), distocija bei reikėjo anksčiau laiko nutraukti tyrimą. Taigi, šie rezultatai neleido nustatyti tikslaus zoledrono rūgšties poveikio žmonių vaisingumui.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Pasireiškiančios nepageidaujamos reakcijos, pavyzdžiui, galvos svaigimas ir mieguistumas, gali įtakoti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus, todėl vartojant zoledrono rūgšties vairuoti ir valdyti mechanizmus reikia atsargiai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažnai pranešta apie per tris dienas po zoledrono rūgšties vartojimo pasireiškusių ūminės fazės reakciją, kurios simptomais gali būti kaulų skausmas, karščiavimas, nuovargis, sąnarių skausmas, raumenų skausmas, sustingimas ir artritas lydymas sąnarių patinimo; šie simptomai per keletą dienų paprastai praeina (žr. toliau kai kurių nepageidaujamų reakcijų apibūdinimą).

Toliau išvardytos nustatytos svarbios su zoledrono rūgšties vartojimu registruotoms indikacijoms susijusios reakcijos:

Inkstų funkcijos sutrikimas, žandikaulio osteonekrozė, ūminės fazės reakcija, hipokalcemija, prieširdžių virpėjimas, anafilaksija, intersticinė plaučių liga. Šių nustatytų svarbių reakcijų dažnis nurodytas 1 lentelėje.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

2-ojoje lentelėje nurodytos nepageidaujamos reakcijos nustatytos klinikinių tyrimų metu ir po vaisto pateikimo į rinką dažniausiai po ilgalaikio 4 mg zoledrono rūgšties vartojimo.

2 lentelė

Nepageidaujamų reakcijų atvejai suskirstyti pagal dažnį, dažniausi nurodomi pirmiau. Naudojami tokie dažnio apibūdinimai: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $<1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $<1/100$), retas (nuo $\geq 1/10000$ iki $<1/1000$), labai retas ($< 1/10000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>		
	Dažnas:	Anemija
	Nedažnas:	Trombocitopenija, leukopenija
	Retas:	Pancitopenija
<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>		
	Nedažnas:	Padidėjusio jautrumo reakcijos
	Retas:	Angioneurozinė edema

<i>Psichikos sutrikimai</i>		
	Nedažnas:	Nerimas, sutrikęs miegas
	Retas:	Sumišimas
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>		
	Dažnas:	Galvos skausmas
	Nedažnas:	Svaigulys, parestezija, disgeuzija, hipestezija, hiperestezija, tremoras, mieguistumas
	Labai retas:	Traukuliai, hipestezija ir tetanija (antriniai reiškiniai dėl hipokalcemijos)
<i>Akių sutrikimai</i>		
	Dažnas:	Konjunktyvitas
	Nedažnas:	Neryškus matymas, skleritas ir akiduobės uždegimas
	Retas:	Uveitas
	Labai retas:	Episkleritas
<i>Širdies sutrikimai</i>		
	Nedažnas:	Hipertenzija, hipotenzija, prieširdžių virpėjimas, dėl hipotenzijos pasireiškiantys sinkopė arba kolapsas
	Retas:	Bradikardija, širdies aritmijos (antriniai reiškiniai dėl hipokalcemijos)
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>		
	Nedažnas:	Dusulys, kosulys, bronchų konstrikcija
	Retas:	Intersticinė plaučių liga
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>		
	Dažnas:	Pykinimas, vėmimas, sumažėjęs apetitas
	Nedažnas:	Viduriavimas, vidurių užkietėjimas, pilvo skausmas, dispepsija, stomatitas, burnos džiūvimas
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>		
	Nedažnas:	Niežulys, išbėrimas (įskaitant eriteminį ir makulinį), padidėjęs prakaitavimas
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>		
	Dažnas:	Kaulų skausmas, mialgija, artralgija, išplitęs skausmas
	Nedažnas:	Raumenų spazmai, žandikaulio osteonekrozė
	Labai retas:	Išorinio ausies kanalo osteonekrozė (bisfosfonatų grupės vaistams būdinga nepageidaujama reakcija) ir kitų anatominių vietų, įskaitant šlaunikaulio ir klubo, osteonekrozė
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>		
	Dažnas:	Inkstų veiklos sutrikimas
	Nedažnas:	Ūminis inkstų nepakankamumas, hematurija, proteinurija
	Retas:	Įgytas Fankoni sindromas

<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>		
	Dažnas:	Karščiavimas, į gripą panašus sindromas (įskaitant nuovargį, stingulį, negalavimą ir karščio pylimą)
	Nedažnas:	Astenija, periferinė edema, injekcijos vietos reakcija (įskaitant skausmą, dirginimą, patinimą, sukietėjimą), krūtinės skausmas, kūno svorio didėjimas, anafilaksinė reakcija ar šokas, dilgėlinė
	Retas:	Artritas ir sąnarių patinimas kaip ūminės fazės reakcijos simptomas
<i>Tyrimai</i>		
	Labai dažnas:	Hipofosfatemija
	Dažnas:	Padidėjusi kreatinino ir šlapalo koncentracija kraujyje, hipokalcemija
	Nedažnas:	Hipomagnezemija, hipokalemija
	Retas:	Hiperkalemija, hipernatremija

Kai kurių nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Inkstų funkcijos sutrikimas

Gauta pranešimų apie zoledrono rūgšties vartojimo metu sutrikusią inkstų funkciją. Zoledrono rūgšties registracijai naudotų klinikinių tyrimų (vaisto skiriant skeleto pažeidimų profilaktikai pacientams, kuriems buvo išsienėjęs, išplitęs į kaulus piktybinis procesas) saugumo duomenų apibendrintos analizės metu nustatyta, kad įtariamo su zoledrono rūgšties vartojimu susijusio inkstų funkcijos sutrikimo (kaip nepageidaujamos reakcijos) pasireiškimo dažnis buvo toks: sergantiesiems mielomine liga (3,2%), prostatos vėžiu (3,1%), krūties vėžiu (4,3%), plaučių ir kitais solidiniais navikais (3,2%). Veiksniai, galintys didinti inkstų funkcijos pablogėjimo riziką, yra dehidracija, esantis inkstų pažeidimas, kartotiniai zoledrono rūgšties ir kitų bisfosfonatų ciklai, taip pat kitų nefrotoksinių vaistinių preparatų vartojimas ir trumpesnė nei šiuo metu rekomenduojama infuzijos trukmė. Gauta pranešimų apie po pradinės ar vienkartinės 4 mg zoledrono rūgšties dozės pacientams pasireiškusių inkstų funkcijos pablogėjimo, progresavimo iki inkstų nepakankamumo ir dializės atvejus (žr. 4.4 skyrių).

Žandikaulio osteonekrozė

Kaulų rezorbciją slopinančių vaistinių preparatų, tokių kaip Zoledronic Acid Hospira, vartojusiems pacientams, dažniausiai vėžiu sergantiems, registruoti žandikaulio osteonekrozės atvejai (žr. 4.4 skyrių). Daugeliui šių pacientų buvo skirta chemoterapija ir kortikosteroidai ir pasireiškė vietinės infekcijos, įskaitant osteomielitą. Dažniausiai tai pasireiškė vėžiu sergantiems pacientams po danties ištraukimo ar kitų odontologinių operacijų.

Prieširdžių virpėjimas

Vieno 3 metų trukmės, randomizuoto, dvigubai aklo, kontroliuojamo tyrimo, kuriuo buvo vertinamas kartą per metus vartojamos 5 mg zoledrono rūgšties, palyginti su placebo, veiksmingumas ir saugumas gydant pomenopauzine osteoporozę sergančias moteris, duomenimis bendras prieširdžių virpėjimo pasireiškimo dažnis pacientėms, vartojusioms 5 mg zoledrono rūgšties arba placebo, buvo atitinkamai 2,5% (pasireiškė 96 iš 3 862 pacienčių) ir 1,9% (pasireiškė 75 iš 3 852 pacienčių). Sunkių prieširdžių virpėjimo nepageidaujamų reiškinių dažnis pacientėms, vartojusioms 5 mg zoledrono rūgšties arba placebo, buvo atitinkamai 1,3% (pasireiškė 51 iš 3 862 pacienčių) ir 0,6% (pasireiškė 22 iš 3 852 pacienčių). Šio tyrimo metu nustatytas skirtumas nebuvo stebėtas kitų zoledrono rūgšties tyrimų metu, įskaitant tuos, kurių metu onkologinėmis ligomis sergantiems pacientams kas 3–4 savaitės buvo atliekamos 4 mg zoledrono rūgšties infuzijos. Prieširdžių virpėjimo pasireiškimo dažnio padidėjimo šio vieno klinikinio tyrimo metu mechanizmas nežinomas.

Ūminės fazės reakcija

Šiai nepageidaujamai reakcijai būdinga daugybė simptomų, įskaitant karščiavimą, raumenų skausmą, galvos skausmą, galūnių skausmą, pykinimą, vėmimą, viduriavimą, sąnarių skausmą ir artritą lydimą sąnarių patinimo. Reakcija prasideda per tris ar mažiau dienų po zoledrono rūgšties infuzijos; ši reakcija taip pat apibūdinama tokiais terminais kaip „į gripo panašūs“ ar „po dozės vartojimo pasireiškę“ simptomai.

Atipiniai šlaunikaulio lūžiai

Nustatytos nepageidaujamos reakcijos vaistinių preparatų vartojant po jo registracijos (reti): atipiniai šlaunikaulio pogūbriniai ir diafizės lūžiai (nepageidaujama reakcija į bisfosfonatų klasės vaistinius preparatus).

Su hipokalcemija susijusios nepageidaujamos reakcijos

Skiriant zoledrono rūgšties vadovaujantis registruotomis indikacijomis, hipokalcemijos pasireiškimas yra svarbus rizikos veiksnys. Remiantis tiek klinikinių tyrimų metu, tiek vaistiniam preparatui patekus į rinką pasireiškusių atvejų apžvalga, yra pakankamai ryši patvirtinančių duomenų tarp zoledrono rūgšties vartojimo, hipokalcemijos pasireiškimo atvejų ir antrinio širdies aritmijų išsivystymo. Be to, yra duomenų, patvirtinančių ryšį tarp hipokalcemijos ir kartu pasireiškusių antrinių nervų sistemos sutrikimų, įskaitant traukulius, hipesteziją ir tetanijos atvejus (žr. 4.4 skyrių).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Ūminio apsinuodijimo zoledrono rūgštimi klinikinės patirties yra nedaug. Pranešta apie klaidingai skirtas iki 48 mg zoledrono rūgšties dozes. Pacientus, kurie vartoja didesnes negu rekomenduojama dozes (žr. 4.2 skyrių), būtina atidžiai stebėti, kadangi buvo inkstų funkcijos sutrikimo (įskaitant inkstų nepakankamumą) ir serumo elektrolitų (įskaitant kalcį, fosforą ir magnį) kiekio pokyčio atvejų. Pasireiškus hipokalcemijai, atsižvelgiant į kliniką, reikia infuzuoti kalcio gliukonato.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kaulų ligoms gydyti vartojami vaistiniai preparatai, bisfosfonatai, ATC kodas – M05BA08

Zoledrono rūgštis priklauso bisfosfonatų klasei ir pirmiausiai veikia kaulus. Ji yra osteoklastinės kaulų rezorbcijos inhibitorius.

Selektyvus bisfosfonatų poveikis kaulams pagrįstas dideliu jų afinitetu mineralizuotiems kaulams, tačiau tikslus molekulinis veikimo mechanizmas, dėl kurio slopinamas osteoklastų aktyvumas, dar nežinomas. Ilgalaikiai gyvūnų tyrimai rodo, kad zoledrono rūgštis slopina kaulų rezorbciją, neigiamai neveikdama jų formavimosi, mineralizacijos bei mechaninių savybių.

Zoledrono rūgštis yra ne tik stiprus kaulų rezorbcijos inhibitorius, bet ir turi antinavikinių savybių, kurios gali sąlygoti jos bendrąjį efektyvumą gydant metastazinę kaulų ligą. Ikiklinikinių tyrimų metu nustatytos šios savybės:

- *In vivo*: osteoklastinės kaulų rezorbcijos slopinimas, pažeidžiantis kaulų čiulpų mikroaplinką, kuri tampa mažiau palanki naviko ląstelėms augti, taip pat antiangiogeninis ir skausmą malšinantis aktyvumas.
- *In vitro*: osteoblastų proliferacijos slopinimas, tiesioginis citostatinis ir proapoptozinis poveikis naviko ląstelėms, sinergetinis citostatinis poveikis su kitais priešvėžiniais vaistiniais preparatais, antiadhezinis/ antiinvazinis aktyvumas.

Klinikinių tyrimų rezultatai skiriant vaisto skeleto pažeidimų profilaktikai pacientams, kuriems yra isisenėjęs, į kaulus išplitęs piktybinis procesas

Pirmojo randomizuoto, dvigubai aklo, placebo kontroliuojamo klinikinio tyrimo metu buvo lygintas 4 mg zoledrono rūgšties ir placebo poveikis saugant nuo skeleto pažeidimų (SP) prostatos vėžiu sergančius pacientus. 4 mg zoledrono rūgšties reikšmingai sumažino pacientų, kuriems buvo bent vienas skeleto pažeidimas (SP), dalį, daugiau negu 5 mėnesiais pailgino vidurinį laiką iki pirmojo SP ir sumažino skeleto pažeidimo atvejų, tenkančių vienam pacientui per metus, kiekį, t. y. sergamumą skeleto pažeidimu. Dauginių reiškinų analizės duomenimis, 4 mg zoledrono rūgšties vartojusiems pacientams, palyginti su pacientais, kurie vartojo placebo, santykinė SP atsiradimo rizika sumažėjo 36%. Be to, 4 mg zoledrono rūgšties vartojusiems pacientams skausmo progresavimas buvo mažesnis, negu pacientams, kurie vartojo placebo. Šis skirtumas buvo reikšmingas 3-įjį, 9-ąjį, 21-ąjį ir 24-ąjį mėnesį. Keliems 4 mg zoledrono rūgšties vartojusiems pacientams įvyko patologiniai lūžiai. Gydomo efektyvumas buvo ne toks ryškus pacientams, kuriems buvo blastų sukeltų pažeidimų. Efektyvumo rezultatai pateikti 3 lentelėje.

Antrojo tyrimo, kuriame dalyvavo pacientai, sergantys solidiniais augliais, išskyrus krūties ar prostatos vėžį, duomenimis, 4 mg zoledrono rūgšties reikšmingai sumažino pacientų, kuriems nustatyta SP dalį, daugiau negu 2 mėnesiais pailgino vidurinį laiką iki pirmojo SP ir sumažino sergamumą skeleto pažeidimu. Dauginių reiškinų analizės duomenimis, 4 mg zoledrono rūgšties vartojusiems pacientams, palyginti su pacientais, kurie vartojo placebo, SP atsiradimo rizika sumažėjo 30,7%. Efektyvumo rezultatai pateikti 4 lentelėje.

3 lentelė. Efektyvumo rezultatai (pacientų, sergančių prostatos vėžiu ir gydomų hormonais)						
	Bet koks SP (+NSH)		Lūžiai*		Spindulinis kaulų gydymas	
	Zoledrono rūgštis 4 mg	Placebas	Zoledrono rūgštis 4 mg	Placebas	Zoledrono rūgštis 4 mg	Placebas
N	214	208	214	208	214	208
Pacientų, kuriems nustatyta SP, dalis (%)	38	49	17	25	26	33
p reikšmė	0,028		0,052		0,119	
Vidurinis laikas iki SP (dienos)	488	321	NP	NP	NP	640
p reikšmė	0,009		0,020		0,055	
Sergamumas skeleto pažeidimu	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
p reikšmė	0,005		0,023		0,060	
Dauginių reiškinų rizikos sumažėjimas** (%)	36	-	NA	NA	NA	NA
p reikšmė	0,002		NA		NA	

* Apima slankstelių ir ne slankstelių lūžius.

** Visi skeleto reiškiniai, bendras skaičius bei laikas iki kiekvieno reiškinio per klinikinius tyrimus.

NP Netirta

NA Nenurodyta.

4 lentelė. Efektyvumo rezultatai (solidiniai augliai, išskyrus krūties ar prostatos vėžį)						
	<u>Bet koks SP (+NSH)</u>		<u>Lūžiai*</u>		<u>Spindulinis kaulų gydymas</u>	
	Zoledrono rūgštis 4 mg	Placebas	Zoledrono rūgštis 4 mg	Placebas	Zoledrono rūgštis 4 mg	Placebas
N	257	250	257	250	257	250
Pacientų, kuriems nustatyta SP, dalis (%)	39	48	16	22	29	34
p reikšmė	0,039		0,064		0,173	
Vidurinis laikas iki SP (dienos)	236	155	NP	NP	424	307
p reikšmė	0,009		0,020		0,079	
Sergamumas skeleto pažeidimu	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
p reikšmė	0,012		0,066		0,099	
Dauginių reiškinų rizikos sumažėjimas ** (%)	30,7	-	NA	NA	NA	NA
p reikšmė	0,003		NA		NA	

* Apima slankstelių ir ne slankstelių lūžius.

** Visi skeleto reiškiniai, bendras skaičius bei laikas iki kiekvieno reiškinio per klinikinius tyrimus.

NP Netirta

NA Nenurodyta.

Trečiojo III fazės randomizuoto, dvigubai aklų tyrimo, kuriame dalyvavo mielomine liga ar krūties vėžiu sergantys ligoniai, kuriems yra bent vienas kaulų pažeidimas, metu buvo lygintas 4 mg zoledrono rūgšties ir 90 mg pamidronato, vartojamo kas 3–4 savaites, poveikis. Rezultatai rodo, kad 4 mg zoledrono rūgšties efektyvumas saugant nuo SP yra panašus į 90 mg pamidronato. Dauginių reiškinų analizė atskleidė reikšmingą 16% rizikos sumažėjimą pacientams, vartojusiems 4 mg zoledrono rūgšties, palyginti su pacientais, kurie vartojo pamidronato. Efektyvumo rezultatai pateikti 5lentelėje.

5 lentelė. Efektyvumo rezultatai (krūties vėžiu ar mielomine liga sergantiems pacientams)						
	<u>Bet koks SP (+NSH)</u>		<u>Lūžiai*</u>		<u>Spindulinis kaulų gydymas</u>	
	Zoledrono rūgštis 4 mg	Pam 90 mg	Zoledrono rūgštis 4 mg	Pam 90 mg	Zoledrono rūgštis 4 mg	Pam 90 mg
N	561	555	561	555	561	555
Pacientų, kuriems nustatyta SP, dalis (%)	48	52	37	39	19	24
p reikšmė	0,198		0,653		0,037	
Vidurinis laikas iki SP (dienos)	376	356	NP	714	NP	NP
p reikšmė	0,151		0,672		0,026	
Sergamumas skeleto pažeidimu	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
p reikšmė	0,084		0,614		0,015	

Dauginių reiškinų rizikos sumažėjimas ** (%)	16	-	NA	NA	NA	NA
p reikšmė	0,030		NA		NA	

* Apima slankstelių ir ne slankstelių lūžius.

** Visi skeleto reiškiniai, bendras skaičius bei laikas iki kiekvieno reiškinio per klinikinius tyrimus.

NP Netirta

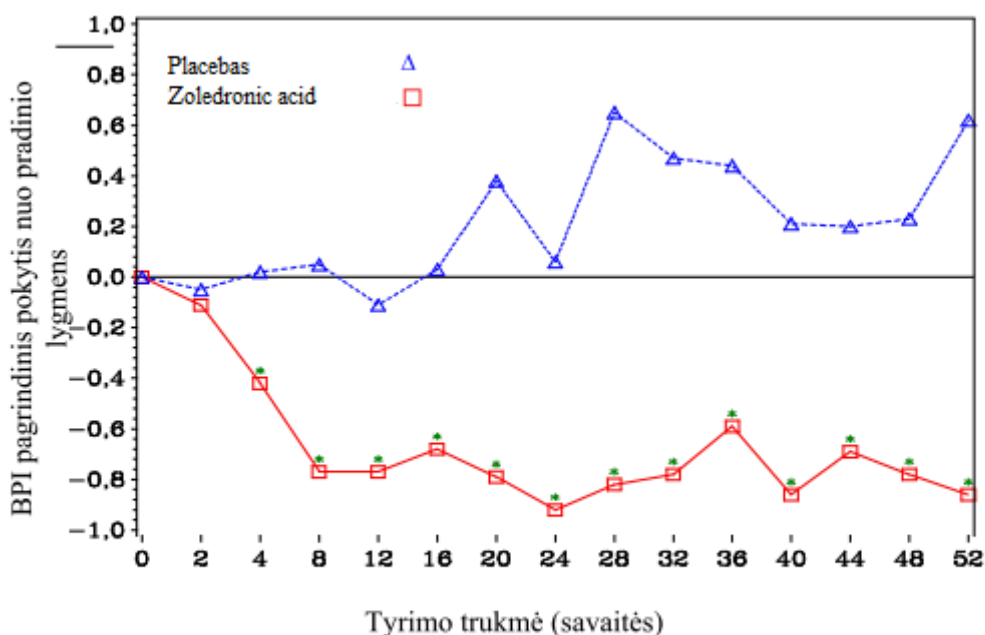
NA Nenurodyta.

Norint įvertinti 4 mg zoledrono rūgšties poveikį skeleto pažeidimo (SP) dažnio santykį, apskaičiuotą dalijant visą SP reiškinų (išskyrus hiperkalcemiją ir anksčiau buvusį lūžimą) skaičių iš viso rizikos laikotarpio, 4 mg zoledrono rūgštis buvo taip pat tiriama randomizuoto, dvigubai aklo, placebo kontroliuojamo tyrimo metu, kuriame dalyvavo 228 pacientai, kuriems nustatytos kaulų metastazės, sergant krūties vėžiu. Pacientai vartojo 4 mg zoledrono rūgšties arba placebo kas 4 savaites vienerius metus. Zoledrono rūgšties ir placebo vartojusių pacientų pasiskirstymas grupėse buvo vienodas.

SP dažnis (reiškiniai/asmuo per metus), vartojant zoledrono rūgšties buvo 0,628 ir placebo – 1,096. Pacientų, gydytų zoledrono rūgštimi, grupėje, kuriems pasireiškė bent vienas SP (išskyrus hiperkalcemiją) santykis buvo 29,8% palyginti su 49,6% placebo grupėje ($p=0,003$). Vidutinis pirmo SP pasireiškimo laikas nebuvo pasiektas zoledrono rūgštimi gydytų pacientų grupėje tyrimo pabaigoje ir buvo ženkliai pailgėjęs palyginti su placebo ($p=0,007$). 4 mg zoledrono rūgšties dauginių reiškinų analizėje (rizikos santykis=0,59, $p=0,019$) sumažino SP riziką 41% palyginti su placebo.

Pacientų, gydytų zoledrono rūgštimi, grupėje, skausmo skalės statistiškai ženklus pagerėjimas (naudojant Trumpą Skausmo Aprašą, BPI) buvo stebimas tyrimo 4 savaitę ir kiekvieną sekantį laiko tašką, kai lyginama su placebo (1 paveikslas). Gydant zoledrono rūgštimi skausmo rodiklis buvo pastoviai žemiau pradinio lygmens ir skausmo mažėjimas buvo lydimas sumažėjimo nukrypimo nuskausminimo skalėje.

1 paveikslas. Pagrindiniai pokyčiai nuo pradinio lygmens BPI skalėje. Statistiškai reikšmingi skirtumai pažymėti (* $p<0,05$) lyginant gydymo metodus (4 mg zoledrono rūgštis palyginti su placebo)



Pagrindinis šio klinikinio tyrimo stebėjimo tikslas buvo įvertinti kumuliacinį žandikaulio osteonekrozės (ŽON) dažnį po 3 metų vėžiu sergantiems pacientams, kuriems yra kaulų metastazės ir vartojantiems zoledrono rūgštį. Osteoklastų slopinimo terapija, kita vėžio terapija ir dantų priežiūra buvo atliktos remiantis klinikiniais nurodymais, kad tiksliausiai atspindėtų mokliškai paremtą ir visuomenės taikomą priežiūrą. Pradinė dantų patikra buvo rekomenduojama, bet ne privaloma.

Iš 3491 vertinamųjų pacientų, 87 pacientams buvo patvirtinta ŽON diagnozė. Bendras apskaičiuotas patvirtintų ŽON atvejų skaičius per 3 metus buvo 2,8 % (95 % PI: 2,3-3,5 %). Pirmaisiais metais nustatyta 0,8 %, o antraisiais metais - 2,0 %. Per trijų metų laikotarpį patvirtinti ŽON atvejai dažniausiai nustatyti pacientams, sergantiems mieloma (4,3 %), o rečiausiai – sergantiems krūties vėžiu (2,4 %). Patvirtinti ŽON atvejai statistiškai reikšmingai dažnesni pacientams, sergantiems išsėtine mieloma ($p = 0,03$), nei visais kitais vėžiniais susirgimais kartu.

NSH gydymo klinikinių tyrimų rezultatai

Klinikiniai navikų sukeltos hiperkalcemijos (NSH) tyrimų duomenys rodo, kad zoledrono rūgšties sukeltiems pokyčiams yra būdingas kalcio koncentracijos serume ir kalcio išsiskyrimo su šlapimu sumažėjimas. I fazės dozės paieškos tyrimų pacientams, kuriems buvo lengva ar vidutinio sunkumo naviko sukelta hiperkalcemija (NSH), metu nustatyta, kad efektyvi dozė yra maždaug 1,2–2,5 mg.

4 mg zoledrono rūgšties ir 90 mg pamidronato poveikiui palyginti iki planinės analizės metu buvo naudojami jungtiniai dviejų pagrindinių, daugiacentrių tyrimų (pacientų, kuriems buvo NSH) duomenys. Nustatyta, kad, vartojant 8 mg zoledrono rūgšties, koreguotos kalcio koncentracijos sunormalėjimo rodmenys serume buvo geresni 4-ąją dieną, o vartojant 4 mg ir 8 mg zoledrono rūgšties, 7-ąją dieną. Stebėtas toks atsako dažnis:

6 lentelė. Pacientų, kuriems buvo visiškai atsakas, dalis pagal dienas jungtinių NSH tyrimų			
	4-oji diena	7-oji diena	10-oji diena
Zoledrono rūgštis 4 mg (N=86)	45,3% ($p=0,104$)	82,6% ($p=0,005$)*	88,4% ($p=0,002$)*
Zoledrono rūgštis 8 mg (N=90)	55,6% ($p=0,021$)*	83,3% ($p=0,010$)*	86,7% ($p=0,015$)*
Pamidronato 90 mg (N=99)	33,3%	63,6%	69,7%

*p reikšmė lyginant su pamidronatu

Vidurinis (medianinis) laikas iki normokalcemijos buvo 4 dienos, iki recidyvo (vėl padidėjusios kalcio koncentracijos, koreguotos pagal albuminą, serume $\geq 2,9$ mmol/l) – nuo 30 dienų iki 40 dienų zoledrono rūgštimi gydytiems pacientams lyginant su 17 dienų 90 mg pamidronato gydytiems pacientams (p reikšmės: 0,001–4 mg ir 0,007–8 mg zoledrono rūgšties). Skirtumas tarp dviejų zoledrono rūgšties dozių buvo statistiškai nereikšmingas.

Klinikinių tyrimų metu 69 pacientai, kuriems buvo recidyvas ar kuriems negauta atsako skiriant pradinį gydymą (4 mg ir 8 mg zoledrono rūgštimi ar pamidronato 90 mg), buvo dar kartą gydyti 8 mg zoledrono rūgštimi. Apie 52% pacientų gautas atsakas. Jie kartotinai gydyti tik 8 mg doze, todėl nėra duomenų, leidžiančių palyginti su 4 mg zoledrono rūgšties doze.

Klinikinių tyrimų metu nustatytas visų grupių pacientų (4 mg ir 8 mg zoledrono rūgšties bei 90 mg pamidronato), kuriems buvo naviko sukelta hiperkalcemija (NSH), saugumo pobūdis pagal tipą ir sunkumą buvo panašus.

Vaikų populiacija

Sunkios nebaigtinės osteogenezės (osteogenesis imperfecta) gydymo 1-17 metų vaikams klinikinių tyrimų rezultatai

Į veną vartojamos zoledrono rūgšties poveikis gydant sunkia I, III ir IV tipo nebaigtine osteogeneze

(*osteogenesis imperfecta*) sergančius 1–17 metų vaikus buvo palygintas su intraveninio pamidronato poveikiu vieno tarptautinio, daugiacentrio, randomizuoto, atviro klinikinio tyrimo metu; šiame klinikiniam tyrime kiekvienoje gydymo grupėje dalyvavo, atitinkamai, 74 ir 76 pacientai. Gydymo tiriamuoju vaistiniu preparatu laikotarpis buvo 12 mėnesių; prieš tai buvo 4–9 savaičių trukmės atrankos laikotarpis, kurio metu mažiausiai 2 savaites buvo skiriama vitamino D ir elementinio kalcio papildų. Šios klinikinės programos metu pacientams nuo 1 iki < 3 metų amžiaus buvo skiriama 0,025 mg/kg kūno svorio zoledrono rūgšties (iki didžiausios vienkartinės 0,35 mg dozės) kas 3 mėnesius, o pacientams nuo 3 iki 17 metų amžiaus buvo skiriama 0,05 mg/kg kūno svorio zoledrono rūgšties (iki didžiausios vienkartinės 0,83 mg dozės) kas 3 mėnesius. Taip pat atliktas tęstinis tyrimas, siekiant iširti kartą per metus arba du kartus per metus vartojamos zoledrono rūgšties ilgalaikį bendrąjį saugumo pobūdį ir saugumo pobūdį atsižvelgiant į inkstų sutrikimus; pastarojo tyrimo metu vaikams, kuriems dalyvaujant pagrindiniame tyrime buvo baigtas vienerių metų trukmės gydymas arba zoledrono rūgštimi arba pamidronatu, dar 12 mėnesių buvo tęsiamas gydymas zoledrono rūgštimi.

Pirminė klinikinio tyrimo vertinamoji baigtis buvo juosmeninės stuburo dalies kaulų mineralinio tankio (KMT) procentinis pokytis po 12 gydymo mėnesių lyginant su pradiniu. Apskaičiuotas abiejų vaistinių preparatų gydomas poveikis KMT buvo panašus, tačiau klinikinio tyrimo projektas nebuvo pakankamas, kad rezultatai įrodytų ne prastesnį zoledrono rūgšties poveikį. Ypačingai nebuvo gauta aiškių įrodymų apie vaistinio preparato veiksmingumą vertinant kaulų lūžių dažnį ir skausmą. Nepageidaujamų reiškinių, susijusių su apatinių galūnių ilgųjų kaulų lūžiais, buvo pranešta maždaug 24% (šlaunikaulio lūžių atveju) ir 14% (blauzdikaulio lūžių atveju) zoledrono rūgštimi gydytų pacientų, lyginant su atitinkamai 12% ir 5% pamidronatu gydytų pacientų, sergančių sunkia nebaigtine osteogeneze (*osteogenesis imperfecta*), nepriklausomai nuo ligos tipo ir lūžių priežasties, tačiau bendrasis lūžių dažnis zoledrono rūgštimi ir pamidronatu gydytiems pacientams buvo panašus, t.y. pasireiškė atitinkamai 43% (32 iš 74) ir 41% (31 iš 76). Kaulų lūžių rizikos vertinimą apsunkina tai, kad lūžiai dažnai pasireiškia sunkia nebaigtine osteogeneze (*osteogenesis imperfecta*) sergantiems pacientams, kaip jų ligos eigos komplikacija.

Šios populiacijos pacientams pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų tipas buvo panašus į anksčiau nustatytas nepageidaujamas reakcijas suaugusiems, sergantiems pažengusiomis piktybinėmis ir į kaulus išplitusiomis ligomis (žr. 4.8 skyrių). 7 lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos, suskirstytos pagal dažnį, naudojant įprastinę dažnių klasifikaciją: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $<1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $<1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $<1/1\ 000$), labai retas ($<1/10\ 000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

7 lentelė. Sunkia nebaigtine osteogeneze (<i>osteogenesis imperfecta</i>) sergantiems vaikams pasireiškusių nepageidaujamos reakcijos ¹	
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	
Dažnas:	Galvos skausmas
<i>Širdies sutrikimai</i>	
Dažnas:	Tachikardija
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>	
Dažnas:	Nazofaringitas
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	
Labai dažnas:	Vėmimas, šleikštulys
Dažnas:	Pilvo skausmas
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>	
Dažnas:	Skausmas galūnėse, artralgija, skeleto raumenų skausmas
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	
Labai dažnas:	Karščiavimas, nuovargis
Dažnas:	Ūmios fazės [alerginės] reakcijos, skausmas
<i>Tyrimai</i>	
Labai dažnas:	Hipokalcemija
Dažnas:	Hipofosfatemija

¹ Nepageidaujami reiškiniai, kurių pasireiškimo dažnis buvo mažesnis kaip 5%, buvo įvertinti mediciniškai, ir buvo nustatyta, kad šie atvejai atitinka gerai žinomą zoledrono rūgšties saugumo pobūdį (žr. 4.8 skyrių).

Atrodytų, kad sunkia nebaigtine osteogeneze (*osteogenesis imperfecta*) sergantiems vaikams zoledrono rūgšties vartojimas gali būti susijęs su didesne ūmios fazės reakcijų, hipokalcemijos ir nepaaiškinamos tachikardijos pasireiškimo rizika (lyginant su pamidronato poveikiu), tačiau šis skirtumas mažėjovaistinių preparatų infuzuojant pakartotinai.

Europos vaistų agentūra nereikalauja įsipareigoti pateikti rezultatų tyrimų, atliktų su referentiniu vaistiniu preparatu, kuriame yra zoledrono rūgšties, visuose vaikų pogrupiuose, gydant naviko sukeltą hiperkalcemiją ir apsaugant nuo skeleto pažeidimų pacientus, kuriems yra pažengęs, išplitęs į kaulus piktybinis procesas (žr. 4.2 skyriuje informaciją apie vartojimą vaikams).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Po vienkartinės ir kartotinių 5 minučių bei 15 minučių 2 mg, 4 mg, 8 mg ir 16 mg zoledrono rūgšties infuzijų 64 pacientams, kuriems buvo metastazių kauluose, nustatyti nuo dozės nepriklausantys farmakokinetikos rodikliai.

Pradėjus zoledrono rūgšties infuziją, jos koncentracija kraujyje greitai didėja, didžiausia būna infuzijos pabaigoje, paskui greitai mažėja ir po 4 val. būna < 10%, o po 24 val. - < 1% didžiausios koncentracijos. Paskui prasideda ilgas labai mažos koncentracijos periodas, kai koncentracija būna ne didesnė kaip 0,1% didžiausios koncentracijos kraujyje iki antrosios zoledrono rūgšties infuzijos 28-ąją dieną.

Į veną pavartotos zoledrono rūgšties eliminacija yra trifazė: greitas dvifazis išsiskyrimas iš sisteminės cirkuliacijos su pusinės eliminacijos periodu atitinkamai $t_{1/2\alpha}$ 0,24 ir $t_{1/2\beta}$ 1,87 val., paskui ilga eliminacijos fazė su galutiniu pusinės eliminacijos periodu $t_{1/2\gamma}$ 146 val. Po daugkartinio zoledrono rūgšties vartojimo kas 28 dienas jos kumuliacijos plazmoje nestebėta. Zoledrono rūgštis nemetabolizuojama ir nepakitusi išsiskiria pro inkstus. Per pirmąsias 24 val. $39 \pm 16\%$ paskirtos dozės išsiskiria su šlapimu, o kita dalis daugiausia susijungia su kauliniu audiniu. Iš kaulinio audinio ji labai lėtai išsilaisvina į sisteminę kraujotaką ir išsiskiria pro inkstus. Bendras organizmo klirensas yra $5,04 \pm 2,5$ l/val., jis nepriklauso nuo dozės, lyties, amžiaus, rasės ir kūno svorio. Pailginus infuzijos laiką nuo 5 minučių iki 15 minučių, zoledrono rūgšties koncentracija infuzijos pabaigoje sumažėja 30%, tačiau plotas po koncentracijos kitimo laiko atžvilgiu kreive nekinta.

Įvairių žmonių zoledrono rūgšties farmakokinetikos rodikliai gali labai skirtis. Tai būdinga ir kitiems bisfosfonatams.

Pacientų, kuriems yra hiperkalcemija ar kepenų nepakankamumas, zoledrono rūgšties farmakokinetikos rodikliai nežinomi. Zoledrono rūgštis neslopina žmogaus P450 fermentų *in vitro*, ji nemetabolizuojama, ir tiriant gyvūnus nustatyta, kad < 3% pavartotos dozės išsiskiria su išmatomis. Todėl manoma, kad zoledrono rūgšties farmakokinetika nuo kepenų funkcijos nepriklauso.

Zoledrono rūgšties inkstų klirensas buvo koreliuojamas su kreatinino klirensu. 64 tirtų vėžiu sergančių pacientų inkstų klirensas sudarė $75 \pm 33\%$ kreatinino klirenso, jo vidurkis buvo 84 ± 29 ml/min (riba yra nuo 22 ml/min iki 143 ml/min). Populiacijos analizė parodė, kad pacientams, kurių kreatinino klirensas 20 ml/min (sunkus inkstų pažeidimas) ar 50 ml/min (vidutinio sunkumo inkstų pažeidimas), numatomas zoledrono rūgšties klirensas turėtų būti atitinkamai 37% ir 72% šio vaisto klirenso pacientui, kurio kreatinino klirensas 84 ml/min. Pacientų, kuriems yra sunkus inkstų pažeidimas (kreatinino klirensas < 30 ml/min) farmakokinetikos duomenų yra mažai.

In vitro atliktų tyrimų duomenimis nustatyta, kad zoledrono rūgščiai būdingas nedidelis afinitetas žmogaus kraujo ląstelėms, o vidutinis koncentracijų kraujyje ir plazmoje santykis yra 0,59, kai

koncentracijos svyravo nuo 30 ng/ml iki 5 000 ng/ml. Zoledrono rūgštis mažai jungiasi su plazmos baltymais, o nesusijungusios jos frakcijos dalis svyruoja nuo 60 % (kai koncentracija yra 2 ng/ml) iki 77 % (kai koncentracija yra 2 000 ng/ml).

Specialios pacientų populiacijos

Vaikų populiacija

Riboti vaistinio preparato farmakokinetikos sunkia nebaigtine osteogeneze (*osteogenesis imperfecta*) sergančių vaikų organizme duomenys rodo, kad zoledrono rūgšties farmakokinetikos 3–17 metų vaikų organizme rodikliai yra panašūs į suaugusiųjų rodiklius, kai skiriama panaši vaistinio preparato dozė perskaičiavus mg/kg kūno svorio. Atrodo, kad pacientų amžius, kūno svoris, lytis ir kreatinino klirensas sisteminės zoledrono rūgšties ekspozicijos neįtakoja.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ūminis toksiškumas

Didžiausia neletalinė vienkartinė intraveninė dozė pelėms buvo 10 mg/kg, žiurkėms – 0,6 mg/kg kūno svorio.

Poūmis ir lėtinis toksiškumas

Zoledrono rūgštis, švirkščiamą žiurkėms į poodį ar šunims į veną dozėmis iki 0,02 mg/kg per parą 4 savaites, taip pat poodinė 0,001 mg/kg per parą dozė žiurkėms ir intraveninė 0,005 mg/kg kas 2–3 dienas šunims iki 52 savaičių buvo gerai toleruojama.

Dažniausias kartotinės dozės tyrimų radinys buvo padidėjęs akytosios medžiagos kiekis augančių gyvūnų ilgųjų kaulų metafizėse vartojant beveik visas dozes. Šis radinys patvirtina farmakologinį antirezorbcinį junginio aktyvumą.

Saugumo, susijusio su poveikiu inkstams, ribos buvo siauros. Tai nustatyta gyvūnų ilgalaikio kartotinių parenterinių dozių tyrimo metu, tačiau vienkartinės dozės (1,6 mg/kg) ir kartotinių dozių (0,06–0,6 mg/kg per parą) tyrimų iki 1 mėnesio metu kumuliacinis, nesukeliantis nepageidaujamo poveikio lygis (*no adverse event levels*, NOAELs) nerodo poveikio inkstams, vartojant dozes, ekvivalentiškas ar didesnes už didžiausią žmogaus gydomąją dozę. Ilgalaikis kartotinių dozių, atitinkančių didžiausią žmogui skiriamą zoledrono rūgšties dozę, vartojimas sukėlė toksinius kitų organų, iš jų virškinimo trakto, kepenų, blužnies, plaučių ir injekcijos į veną vietos pokyčius.

Reprodukcinis toksiškumas

Zoledrono rūgštis buvo teratogeniška žiurkėms, kai joms į poodį buvo švirkščiamą $\geq 0,2$ mg/kg dozės. Triušiams teratogeninio ir fetotoksinio poveikio nestebėta, tačiau nustatytas toksiškumas patelėms. Tiriant mažiausią dozę (0,01 mg/kg kūno svorio), žiurkėms stebėtas sunkesnis jauniklių atsivedimas.

Mutageniškumas ir kancerogeniškumas

Zoledrono rūgštis neveikė mutageniškai atliekant mutageniškumo testus, o kancerogeniškumo tyrimai neatskleidė jokio galimo kancerogeninio poveikio.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Manitolis
Natrio citratas
Natrio chloridas
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Šiam vaistiniam preparatui negalima leisti kontaktuoti su jokiais tirpalais, kurių sudėtyje yra kalcio, taip pat negalima maišyti ar leisti į veną su jokiais kitais vaistiniais preparatais per tą pačią infuzijų sistemą.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas maišelis: 2 metai.

Po pirmo atidarymo: mikrobiologiniu požiūriu, atskiestą vaistinį preparatą reikia vartoti nedelsiant. Jeigu jis iš karto nevertojamas, už laikymo sąlygas ir trukmę prieš vartojimą atsako vartotojas. Paprastai laikymo 2 °C–8 °C ir 25 °C temperatūroje trukmė neturi būti ilgesnė kaip 24 val. Prieš vartojimą šaldytuve laikytam tirpalui reikia leisti sušilti iki kambario temperatūros.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Po pirmo atidarymo laikymo sąlygos nurodytos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

100 ml polipropileno maišeliai su atsukamu polipropileno dangteliu, padengti poliesterio/polipropileno plėvele.

Pakuotės dydis

Zoledronic Acid Hospira tiekiamas pakuotėje po 1 maišelį.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Ruošiantis infuzijai reikia laikytis aseptikos reikalavimų. Tik vienkartiniam vartojimui.

Galima vartoti tik skaidrų tirpalą, kuriame nėra jokių matomų dalelių ir kai nepakitusi jo spalva.

Sveikatos priežiūros specialistams rekomenduojama neišpilti nepanaudoto Zoledronic Acid Hospira tirpalo į buitinę kanalizaciją.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/800/003

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2012 m. lapkričio 19 d.
Paskutinio perregistravimo data 2017m. rugpjūčio 24d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zoledronic Acid Hospira 5 mg/100 ml infuzinis tirpalas

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename 100 ml tirpalo maišelyje yra 5 mg zoledrono rūgšties (monohidrato pavidalu).

Kiekviename tirpalo mililitre yra 0,05 mg bevandenės zoledrono rūgšties (monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Infuzinis tirpalas.

Skaidrus ir bespalvis tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Suaugusiųjų kaulų Pedžeto (*Paget*) ligai gydyti.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Paciento hidratacija prieš Zoledronic Acid Hospira vartojimą turi būti pakankama. Tai ypač svarbu senyviems pacientams (≥ 65 metų) ir diuretikais gydomiems asmenims.

Gydantis Zoledronic Acid Hospira rekomenduojama vartoti pakankamą kalcio ir vitamino D dozę.

Pedžeto (*Paget*) ligai gydyti zoledrono rūgšties skirti gali tik gydytojas, turintis kaulų Pedžeto (*Paget*) ligos gydymo patirties. Rekomenduojama dozė yra viena 5 mg zoledrono rūgšties infuzija į veną. Būtina užtikrinti, kad Pedžeto (*Paget*) liga sergantys pacientai papildomai gautų pakankamai kalcio (mažiausiai 500 mg elementinio kalcio du kartus per parą), bent pirmąsias 10 dienų po Zoledronic Acid Hospira vartojimo (žr. 4.4 skyrių).

Kartotiniam Pedžeto (*Paget*) ligos gydymui: po pradinio Pedžeto (*Paget*) ligos gydymo zoledrono rūgštimi kurso pacientams, kuriems gautas atsakas, stebimas ilgas remisijos laikotarpis. Pacientams, kuriems buvo atkryčių, kartotiniam gydymui skiriama papildoma 5 mg zoledrono rūgštimi infuzija į veną praėjus vieneriems metams ar ilgesniam laikotarpiui po pradinio gydymo. Yra nedaug duomenų apie kartotinį kaulų Pedžeto (*Paget*) ligos gydymą (žr. 5.1 skyrių).

Ypatingos pacientų grupės

Pacientai, kurių sutrikusi inkstų funkcija

Zoledrono rūgšties negalima vartoti pacientams, kurių kreatinino klirensas < 35 ml/min (žr. 4.3 ir 4.4 skyrių).

Pacientams, kurių kreatinino klirensas ≥ 35 ml/min, dozės koreguoti nereikia.

Pacientai, kurių sutrikusi kepenų funkcija

Dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Senyvi asmenys (≥ 65 metų)

Dozės koreguoti nereikia, nes senyvų pacientų vaisto biologinis prieinamumas, pasiskirstymas ir eliminacija yra panaši kaip ir jaunesnių asmenų.

Vaikų populiacija

Zoledronic Acid Hospira negalima vartoti vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams. Jaunesniems kaip 5 metų vaikams duomenų nėra. Turimi duomenys vaikams nuo 5 iki 17 metų pateikiami 5.1 skyriuje.

Vartojimo metodas

Leisti į veną.

Zoledronic Acid Hospira (5 mg/100 ml paruošto infuzinio tirpalo) skiriama per infuzinę sistemą lėtai vienodu greičiu. Infuzijos laikas turi būti ne trumpesnis kaip 15 min. Informacija apie Zoledronic Acid Hospira infuziją pateikta 6.6 skyriuje.

Pacientai, gydomi Zoledronic Acid Hospira, turi gauti pakuotės lapelį ir paciento priminimo kortelę.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai, bet kokiems bisfosfonatams arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Pacientams, kuriems yra hipokalcemija (žr. 4.4 skyrių).
- Sunkus inkstų nepakankamumas, kai kreatinino klirensas yra < 35 ml/min. (žr. 4.4 skyrių).
- Nėščiosioms ir žindyvėms (žr. 4.6 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Inkstų funkcija

Zoledronic Acid Hospira negalima vartoti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų nepakankamumas (kreatinino klirensas yra < 35 ml/min), nes šiems pacientams gali padidėti inkstų nepakankamumo rizika.

Po zoledrono rūgšties skyrimo pastebėta inkstų veiklos sutrikimo atvejų (žr. 4.8 skyrių), ypač tiems pacientams, kuriems jau anksčiau buvo inkstų veiklos sutrikimų arba turintiems kitų rizikos veiksnių, įskaitant senyvą amžių bei kartu vartojantiesiems nefrotoksinių vaistinių preparatų ar diuretikų (žr. 4.5 skyrių), arba kai po zoledrono rūgšties vartojimo pasireiškia dehidracija. Inkstų funkcijos sutrikimo atvejų pastebėta pacientams po vienkartinės dozės pavartojimo. Retai pacientams, kuriems jau anksčiau buvo sutrikusi inkstų veikla arba buvo aukščiau išvardytų rizikos veiksnių, pasireiškė inkstų nepakankamumas, kuriam gydyti reikėjo skirti dializinių procedūrų arba kuris pasibaigė mirtimi.

Siekiant mažinti nepageidaujamų inkstų sutrikimų pasireiškimo riziką, reikia laikytis toliau išvardytų atsargumo priemonių:

- Prieš skiriant kiekvieną zoledrono rūgšties dozę, reikia apskaičiuoti kreatinino klirensą naudojant Cockcroft-Gault formulę pagal tuo metu esantį kūno svorį.
- Laikinas kreatinino padaugėjimas kraujo serume gali būti didesnis tiems pacientams, kuriems jau anksčiau buvo sutrikusi inkstų funkcija.
- Rizikos veiksnių turintiems pacientams reikėtų sekti kreatinino koncentraciją kraujo serume.

- Zoledrono rūgšties reikia skirti atsargiai, kai kartu vartojama kitų inkstų funkciją galinčių įtakoti vaistinių preparatų (žr. 4.5 skyrių).
- Pacientų, ypač senyvo amžiaus ir vartojančiųjų diuretikų, hidratacija prieš zoledrono rūgšties vartojimą turi būti pakankama.
- Vienkartinė zoledrono rūgšties dozė neturi viršyti 5 mg, o infuzijos trukmė turi būti bent 15 minučių (žr. 4.2 skyrių).

Hipokalcemija

Prieš skiriant zoledrono rūgšties, hipokalcemiją reikia koreguoti tinkama kalcio ir vitamino D doze (žr. 4.3 skyrių). Taip pat reikia efektyviai šalinti kitus mineralinių medžiagų apykaitos sutrikimus (pvz., sumažėjusią prieskydinių liaukų funkciją, sutrikusią kalcio absorbciją žarnyne). Gydytojams reikėtų apsvarstyti tokių pacientų klinikinį stebėjimą.

Kaulų Pedžeto (*Paget*) ligai yra būdinga sustiprėjusi kaulų apykaita. Dėl greitos zoledrono rūgšties poveikio kaulų apykaitai pradžios gali pasireikšti laikina hipokalcemija, retkarčiais simptominė, kuri ryškiausia būna per pirmąsias 10 dienų po zoledrono rūgšties infuzijos (žr. 4.8 skyrių).

Gydantis zoledrono rūgšties, rekomenduojama vartoti pakankamą kalcio ir vitamino D dozę. Be to, būtina užtikrinti, kad Pedžeto (*Paget*) liga sergantys pacientai papildomai gautų pakankamai kalcio (mažiausiai 500 mg elementinio kalcio du kartus per parą), mažiausiai 10 dienų po zoledrono rūgšties vartojimo (žr. 4.2 skyrių).

Pacientus būtina supažindinti su hipokalcemijos požymiais ir tinkamai kliniškai stebėti rizikos laikotarpiu. Pedžeto (*Paget*) liga sergantiems pacientams prieš zoledrono rūgšties infuziją rekomenduojama nustatyti kalcio koncentraciją serume.

Retai bisfosfonatų, tame tarpe zoledrono rūgšties, vartojantiems pacientams pasireiškė stiprus ir retkarčiais negalią sukeliantis kaulų, sąnarių ir (arba) raumenų skausmas (žr. 4.8 skyrių).

Žandikaulio osteonekrozė (ŽON)

Gauta pavienių pranešimų iš klinikinių tyrimų ir vaistui patekus į rinką apie žandikaulio osteonekrozės (ŽON) atvejus pacientams, vartojusiems zoledrono rūgštį (žr. 4.8 skyrių).

Tolesnis gydymas ar naujo gydymo kurso pradžia turi būti atidėta pacientams, kuriems yra neužgijusių minkštųjų burnos audinių. Pacientams, kuriems būdingi lydintys rizikos veiksniai, prieš skiriant Zoledronic Acid Hospira, rekomenduojama atlikti dantų būklės ištyrimą ir profilaktinį gydymą bei remtis individualiu naudos ir rizikos santykio vertinimu.

Vertinant ŽON atsiradimo riziką pacientui, reikia atsižvelgti į toliau išvardytus rizikos veiksnius:

- vaistinio preparato stiprumą, kuris slopina kaulų rezorbciją (didesnė rizika didesnio stiprumo junginių), vartojimo būdą (didesnė rizika vartojant parenteraliai) ir kaulų rezorbcijos terapijos kumuliacinę dozę;
- vėžį, lydinčias patologines būkles (pvz., anemiją, krešumą, infekciją), rūkymą;
- kartu skiriamą gydymą: kortikosteroidų vartojimą, chemoterapiją, angiogenezės inhibitorius, galvos ir kaklo radioterapiją;
- prastą burnos higieną, periodonto ligas, prastai pritvirtintus dantų protezus, anksčiau buvusias odontologines ligas, invazines odontologines procedūras (pvz., dantų traukimą).

Visi pacientai turi būti skatinami palaikyti gerą burnos higieną, atlikti reguliarių dantų patikrinimą, ir iš karto pranešti apie bet kokius burnos ertmės simptomus, tokius kaip dantų slankumą, skausmą ar patinimą, opų negijimą arba išskyras, gydymo zoledrono rūgštimi metu. Gydymo metu invazinės gydymo procedūros turėtų būti atliekamos tik kruopščiai apsvarsčius ir vengiant tiesioginio kontakto su zoledrono rūgštimi.

Gydymo planas pacientams, kuriems atsiranda ŽON turi būti sudaromas glaudžiai bendradarbiaujant tarp gydytojo ir odontologo ar burnos chirurgo, kurie turi patirties su ŽON. Jeigu įmanoma, turi būti apsvarstytas laikinas gydymo zoledrono rūgštimi nutraukimas, kol atsistato būklė ir sumažėja rizikos veiksniai.

Išorinio klausos kanalo osteonekrozė

Vartojant bisfosfonatus, tarp pacientų nustatyta išorinio ausies kanalo osteonekrozės atvejų, kurie daugiausia siejami su ilgalaikiu gydymu. Tarp galimų išorinio ausies kanalo osteonekrozės rizikos veiksnių – steroidų vartojimas ir chemoterapija ir (arba) lokalūs rizikos veiksniai, pvz., infekcija arba trauma. Išorinio ausies kanalo osteonekrozės galimybę reikėtų turėti omenyje gydant tuos bisfosfonatų vartojančius pacientus, kuriems pasireiškia su ausimi susijusių simptomų, įskaitant simptomus, kuriuos sukelia lėtinės ausų infekcijos.

Atipiniai šlaunikaulio lūžiai

Gydant bisfosfonatais buvo pastebėti atipiniai šlaunikaulio pogūbriniai ar diafizės lūžiai, visų pirma ilgai nuo osteoporozės gydytiems pacientams. Šie skersiniai ar trumpi įstrižiniai lūžiai gali pasireikšti bet kurioje šlaunikaulio vietoje – nuo pat mažojo gūbrio iki pat virškrumplinės keteros. Šie lūžiai įvyksta po mažos traumos arba ne dėl jos, o kai kurie pacientai kelias savaites ar mėnesius iki pilno šlaunikaulio lūžio jaučia šlaunies ar kirkšnies skausmą, dažnai susijusį su stresinių lūžių radiologiniais požymiais. Lūžiai dažnai būna abipusiai, todėl reikia iširti bisfosfonatais gydomų pacientų, kuriems yra lūžęs šlaunikaulio kūnas, priešingos pusės šlaunikaulį. Be to, buvo pastebėtas blogas tokių lūžių gijimas. Reikia apsvarstyti, ar pacientams, kuriems įtariamas atipinis šlaunikaulio lūžis, gydymo bisfosfonatais nevertėtų nutraukti, kol jam individualiai bus įvertintas naudos ir rizikos santykis.

Pacientams reikia patarti, kad bisfosfonatų vartojimo metu praneštų apie bet kokią šlaunies, klubo ar kirkšnies skausmą, o visus pacientus, kuriems pasireiškia tokie simptomai, reikia iširti, ar jie nepatyrė nepilno šlaunikaulio lūžio.

Ūminės fazės reakcijos

Per pirmąsias tris dienas po Zoledronic Acid Hospira dozės pavartojimo pastebėtos ūminės fazės reakcijos (*FR*) arba simptomai po dozės pavartojimo, kurie gali būti karščiavimas, mialgija, į gripą panašūs simptomai, artralgija ir galvos skausmas.

Ūminės fazės reakcijos kartais gali būti sunkios arba užsitęsti ilgiau. Pasireiškiančių simptomų dažnį galima sumažinti iš karto po Zoledronic Acid Hospira pavartojimo paskyrus paracetamolio ar ibuprofeno. Taip pat patartina atidėti gydymą, jei paciento būklė yra kliniškai nestabili, o ūminės fazės reakcijos gali būti problemiškos (žr. 4.8 skyrių).

Bendrieji įspėjimai

Kitų produktų sudėtyje yra tos pačios veikliosios medžiagos, kaip ir Zoledronic Acid Hospira (zoledrono rūgštis), kuri skiriama onkologinėms ligoms gydyti, todėl Zoledronic Acid Hospira gydomiems pacientams negalima skirti produktų, kurių sudėtyje yra zoledrono rūgštis.

Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato dozavimo vienetu yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio. Pacientus, kuriems kontroliuojamas natrio kiekis maiste, galima informuoti, kad šiame vaistiniame preparate esantis natrio kiekis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Specifinių zoledrono rūgšties sąveikos su kitais vaistais tyrimų neatlikta. Zoledrono rūgštis sistemiškai nemetabolizuojama ir *in vitro* neveikia žmogaus citochromo P450 fermentų (žr. 5.2 skyrių). Nelabai daug zoledrono rūgšties (maždaug 43-55%) jungiasi su plazmos baltymais, todėl mažai tikėtina sąveika su vaistiniais preparatais, kurie gerai jungiasi su plazmos baltymais.

Zoledrono rūgštis išsiskiria pro inkstus. Atsargumo priemonių reikia laikytis, kai zoledrono rūgštis vartojama kartu su vaistais, galinčiais turėti reikšmingą įtaką inkstų funkcijai (pvz., aminoglikozidais ar diuretikais, galinčiais sukelti dehidraciją) (žr. 4.4 skyrių).

Pacientams, kurių inkstų veikla sutrikusi, gali padidėti sisteminė kartu vartojamų pirmiausia pro inkstus šalinamų vaistinių preparatų ekspozicija.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys

Zoledrono rūgšties nerekomenduojama vartoti vaisingo amžiaus moterims.

Nėštumas

Zoledronic Acid Hospira negalima vartoti nėštumo metu (žr. 4.3 skyrių). Reikiamų duomenų apie zoledrono rūgšties vartojimą nėštumo metu nėra. Gyvūnų tyrimai su zoledrono rūgštimi parodė toksikologinį poveikį reprodukcijai, įskaitant apsigimimus (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas.

Žindymas

Zoledronic Acid Hospira negalima vartoti žindymo metu (žr. 4.3 skyrių). Nežinoma, ar zoledrono rūgšties išsiskiria į moters pieną.

Vaisingo amžiaus moterys

Zoledrono rūgšties nerekomenduojama vartoti vaisingo amžiaus moterims.

Vaisingumas

Tyrimo su žiurkėmis metu buvo tiriamas galimas nepageidaujamas zoledrono rūgšties poveikis gyvūnų ir jų F1 kartos palikuonių vaisingumui. Tyrimo metu pasireiškė sustiprėjęs veikliosios medžiagos farmakologinis poveikis, kuris, manoma, buvo susijęs su skeleto kalcio metabolizmo slopinimu, todėl atsirado atsivedimo laikotarpio hipokalcemija (bisfosfonatų grupei būdingas poveikis), distocija bei reikėjo anksčiau laiko nutraukti tyrimą. Taigi, šie rezultatai neleido nustatyti tikslaus zoledrono rūgšties poveikio žmonių vaisingumui.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Nepageidaujamos reakcijos, pvz., galvos svaigimas, gali pakenkti gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Iš viso nepageidaujamų reakcijų po infuzijos pasireiškė 44,7%, 16,7% ir 10,2% pacientų atitinkamai po pirmosios, antrosios ir trečiosios infuzijų. Po pirmosios infuzijos pasireiškusių simptomų dažnis buvo: karščiavimas (17,1%), mialgija (7,8%), į gripą panašūs simptomai (6,7%), artralgija (4,8%) ir galvos skausmas (5,1%), žr. žemiau „ūminės fazės reakcijos“.

Nepageidajamų reakcijų sąrašas lentelėje

1 lentelėje nurodytos nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal MedDRA organų sistemų klases ir pasireiškimo dažnį. Pasireiškimo dažnis nurodytas naudojant tokius dažnio apibūdinimus: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai retas ($< 1/10\ 000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė

Infekcijos ir infestacijos	Nedažnas	Gripas, nazofaringitas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Nedažnas	Anemija
Imuninės sistemos sutrikimai	Dažnis nežinomas**	Padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant retus bronchų spazmo, dilgėlinės ir angioedemos bei labai retus anafilaksinės reakcijos ar šoko atvejus
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Dažnas	Hipokalcemija*
	Nedažnas Retas	Sumažėjęs apetitas Hipofosfatemija
Psichikos sutrikimai	Nedažnas	Nemiga
Nervų sistemos sutrikimai	Dažnas	Galvos skausmas ir svaigimas
	Nedažnas	Letargija, parestezija, patologinis mieguistumas, tremoras, sinkopė, sutrikęs skonio pojūtis
Akių sutrikimai	Dažnas	Akių hiperemija
	Nedažnas	Konjunktyvitas, akies skausmas
	Retas	Uveitas, episkleritas, iritas
	Dažnis nežinomas**	Skleritas ir paroftalmija
Ausų ir labirintų sutrikimai	Nedažnas	Svaigulys
Širdies sutrikimai	Dažnas	Prieširdžių virpėjimas
	Nedažnas	Širdies plakimas
Kraujagyslių sutrikimai	Nedažnas	Hipertenzija, veido ir kaklo raudonis
	Dažnis nežinomas**	Hipotenzija (rizikos veiksnių turintiems pacientams)
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ąštos ir tarpuplaučio sutrikimai	Nedažnas	Kosulys, dusulys
Virškinimo trakto sutrikimai	Dažnas	Pykinimas, vėmimas, viduriavimas
	Nedažnas	Dispepsija, viršutinės pilvo dalies skausmas, pilvo skausmas, gastroezofaginio reflukso liga, vidurių užkietėjimas, sausumas burnoje, ezofagitas, dantų skausmas, gastritas [#]
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Nedažnas	Bėrimas, per didelis prakaitavimas, niežulys, eritema
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Dažnas	Mialgija, artralgija, kaulų skausmas nugaros skausmas, galūnių skausmas
	Nedažnas	Kaklo skausmas, skeleto raumenų sąstingis, patinę sąnariai, raumenų spazmai, peties skausmas, krūtinės ąštos skeleto raumenų skausmas, skeleto ir raumenų skausmas, sustingę sąnariai, artritas, raumenų silpnumas

	Retas	Atipiniai šlaunikaulio pogūbriniai ir diafizės lūžiai† (nepageidaujama reakcija į bisfosfonatų klasės vaistinius preparatus)
	Labai retas	Išorinio ausies kanalo osteonekrozė (bisfosfonatų grupės vaistams būdinga nepageidaujama reakcija) ir kitų anatominių vietų, įskaitant šlaunikaulio ir klubo, osteonekrozė
	Dažnis nežinomas**	Žandikaulio osteonekrozė (žr. 4.4 skyrių ir 4.8 skyriaus poskyri „Grupei būdingi poveikiai“)
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Nedažnas	Padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje, poliakiurija, proteinurija
	Dažnis nežinomas**	Inkstų veiklos sutrikimas. Retai pranešta apie inkstų nepakankamumo, dėl kurio reikėjo skirti dializinių procedūras arba kuris pasibaigė mirtimi, atvejus, ypač tiems pacientams, kuriems jau anksčiau buvo sutrikusi inkstų veikla arba turintiems kitų rizikos veiksnių, pavyzdžiui, senyvas amžius, kartu vartojami nefrotoksiniai vaistiniai preparatai ar diuretikai, arba kai po infuzijos pasireiškia dehidracija (žr. 4.4 skyrių ir 4.8 skyriaus poskyri „Grupei būdingi poveikiai“)
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažnas	Karščiavimas
	Dažnas	Į gripą panašus negalavimas, šaltkrėtis, nuovargis, astenija, skausmas, bendras negalavimas, reakcija infuzijos vietoje
	Nedažnas	Periferinė edema, troškulys, ūminės fazės reakcijos, nekardialinės kilmės krūtinės ląstos skausmas
	Dažnis nežinomas**	Antrinė dehidracija, kuri pasireiškia dėl ūminės fazės reakcijų (po vaistinio preparato pavartojimo atsiradusių simptomų, pvz., karščiavimo, vėmimo ir viduriavimo)
Tyrimai	Dažnas	Padidėjusi C reaktyvaus baltymo koncentracija
	Nedažnas	Sumažėjusi kalcio koncentracija kraujyje

Pastebėta pacientams, kartu vartojantiems gliukokortikoidų.

* Dažni tik Pedžeto (*Paget*) liga sergantiems pacientams.

** Paremti pranešimais, gautais vaistiniam preparatui patekus į rinką. Įvertinus turimus duomenis, dažnio nustatyti negalima.

† Nustatyti vaistinį preparatą vartojant po jo registracijos.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Prieširdžių virpėjimas

HORIZON- *Pivotal Fracture Trial* [PFT] (žr. 5.1 skyrių) metu nustatytas bendras prieširdžių virpėjimo pasireiškimo dažnis zoledrono rūgštį ir placebą vartojusių pacientų tarpe buvo atitinkamai

2,5% (96 iš 3 862 pacientų) ir 1,9% (75 iš 3 852 pacientų). Sunkių prieširdžių virpėjimo atvejų pasireiškimo dažnis zoledrono rūgšties vartojusių pacientų tarpe buvo didesnis (1,3%) (51 iš 3 862 pacientų), lyginant su vartojusiais placebo (0,6%) (22 iš 3 852 pacientų). Padidėjusio prieširdžių virpėjimo pasireiškimo dažnio mechanizmas nežinomas. Osteoporozės tyrimų (PFT, HORIZON- *Recurrent Fracture Trial* [RFT] metu nustatytas bendrasis prieširdžių virpėjimo pasireiškimo dažnis pacientams, vartojusiems zoledrono rūgšties (2,6%) ar placebo (2,1%), buvo panašus. Bendrasis sunkių prieširdžių virpėjimo reiškinų pasireiškimo dažnis zoledrono rūgšties ar placebo vartojusiems pacientams buvo atitinkamai 1,3% ir 0,8%.

Grupei būdingi poveikiai

Inkstų funkcijos sutrikimas

Zoledrono rūgšties vartojimas buvo susijęs su inkstų funkcijos sutrikimu, kuris pasireiškė susilpnėjusia inkstų veikla (t.y. padidėjusiu serumo kreatinino kiekiu) ir retai ūminiu inkstų nepakankamumu. Po zoledrono rūgšties vartojimo stebėtas inkstų funkcijos sutrikimas, ypač pacientams, kurių jau buvo sutrikusi inkstų veikla ar kuriems buvo papildomų rizikos veiksnių (pvz., senyvas amžius, onkologinėmis ligomis sergantiems pacientams, gaunantiems chemoterapiją, kartu vartojantiems nefrotoksinių vaistinių preparatų ar diuretikų, kai yra didelio laipsnio dehidracija). Daugelis šių pacientų vartojo 4 mg dozę kas 3-4 savaites, tačiau sutrikusi inkstų funkcija stebėta ir pacientams po vienkartinės dozės.

Osteoporoze sergančių pacientų klinikinio tyrimo duomenimis, kreatinino klirenso pokytis (matuojant kasmet prieš skiriant vaisto) ir inkstų nepakankamumo bei sutrikusios jų veiklos pasireiškimo dažnis tris metus zoledrono rūgšties ir placebo vartojusių pacientų tarpe buvo panašūs. Stebėtas praeinantis padidėjęs serumo kreatinino kiekis pirmąsias 10 dienų 1,8% zoledrono rūgšties vartojusių pacientų, palyginus su 0,8% placebo vartojusių pacientų.

Hipokalcemija

Osteoporoze sergančių pacientų klinikinio tyrimo duomenimis, po zoledrono rūgšties vartojimo maždaug 0,2% pacientų ženkliai sumažėjo serumo kalcio kiekis (mažiau nei 1,87 mmol/l). Simptominių hipokalcemijos atvejų nebuvo stebėta.

Pedžeto (*Paget*) liga sergančių pacientų klinikinio tyrimų duomenimis, simptominė hipokalcemija stebėta maždaug 1% pacientų, visais atvejais jie pasveiko.

Remiantis laboratoriniais tyrimais, praeinantis asimptominis sumažėjęs kalcio kiekis žemiau normos ribų (mažiau nei 2,10 mmol/l) pasireiškė 2,3% zoledrono rūgšties gydytų didelės apimties klinikiniam tyrimo dalyvavusių pacientų, palyginus su 21% zoledrono rūgšties gydytų ir Pedžeto (*Paget*) ligos klinikinioose tyrimuose dalyvavusių pacientų. Hipokalcemijos dažnis buvo žymiai mažesnis skiriant kartotines vaisto infuzijas.

Visi osteoporoze sergančių moterų po menopauzės, kliniškai reikšmingų lūžių profilaktikos po įvykusio šlaunikaulio kaklelio lūžio ir Pedžeto (*Paget*) ligos klinikinioose tyrimuose dalyvavę pacientai vartojo pakankamai vitamino D ir kalcio (taip pat žr. 4.2 skyrių). Kliniškai reikšmingų lūžių profilaktikos po neseniai įvykusio šlaunikaulio kaklelio lūžio klinikinio tyrimo metu pacientėms vitamino D koncentracija nusistovėjusia tvarka nebuvo tiriama, tačiau daugelis pacienčių vartojo įsotinamąją vitamino D dozę prieš zoledrono rūgšties infuziją (žr. 4.2 skyrių).

Vietinės reakcijos

Didelės apimties klinikinio tyrimo duomenimis, vartojant zoledrono rūgšties pasireiškė vietinių infuzijos vietos reakcijų (0,7%), pvz., paraudimas, patinimas ir (arba) skausmas.

Žandikaulio osteonekrozė

Buvo aprašyta žandikaulio osteonekrozės atvejų, daugiausia vėžiu sergantiems pacientams, gydomiems vaistiniaisiais preparatais, kurie slopina kaulų rezorbciją, tame tarpe zoledrono rūgštimi (žr. 4.4 skyrių). Didelės apimties klinikinio tyrimo su 7 736 pacientais metu žandikaulio osteonekrozė pasireiškė vienam zoledrono rūgštimi gydytam pacientui ir vienam placebo vartojusiam pacientui. Vaistui patekus į rinką gauta pranešimų apie pasireiškusius ŽON atvejus pacientams, vartojusiems zoledrono rūgštis.

Ūminės fazės reakcijos

Bendras gautų ūminės fazės reakcijų ar simptomų (įskaitant sunkius atvejus) procentas pacientams po zoledrono rūgštis dozės pavartojimo (dažnis, gautas iš osteoporozės tyrimų po menopauzės): karščiavimas (18,1%), mialgija (9,4%), į gripą panašūs simptomai (7,8%), artralgija (6,8%) ir galvos skausmas (6,5%), kurių dauguma pasireiškė per pirmąsias 3 dienas po zoledrono rūgštis vartojimo. Dauguma šių simptomų buvo lengvi ar vidutinio sunkumo ir išnyko per 3 dienas nuo pasireiškimo pradžios. Šių reakcijų pasireiškimo dažnis mažėjo skiriant kitas kasmetines zoledrono rūgštis dozes. Mažesnės apimties klinikinio tyrimo, kurio metu buvo taikoma nepageidaujamų reakcijų profilaktika, šių reakcijų po zoledrono rūgštis infuzijos pasireiškė mažesnei daliai pacientų (19,5%, 10,4% ir 10,7% atitinkamai po pirmosios, antrosios ir trečiosios infuzijų) (žr. 4.4 skyrių).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

4.9 Perdozavimas

Klinikinės ūminio vaistinio preparato perdozavimo patirties trūksta. Pacientus, kurie gavo didesnę negu rekomenduojama vaisto dozę, reikia atidžiai stebėti. Perdozavimo sukeltą kliniškai reikšmingą hipokalcemiją galima koreguoti geriamuoju kalciumu ir (ar) intravenine kalcio gliukonato infuzija.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vaistiniai preparatai kaulų ligoms gydyti, bisfosfonatai, ATC kodas – M05BA08.

Veikimo mechanizmas

Zoledrono rūgštis priklauso azoto turinčių bisfosfonatų klasei ir pirmiausiai veikia kaulus. Ji yra osteoklastų medijuojamas kaulų rezorbcijos inhibitorius.

Farmakodinaminis poveikis

Selektyvus bifosfonatų poveikis kaulams paremtas dideliu jų afinitetu mineralizuotam kaului.

Svarbiausias molekulinis zoledrono rūgštis taikinyse osteoklaste yra fermentas farnesil-pirofosfato sintazė. Ilga zoledrono rūgštis veikimo trukmė paaiškinama dideliu jos prisijungimu prie aktyviosios farnesil-pirofosfato sintazės srities afinitetu bei stipriu prisijungimu prie kaulų mineralinių medžiagų afinitetu.

Gydant zoledrono rūgštimi greitai sumažėja kaulų apykaitos greitis, kuris yra padidėjęs po menopauzės; stipriausias poveikis kaulų rezorbcijos žymenims stebimas 7 dieną, o formavimosi žymenims – 12 savaitę. Po to kaulų apykaitos žymenys stabilizuojasi prieš menopauzę buvusiose ribose. Kasmet skiriant kartotinę dozę, kaulų apykaitos žymenys labiau nesumažėjo.

Klinikinis veiksmingumas gydant kaulų Pedžeto (*Paget*) ligą

Zoledrono rūgštis tirta vyresniems kaip 30 metų vyrams ir moterims, sergantiems pirmine nesunkia ar vidutinio sunkumo kaulų Pedžeto (*Paget*) liga (kai medianinė šarminės fosfatazės koncentracija serume buvo 2,6-3,0 kartus didesnė už viršutinę amžiui specifiską normos ribą tyrimo pradžioje), patvirtinta radiografiškai.

Dviejų 6 mėnesių lyginamųjų tyrimų metu buvo įrodytas vienos 5 mg zoledrono rūgšties infuzijos efektyvumas lyginant su 2 mėnesius vartojamu risedronatu po 30 mg per parą. Po 6 mėnesių 96% (169/176) zoledrono rūgštimi gydytų pacientų gautas atsakas ir 89% (156/176) sunormalėjo šarminės fosfatazės koncentracija kraujo serume, palyginti su atitinkamai 74% (127/171) ir 58% (99/171) risedronatu gydytų pacientų (visur $p < 0,001$).

Apibendrinus rezultatus pastebėta, kad per šešis mėnesius ir zoledrono rūgštis, ir risedronatas panašiai sumažino skausmo stiprumo ir trikdančio jo poveikio rodiklius lyginant su pradiniu lygiu.

Pacientai, kuriems gydomasis poveikis buvo gautas pagrindinio 6 mėnesių tyrimo pabaigoje, galėjo dalyvauti tolesniame stebėjimo tyrime. 153 zoledrono rūgštimi gydyti ir 115 risedronatu gydyti pacientai dalyvavo pratęstame stebėjimo tyrime. Po vidutinio 3,8 metų trukmės stebėjimo laikotarpio po vaisto vartojimo nustatyta, kad pacientų, kurie baigė dalyvavimą tęstiniame stebėjimo tyrime dėl kartotinio gydymo poreikio (klinikiniu sprendimu), buvo daugiau vartojusiųjų risedronato grupėje (48 pacientai arba 41,7%), lyginant su vartojusiais zoledrono rūgštis (11 pacientų arba 7,2%). Vidutinė tęstinio stebėjimo laikotarpio trukmė nuo pradinės dozės vartojimo iki jo pabaigos dėl kartotinio Pedžeto (*Paget*) ligos gydymo poreikio buvo ilgesnė zoledrono rūgšties vartojusiųjų grupėje (7,7 metų) nei vartojusiesiems risedronato (5,1 metų).

Šešiams pacientams, kuriems po 6 mėnesių nuo gydymo zoledrono rūgštimi buvo pasiektas gydomasis atsakas ir kuriems vėliau tęstinio stebėjimo laikotarpio metu pasireiškė ligos recidyvas, buvo skirtas kartotinis gydymas zoledrono rūgštimi po vidutinio 6,5 metų trukmės (nuo pradinio gydymo) laikotarpio. Penkiems iš šių 6 pacientų šarminės fosfatazės koncentracija serume po 6 mėnesių buvo normaliųjų reikšmių ribose (remiantis paskutiniojo atlikto stebėjimo vizito duomenimis, angl. Last Observation Carried Forward – LOCF).

Po 6 mėnesių gydymo trukmės 5 mg zoledrono rūgšties doze mėnesių septyniems Pedžeto (*Paget*) liga sergantiems pacientams tirta kaulo histologija. Kaulų biopsijos rezultatai parodė normalios kokybės kaulą be sutrikusio kaulų remodeliavimo ir mineralizacijos defektų požymių. Šie rezultatai atitiko sunormalėjusios kaulų apykaitos biocheminius žymenis.

Vaikų populiacija

Buvo atliktas randomizuotas, dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamas klinikinis tyrimas 5-17 metų vaikams, kurie vartojo kortikosteroidų ir kuriems nustatytas sumažėjęs kaulų mineralų tankis (stuburo juosmeninės dalies KMT Z-balas -0,5 ar mažesnis) bei pasireiškė nedidelės traumos ar kaulų trapumo sukeltas lūžis. Šį tyrimą sudarė atsitiktinės atrankos būdu įtrauktų pacientų populiacija (angl. *intention-to-treat*, ITT populiacija), įskaitant pacientus, sergančius keliomis reumatinių ligų tipų rūšimis, uždegimine žarnyno liga arba Diušeno (*Duchenne*) raumenų distrofija. Į tyrimą buvo numatyta įtraukti 92 pacientus, tačiau tik 34 įtrauktiems pacientams, atsitiktinės atrankos būdu vienerius metus buvo skiriamos po 0,05 mg/kg kūno svorio (daugiausia 5 mg) dozės zoledrono rūgšties infuzijos į veną arba placebo du kartus per metus. Visiems pacientams turėjo būti skiriamas bazinis gydymas vitaminu D ir kalciumu.

Pavartojus zoledrono rūgšties infuzijų būdu stuburo juosmeninės dalies KMT Z-balo įvertinimo mažiausiųjų kvadratų (MK) vidutinis pokytis nuo pradinių reikšmių iki 12-ojo mėnesio padidėjo 0,41, lyginant su placebo grupe (95% PI: 0,02; 0,81; atitinkamai šiose grupėse buvo 18 ir 16 pacientų). Po 6 gydymo mėnesių poveikio stuburo juosmeninės dalies KMT Z-balo įvertinimui nebuvo nustatyta. Iki 12-ojo mėnesio zoledrono rūgšties vartojančiųjų grupėje (lyginant su placebo vartojančiųjų grupe)

pastebėtas statistiškai reikšmingas ($p < 0,005$) trijų kaulų apykaitos žymenų rodiklių (PINP, BSAP, NTX) sumažėjimas. Zoledrono rūgšties vartojančiųjų pacientų grupėje (lyginant su placebo vartojančiųjų grupe) iki 6 ar 12 mėnesio statistiškai reikšmingų viso kūno kaulų mineralų kiekio skirtumų nepastebėta. Neturima aiškių duomenų, kurie rodytų ryšį tarp KMT pokyčių ir lūžių prevencijos vaikams kaulų brendimo laikotarpiu.

Zoledrono rūgšties vartojančiųjų grupėje nepastebėta naujų slankstelių lūžių atvejų, lyginant su dviem naujais lūžių atvejais placebo grupėje.

Dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos po zoledrono rūgšties infuzijos buvo artralgija (28%), karščiavimas (22%), vėmimas (22%), galvos skausmas (22%), pykinimas (17%), mialgija (17%), skausmas (17%), viduriavimas (11%) ir hipokalcemija (11%).

Daugiau pranešimų apie sunkius nepageidaujamus reiškinius gauta zoledrono rūgšties vartojusiųjų grupėje (5 [27,8%] pacientams) nei placebo grupėje (1 [6,3%] pacientui).

Anksčiau minėto pagrindinio 12 mėnesių atvirojo tyrimo pratęsimo metu, kliniškai reikšmingų lūžių nepastebėta. Tačiau 2 pacientams, po vieną kiekvienoje iš pagrindinių tiriamųjų grupių (zoledrono rūgšties vartojančiųjų grupėje: 1/9, 11.1% ir placebo vartojančiųjų grupėje 1/14, 7,1%), buvo nustatyti nauji morfometriniai slankstelių lūžiai. Naujų saugos duomenų nepateikta.

Remiantis šių tyrimų rezultatais negalima nustatyti ilgalaikių šios populiacijos saugumo duomenų.

Europos vaistų agentūra atleido nuo įsipareigojimo pateikti Zoledronic Acid Hospira tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis, gydant kaulų Pedžeto (*Paget*) ligą (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Po vienkartinę ir kartotinių 5 minučių ir 15 minučių 2 mg, 4 mg, 8 mg ir 16 mg zoledrono rūgšties infuzijų 64 pacientams nustatyti farmakokinetikos rodikliai, kurie nepriklauso nuo dozės.

Pasiskirstymas

Pradėjus zoledrono rūgšties infuziją, veikliosios medžiagos koncentracija plazmoje greitai didėja, didžiausia koncentracija būna infuzijos pabaigoje, paskui greitai mažėja iki $< 10\%$ didžiausios koncentracijos po 4 valandų ir $< 1\%$ - po 24 valandų. Toliau stebimas ilgas labai mažos koncentracijos, ne didesnės kaip 0,1% didžiausios koncentracijos, periodas.

Eliminacija

Į veną pavartotos zoledrono rūgšties eliminacija yra trifazė: greitas dvifazis pašalinimas iš sisteminės kraujotakos (pusinės eliminacijos periodai – $t_{1/2\alpha} = 0,24$ val., $t_{1/2\beta} = 1,8$ val.), paskui ilga eliminacijos fazė, kurios galutinis pusinės eliminacijos periodas yra $t_{1/2\gamma} = 146$ val. Po kartotinių dozių, vartotų kas 28 dienas, veiklioji medžiaga nesikaupė plazmoje. Ankstyvos dispozicijos fazės (α ir β , kurių $t_{1/2}$ vertės pateiktos anksčiau) greičiausiai rodo greitą patekimą į kaulus ir ekskreciją pro inkstus.

Zoledrono rūgštis nemetabolizuojama ir nepakitusi išsiskiria pro inkstus. Per pirmąsias 24 valandas $39 \pm 16\%$ pavartotos dozės aptinkama šlapime, o kita dozės dalis būna susijungusi su kauliniu audiniu. Šis patekimas į kaulus yra bendra visų bifosfonatų savybė ir greičiausiai yra struktūrinio panašumo į pirofosfatą pasekmė. Kaip ir kitų bifosfonatų, zoledrono rūgšties išsilaikymo kauliniame audinyje laikas yra labai ilgas. Iš kaulinio audinio ji labai lėtai išsiskiria atgal į sisteminę kraujotaką ir pašalinama pro inkstus. Bendrasis organizmo klirensas yra $5,04 \pm 2,5$ l/h neatsižvelgiant į dozę, lytį, amžių, rasę ar kūno svorį. Skirtingiems individams ir tam pačiam individui zoledrono rūgšties plazmos klirensas svyravo atitinkamai 36% ir 34%. Pailginus infuzijos trukmę nuo 5 min. iki 15 min., 30% sumažėja zoledrono rūgšties koncentracija infuzijos pabaigoje, tačiau tai neturi įtakos plotui po koncentracijos plazmoje kreive laiko atžvilgiu.

Santykis tarp farmakokinetikos ir farmakodinamikos

Specifinių vaistų tarpusavio sąveikos tyrimų su zoledrono rūgštimi neatlikta. Zoledrono rūgštis nemetabolizuojama žmogaus organizme ir ši medžiaga veikia labai silpnai arba visiškai neveikia kaip tiesioginis ir (ar) negrįžtamas nuo metabolizmo priklausomas P450 fermentų inhibitorius, todėl mažai tikėtina, kad ji sumažintų metabolinių klirensą medžiagų, metabolizuojamų citochromo P450 fermentų sistemos. Zoledrono rūgštis nelabai aktyviai jungiasi su plazmos baltymais (susijungia maždaug 43-55%), ir jungimasis nepriklauso nuo koncentracijos. Todėl mažai tikėtina sąveika dėl vaistinių preparatų, kurių didelė dalis susijungia su baltymais, išstūmimo iš junginio su baltymais.

Specialios žmonių grupės (žr. 4.2 skyrių)

Inkstų funkcijos sutrikimas

64 tirtų pacientų zoledrono rūgšties inkstų klirensas koreliavo su kreatinino klirensu, inkstų klirensas atitiko $75 \pm 33\%$ kreatinino klirenso, kurio vidurkis buvo 84 ± 29 ml/min (ribos – 22–143 ml/min). Pacientams, kuriems buvo nesunkus ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos nepakankamumas, $AUC_{(0-24\text{ h})}$ padidėjo nedaug, maždaug 30–40%, lyginant su pacientų, kurių inkstų funkcija normali, taip pat nestebėta vaistinio preparato kumuliacijos po kartotinių dozių, nesvarbu, kokia buvo inkstų funkcija. Tai rodo, kad zoledrono rūgšties dozės koreguoti nereikia, kai yra nesunkus ($Cl_{cr} = 50$ – 80 ml/min) ir vidutinio sunkumo (kreatinino klirensas ne mažesnis kaip 35 ml/min) inkstų funkcijos nepakankamumas. Zoledrono rūgšties negalima vartoti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų nepakankamumas (kreatinino klirensas yra < 35 ml/min), nes šiems pacientams gali padidėti inkstų nepakankamumo rizika.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ūminis toksiškumas

Didžiausia neletali vienkartinė intraveninė dozė buvo 10 mg/kg kūno svorio pelėms ir 0,6 mg/kg žiurkėms. Vienkartinės dozės infuzijos šunims tyrimų metu 1,0 mg/kg dozės infuzija per 15 min. buvo gerai toleruojama ir neveikė inkstų.

Poūmis ir lėtinis toksiškumas

Intraveninės infuzijos tyrimų metu buvo nustatyta, kaip zoledrono rūgštis veikė žiurkių inkstus, kai buvo skiriama 0,6 mg/kg dozė 15 min. infuzija kas 3 dienas, iš viso 6 kartus (kumuliacinė dozė, atitinkanti AUC, maždaug 6 kartus didesnę negu gydomoji ekspozicija žmogui). Šunys gerai toleravo penkias 15 min. 0,25 mg/kg dozės infuzijas kas 2–3 savaites (kumuliacinė dozė 7 kartus didesnė negu gydomoji ekspozicija žmogui). Intraveninio boliuso tyrimų metu gerai toleruojamos dozės mažėjo ilgėjant tyrimo trukmei: žiurkės ir šunys gerai toleravo atitinkamai 0,2 mg/kg ir 0,02 mg/kg paros dozes 4 savaites, o 52 savaites – tik atitinkamai 0,01 mg/kg ir 0,005 mg/kg.

Kartotinai vartojant ilgiau, kai kumuliacinė ekspozicija buvo daug didesnė už didžiausią numatomą ekspoziciją žmogui, toksiškai paveikiami kiti organai, įskaitant virškinimo traktą ir kepenis bei infuzijos į veną vietą. Klinikinė šių radinių reikšmė nežinoma. Kartotinių dozių tyrimų metu dažniausiai buvo nustatomas padidėjęs augančių gyvūnų ilgųjų kaulų metafizių pirmiausia akytosios medžiagos kiekis vartojant beveik visas dozes. Tai rodo junginio farmakologinį antirezorbcinį aktyvumą.

Reprodukcinis toksiškumas

Teratologiniai tyrimai buvo atlikti su dviejų rūšių gyvūnais, vaistą skiriant po oda. Žiurkėms, gavusioms $\geq 0,2$ mg/kg dozę, stebėtas teratogeninis poveikis, pasireiškęs išoriniais, vidaus organų ir skeleto sklaidos defektais. Žiurkėms distocija stebėta skiriant mažiausią tiriamąją dozę (0,01 mg/kg kūno svorio). Jokio teratogeninio ar embriotoksinio (fetotoksinio) poveikio nestebėta triušiams, tačiau patelėms, gavusioms 0,1 mg/kg dozę, toksinis poveikis išryškėjo dėl sumažėjusio kalcio koncentracijos serume.

Mutageninis ir kancerogeninis poveikis

Zoledrono rūgštis neveikė mutageniškai atliktų mutageniškumo testų metu, o kancerogeniškumo tyrimai neatskleidė jokio kancerogeninio poveikio.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Manitolis (E 421)
Natrio citrato dihidratas (E 331)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Saugoti šį vaistinį preparatą nuo kontakto su bet kokiais kalcio turinčiais tirpalais. Zoledronic Acid Hospira draudžiama maišyti ar švirkšti į veną su bet kuriais kitais vaistiniais preparatais.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidaryto infuzinio maišelio: 2 metai

Atidaryto maišelio: 24 valandas 2 °C–8 °C temperatūroje

Mikrobiologiniu požiūriu vaistinį preparatą reikia vartoti nedelsiant. Jeigu jis vartojamas ne iš karto, už saugojimo laiką ir sąlygas prieš vartojimą atsako vartotojas, tačiau vaisto nereikėtų laikyti ilgiau kaip 24 val. 2 °C–8 °C temperatūroje.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.
Pirmą kartą atidaryto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

100 ml polipropileno maišeliai su atsukamu polipropileno dangteliu uždarytu, padengti poliesterio/polipropileno plėvele.

Pakuotės dydis

Zoledronic Acid Hospira tiekiamą pakuotėmis po vieną maišelį.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Vienkartiniam vartojimui.

Vartoti galima tik skaidrų, be nuosėdų ir nepakeitusį spalvos tirpalą.

Prieš vartojimą šaldytuve laikytam tirpalui reikia leisti sušilti iki kambario temperatūros. Ruošiant vaistinį preparatą ir infuzijos metu būtina laikytis aseptikos reikalavimų.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/800/004

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2012 m. lapkričio 19 d.
Paskutinio perregistravimo data 2017m. rugpjūčio 24d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai yra išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos;

kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Registruotojas turi užtikrinti, kad paciento priminimo kortelėje būtų pateikta informacija apie žandikaulio osteonekrozę

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ 1 FLAKONUI – BENDRA PAKUOTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zoledronic Acid Hospira 4 mg/5 ml koncentratas infuziniam tirpalui
zoledrono rūgštis

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Viename flakone yra 4 mg zoledrono rūgšties (monohidrato).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Taip pat yra manitolio, natrio citrato ir injekcinio vandens.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui

4 mg/5 ml
1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti tik į veną.
Prieš vartojimą praskiesti.
Tik vienkartiniam vartojimui.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP {mm/MMMM}
Praskiestas 2 °C–8 °C temperatūroje išlieka stabilus 24 valandas.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
FLAKONO ETIKETĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Zoledronic Acid Hospira 4 mg/5 ml sterilus koncentratas
i.v.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP {mm/MMMM}

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

6. KITA

Prieš vartojimą praskiesti.

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONO DĖŽUTĖ 1 FLAKONUI – BENDRA PAKUOTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml infuzinis tirpalas
zoledrono rūgštis

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Viename maišelyje yra 4 mg zoledrono rūgšties (monohidrato).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Taip pat yra manitolio, natrio citrato, injekcinio vandens ir natrio chloridas.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Infuzinis tirpalas
4 mg/100 ml
1 maišelis leidimui

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti tik į veną.
Tik vienkartiniam vartojimui.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP {mm/MMMM}

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĒL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/800/003

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

MAIŠELIO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml infuzinis tirpalas
zoledrono rūgštis
Leisti į veną

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP {mm/MMMM}

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

6. KITA

Pfizer Europe MA EEIG

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONO DĖŽUTĖ 1 FLAKONUI – BENDRA PAKUOTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Zoledronic Acid Hospira 5 mg/100 ml infuzinis tirpalas
zoledrono rūgštis

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename 100 ml maišelyje yra 5 mg zoledrono rūgšties (monohidrato).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Manitolis, natrio citratas ir injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Infuzinis tirpalas
1 maišelis leidimui

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti tik į veną.
Tik vienkartiniam vartojimui.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP {mm/MMMM}
Po atidarymo: 24 h 2 °C–8 °C temperatūroje.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/800/004

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

MAIŠELIO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Zoledronic Acid Hospira 5 mg/100 ml infuzinis tirpalas
zoledrono rūgštis
Leisti į veną

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP {mm/MMMM}

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

6. KITA

Pfizer Europe MA EEIG

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Zoledronic Acid Hospira 4 mg/5 ml koncentratas infuziniam tirpalui zoledrono rūgštis

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Zoledronic Acid Hospira ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jums skiriant Zoledronic Acid Hospira
3. Kaip vartoti Zoledronic Acid Hospira
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Zoledronic Acid Hospira
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Zoledronic Acid Hospira ir kam jis vartojamas

Zoledronic Acid Hospira sudėtyje esanti veiklioji medžiaga yra zoledrono rūgštis, kuri priklauso medžiagų, vadinamų bisfosfonatais, grupei. Zoledrono rūgštis jungiasi prie kaulų ir lėtina kaulų pokyčių atsiradimo greitį. Šis vaistas vartojamas:

- **apsaugoti nuo kaulų komplikacijų**, pvz., lūžių, pasireiškimo suaugusiems pacientams, kuriems yra metastazių į kaulus (iš pirminio vėžinio židinio į kaulus išplitusiam vėžiui);
- **kalcio kiekiui kraujyje mažinti** suaugusiems pacientams, kai dėl naviko poveikio kalcio kiekis yra per didelis; navikai gali greitinti normalius kaulų pokyčius ir tokiu būdu didinti kalcio atpalaidavimą iš kaulinės medžiagos; ši būklė dar vadinama naviko sukelta hiperkalcemija (NSH).

2. Kas žinotina prieš jums skiriant Zoledronic Acid Hospira

Tiksliai laikykitės visų gydytojo nurodymų.

Prieš pradėdami gydymą Zoledronic Acid Hospira, gydytojas atliks kraujo tyrimus, o vėliau reguliariai tikrins Jūsų organizmo reakciją į gydymą.

Zoledronic Acid Hospira Jums skirti negalima:

- jeigu žindote kūdikį;
- jeigu yra alergija zoledrono rūgščiai, kitiems bisfosfonatams (vaistų grupei, kuriai priklauso zoledrono rūgštis) arba bet kuriai pagalbinei Zoledronic Acid Hospira medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja prieš Jums skiriant Zoledronic Acid Hospira:

- jeigu Jums buvo ar yra **inkstų funkcijos sutrikimų**;
- jeigu skaudėjo ar **skauda žandikaulį, jis patinęs ar sustingęs**, jaučiate sunkumą žandikaulio srityje ar, jeigu kliba dantis. Gydytojas gali paprašyti Jūsų pasitikrinti dantis, prieš pradėdamas gydymą Zoledronic Acid Hospira;
- jeigu **gydotės dantis** ar Jums numatyta atlikti odontologinę operaciją, pasakykite odontologui, kad Jums skiriamas gydymas Zoledronic Acid Hospira ir pasakykite apie dantų gydymą savo

gydytojui.

Zoledronic Acid Hospira gydymo metu, Jūs turite palaikyti gerą burnos ertmės higieną (taip pat reguliariai valytis dantis) ir profilaktiškai juos tikrintis.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją ir odontologą, jeigu atsirado kokios nors burnos ertmės ar dantų problemos, tokios kaip iškritęs dantis, skausmas ar patinimas, arba opų negijimas ar išskyros, nes tai gali būti taip vadinamos žandikaulio nekrozės požymiai.

Pacientams, kuriems yra skiriama chemoterapija ir (arba) radioterapija, kurie vartoja kortikosteroidus, kuriems yra planuojamos odontologinės operacijos, kurie neatlieka profilaktinio dantų patikrinimo, kuriems yra dantenų ligos, kurie rūko arba anksčiau vartojo bisfosfonatų (vaistų, skirtų gydyti arba apsaugoti nuo kaulų sutrikimų) gali pasireikšti didesnė žandikaulio nekrozės pasireiškimo rizika.

Gauta pranešimų apie Zoledronic Acid Hospira vartojusiems pacientams pastebėtus sumažėjusio kalcio kiekio kraujyje (hipokalcemijos) atvejus, dėl kurių kartais pasireiškia raumenų mėšlungis, sausa oda ar deginimo pojūtis. Gauta pranešimų apie dėl sunkios hipokalcemijos pasireiškusių nereguliaraus širdies plakimo (širdies aritmijų), traukulių, raumenų spazmų ir trūkčiojimų (tetanijos) atvejus. Kai kuriais atvejais hipokalcemija gali lemti pavojų gyvybei. Jeigu Jums yra bet kuri iš šių būklių, nedelsdami pasakykite gydytojui. Jei Jums yra įtariama hipokalcemija, ji turi būti koreguojama prieš pradėdant vartoti pirmąją Zoledronic Acid Hospira dozę. Jums bus paskirta atitinkamai vartoti kalcio ir vitamino D papildų.

65 metų ir vyresniems pacientams

65 metų ir vyresniems žmonėms Zoledronic Acid Hospira vartoti galima. Nėra duomenų, rodančių, kad jiems reikėtų laikytis papildomų atsargumo priemonių.

Vaikams ir paaugliams

Zoledronic Acid Hospira nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 18 metų paaugliams ir vaikams.

Kiti vaistai ir Zoledronic Acid Hospira

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Ypač svarbu pasakyti gydytojui, jei kartu vartojate:

- aminoglikozidų (vaistų, vartojamų sunkiai infekcinei ligai gydyti), kalcitonino (tam tikro tipo vaisto, vartojamo osteoporozėi po menopauzės ir hiperkalcemijai gydyti), kilpinių diuretikų (tam tikro tipo vaistų, vartojamų padidėjusiam kraujospūdžiui ar edemai mažinti) arba kitų kalcio kiekį mažinančių vaistų, nes jų derinys su bisfosfonatais gali per daug sumažinti kalcio kiekį kraujyje;
- talidomido (vaisto, vartojamo tam tikro tipo kraujo vėžiui, apimančiam kaulus, gydyti) ar bet kurių kitų vaistų, kurie gali pažeisti inkstus;
- kitų vaistų, kurių sudėtyje taip pat yra zoledrono rūgšties ir kurių vartojama osteoporozėi bei kitoms nevēžinėms kaulų ligoms gydyti arba bet kurių kitų bisfosfonatų, kadangi bendras poveikis, šių vaistų vartojant kartu su Zoledronic Acid Hospira, nežinomas;
- antiangiogeninių vaistų (vartojamų vėžiui gydyti), nes vartojant šių vaistų kartu su Zoledronic Acid Hospira, buvo pastebėta padidinta žandikaulio nekrozės (ŽON) rizika.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Zoledronic Acid Hospira neturėtumėte vartoti nėštumo metu. Jei esate nėščia, ar įtariate, jog pastojote, pasakykite apie tai gydytojui.

Zoledronic Acid Hospira žindymo laikotarpiu vartoti negalima.

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Vartojant Zoledronic Acid Hospira labai retais atvejais pastebėtas mieguistumas ir apsnūdimas. Todėl

būtina laikytis atsargumo vairuojant, valdant mechanizmus ir atliekant kitus dėmesio koncentracijos reikalaujančius veiksmus.

Zoledronic Acid Hospira sudėtyje yra natrio

Šio vaisto dozavimo vienetu yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Zoledronic Acid Hospira

- Zoledronic Acid Hospira turi būti skiriama tik sveikatos priežiūros specialisto, turinčio patirties skirti bisfosfonatų į veną (vartojimas i. v.).
- Jūsų gydytojas rekomenduos, kad prieš kiekvieną vaisto vartojimą gertumėte pakankamai vandens; tai padės išvengti dehidracijos (skysčių netekimo).
- Atidžiai laikykitės visų kitų gydytojo, slaugytojos ar vaistininko nurodymų.

Kiek Zoledronic Acid Hospira skiriama

- Įprasta vienkartinė dozė yra 4 mg.
- Jei Jums yra inkstų sutrikimų, gydytojas, atsižvelgdamas į inkstų veiklos sutrikimo sunkumą, skirs mažesnę dozę.

Kaip dažnai Zoledronic Acid Hospira skiriama

- Jei Jums vaisto skiriama apsaugoti nuo kaulų komplikacijų pasireiškimo dėl metastazių į kaulus,
- Zoledronic Acid Hospira infuziją Jums skirs kas 3–4 savaites.
- Jei Jums vaisto skiriama kalcio kiekiui kraujyje mažinti, paprastai Jums skirs tik vieną Zoledronic Acid Hospira infuziją.

Kaip Zoledronic Acid Hospira vartojama

Zoledronic Acid Hospira per mažiausiai 15 minučių lašiniu būdu (infuzija) skiriama į veną ir turėtų būti skiriama kaip vienetinė intraveninė tirpalo infuzija per atskirą infuzijų sistemą.

Pacientui, kuriam kalcio kiekis kraujyje nėra per didelis, kasdien papildomai bus skiriama kalcio ir vitamino D papildų.

Jei esate gydomas didesne, negu turėtų būti, Zoledronic Acid Hospira doze

Jei Jūs vartojate didesnę nei rekomenduojama dozę, Jus turi atidžiai stebėti gydytojas. To reikia todėl, kad gali atsirasti serumo elektrolitų sutrikimų (pvz., nenormalus kalcio, fosforo ir magnio kiekis) ir (ar) pakisti inkstų funkcija, įskaitant sunkų inkstų sutrikimą. Jei kalcio kiekis per daug sumažės, Jums jį gali reikėti papildyti kalcio infuzija.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Dažniausias šalutinis poveikis būna lengvas ir greitai išnyksta.

Apie bet kurį toliau nurodytą sunkų šalutinį poveikį nedelsdami pasakykite gydytojui.

Dažnas (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 asmeniui iš 10):

- sunkus inkstų veiklos sutrikimas (tai paprastai nustatys gydytojas atlikęs tam tikrus specifinius kraujo tyrimus);
- sumažėjęs kalcio kiekis kraujyje.

Nedažnas (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 asmeniui iš 100):

- burnos, dantų ir (arba) žandikaulio skausmas, burnos ertmės gleivinės patinimas ar žaizdų negijimas burnoje ar žandikaulyje, išskyros, žandikaulio srities tirpimo ar sunkumo pojūtis arba išklibęs dantis. Tai gali būti žandikaulio kaulinio audinio pažeidimo (osteonekrozės) požymis. Jeigu Jums pasireikštų tokių simptomų Zoledronic Acid Hospira gydymo metu ar po jo,

- nedelsiant pasakykite savo gydytojui ir odontologui;
- osteoporozė po menopauzės gydyti zoledrono rūgšties vartojančioms pacientėms pasireiškė nereguliarus širdies susitraukimų ritmo (prieširdžių virpėjimo) atvejų; šiuo metu nežinoma, ar ši nereguliarų širdies susitraukimų ritmą sukelia zoledrono rūgšties vartojimas, tačiau turėtumėte pranešti gydytojui, jeigu pavartojus zoledrono rūgšties patiriate šių simptomų;
- sunki alerginė reakcija: dusulys, daugiausia veido ir gerklės patinimas.

Retas (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 asmeniui iš 1 000):

- kaip sumažėjusio kalcio kiekio pasekmė: nereguliarus širdies plakimas (širdies aritmijos; antrinės dėl hipokalcemijos);
- inkstų funkcijos sutrikimas, vadinamas Fankoni sindromu (paprastai jis nustatomas gydytojui paskyrus tam tikrus šlapimo tyrimus).

Labai retas (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 asmeniui iš 10 000):

- kaip sumažėjusio kalcio kiekio pasekmė: traukuliai, tirpimo pojūtis ir tetanija (antriniai dėl hipokalcemijos);
- pasikalbėkite su savo gydytoju, jeigu Jums skauda ausį, iš ausies teka išskyros ir (arba) Jums prasidėjęs ausies uždegimas. Tai gali būtų ausyje esančio kaulo pažeidimo požymiai.
- osteonekrozė taip pat buvo labai retai stebima kituose kauluose, nei žandikaulio, ypač klubo ar šlaunikaulio. Jeigu Jums gydymo Zoledronic Acid Hospira metu, ar nutraukus gydymą, pasireiškė naujai, arba sustiprėjęs jau esantys tokie simptomai, kaip gėlimas, skausmas ar standumas, nedelsiant pasakykite savo gydytojui.

Apie toliau nurodytą šalutinį poveikį gydytojui pasakykite nedelsiant

Labai dažnas (gali pasireikšti dažniau kaip 1 asmeniui iš 10):

- sumažėjęs fosfatų kiekis kraujyje.

Dažnas (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 asmeniui iš 10):

- galvos skausmas ir į gripą panašus sindromas, pasireiškiantis karščiavimu, nuovargiu, silpnumu, mieguistumu, drebuliu bei kaulų, sąnarių ir (ar) raumenų skausmu. Dažniausiai specifiskai gydyti nereikia, o požymiai greitai (per kelias valandas ar dienas) praeina savaime;
- virškinimo trakto reakcijos, t.y. pykinimas ir vėmimas bei apetito stoka;
- akių junginės uždegimas;
- sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių skaičius (mažakraujystė).

Nedažnas (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 asmeniui iš 100):

- padidėjusio jautrumo reakcijos;
- žemas kraujo spaudimas;
- krūtinės skausmas;
- injekcijos vietos odos reakcijos (paraudimas arba patinimas), išbėrimas, niežulys;
- aukštas kraujospūdis, dusulys, galvos svaigimas, nerimas, miego sutrikimai, pakitęs skonio pojūtis, drebėjimas, plaštakų ir pėdų dilgčiojimas ar tirpimas, viduriavimas, vidurių užkietėjimas, pilvo skausmas, burnos sausmė;
- sumažėjęs baltųjų kraujo kūnelių ir trombocitų skaičius;
- sumažėjęs magnio ir kalio kiekis kraujyje. Gydytojas tai stebės ir prireikus imsis reikiamų priemonių;
- padidėjęs kūno svoris;
- sustiprėjęs prakaitavimas;
- mieguistumas;
- neryškus matymas, ašarojimas, akies jautrumas šviesai;
- staigus sušalimas ir alpulis, vangumas arba kolapsas;
- pasunkėjęs kvėpavimas su švokštimu ar kosuliu;
- dilgėlinė.

Retas (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 asmeniui iš 1 000):

- sulėtėjęs širdies ritmas
- sumišimas;
- retais atvejais ilgai nuo osteoporozės gydomiems pacientams gali neįprastoje vietoje lūžti šlaunies kaulas. Jeigu jaučiate šlaunies, klubo ar kirkšnies skausmą, silpnumą ar diskomfortą, kreipkitės į gydytoją, nes tai gali būti ankstyvi galimo šlaunikaulio lūžio požymiai;
- intesticinė plaučių liga (plaučių oro maišelius supančio audinio uždegimas);
- į gripą panašūs simptomai įskaitant artritą ir sąnarių patinimą;
- skausmingas akies paraudimas ir (arba) patinimas.

Labai retas (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 asmeniui iš 10 000):

- alpimas dėl sumažėjusio kraujospūdžio;
- sunkus kaulų, sąnarių ir (arba) raumenų skausmas, kartais ribojantis minėtų organų funkcijas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Zoledronic Acid Hospira

Gydytojas, slaugytoja ar vaistininkas žino, kaip tinkamai laikyti Zoledronic Acid Hospira (žr. 6 skyrių).

6. Pakuotės turinys ir kita informacija**Zoledronic Acid Hospira sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra zoledrono rūgštis. Viename flakone yra 4 mg zoledrono rūgšties (monohidrato pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra manitolis, natrio citratas, injekcinis vanduo.

Zoledronic Acid Hospira išvaizda ir kiekis pakuotėje

Zoledronic Acid Hospira išleidžiama skysto koncentrato pavidalu (dar vadinama koncentratu infuziniam tirpalui arba steriliu koncentratu) flakonais.

Viename flakone 4 mg zoledrono rūgšties.

Kiekvienoje pakuotėje yra flakonas su koncentratu.

Registruotojas

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

Gamintojas

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

BE/LU

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

BG

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

CZ

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

DK

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**LT**

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

HU

Pfizer Kft.
Tel: + 36 1 488 37 00

MT

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

Pharmaceutical Trading Co Ltd
Tηλ: 24656165

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

INFORMACIJA MEDICINOS IR SVEIKATOS PRIEŽIŪROSSPECIALISTAMS

Toliau pateikiama informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Kaip paruošti ir leisti Zoledronic Acid Hospira

- Infuzijos tirpalui, kurio sudėtyje būtų 4 mg zoledrono rūgšties, paruošti Zoledronic Acid Hospira (5 ml) reikia skiesti 100 ml infuzinio tirpalo be kalcio ar kitu infuziniu tirpalu, kurio sudėtyje nėra divalentinių katijonų. Jeigu reikia mažesnės Zoledronic Acid Hospira dozės, pirmiausia pritraukti reikiamą tirpalo tūrį, kaip nurodyta žemiau, ir po to jį toliau skiesti 100 ml infuzinio tirpalo. Kad būtų išvengta nesuderinamumo, tirpalą galima skiesti 0,9% m/t natrio chlorido injekciniu tirpalu arba 5% m/t gliukozės tirpalu.

Zoledronic Acid Hospira negalima maišyti su kalcio turinčiais tirpalais ar kitu infuziniu tirpalu, kurio sudėtyje yra divalentinių katijonų, tokiu kaip laktatinis Ringerio tirpalas.

Nurodymai, kaip paruošti mažesnę Zoledronic Acid Hospira dozę: Pritraukti reikiamą skystojo koncentrato tūrį:

- 4,4 ml, kai dozė yra 3,5 mg;
- 4,1 ml, kai dozė yra 3,3 mg;
- 3,8 ml, kai dozė yra 3,0 mg.

- Tik vienkartiniam vartojimui. Nesuvartotą tirpalą reikia išmesti. Galima vartoti tik skaidrų tirpalą, kuriame nėra jokių matomų dalelių ir kai nepakitusi jo spalva. Ruošiantis infuzijai reikia laikytis aseptikos reikalavimų.

- Mikrobiologiniu požiūriu, atskiestą infuzinį tirpalą reikia vartoti nedelsiant. Jeigu jis iš karto nevertojamas, už laikymo sąlygas ir trukmę prieš vartojimą atsako vartotojas. Paprastai laikymo 2 °C–8 °C trukmė neturi būti ilgesnė kaip 24 val. Prieš vartojimą šaldytuve laikytam tirpalui reikia leisti sušilti iki kambario temperatūros.

- Tirpalas, kurio sudėtyje yra zoledrono rūgšties sulašinamas į veną per 15 minučių per atskirą infuzijų sistemą. Prieš Zoledronic Acid Hospira vartojimą ir po vartojimo būtina nustatyti paciento hidratacijos būklę ir įsitikinti, kad ji yra pakankama.

- Tyrimų su įvairaus tipo infuzijų sistemomis, pagamintomis iš polivinilchlorido, polietileno ir polipropileno metu nesuderinamumo su Zoledronic Acid Hospira nepastebėta.

- Duomenų apie Zoledronic Acid Hospira suderinamumą su kitais į veną vartojamais vaistinėmis preparatais nėra, todėl medikamento negalima maišyti su kitais vaistinėmis preparatais bei medžiagomis, visada jį reikia lašinti per atskirą infuzijos liniją.

Kaip laikyti Zoledronic Acid Hospira

- Zoledronic Acid Hospira laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant pakuotės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Zoledronic Acid Hospira vartoti negalima.
- Neatidarytam flakonui specialių laikymo sąlygų nereikia.
- Atskiestą Zoledronic Acid Hospira reikia suvartoti nedelsiant, kad būtų išvengta mikrobiologinio užteršimo.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml infuzinis tirpalas zoledrono rūgštis

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Zoledronic Acid Hospira ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jums skiriant Zoledronic Acid Hospira
3. Kaip vartoti Zoledronic Acid Hospira
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Zoledronic Acid Hospira
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Zoledronic Acid Hospira ir kam jis vartojamas

Zoledronic Acid Hospira sudėtyje esanti veiklioji medžiaga yra zoledrono rūgštis, kuri priklauso medžiagų, vadinamų bisfosfonatais, grupei. Zoledrono rūgštis jungiasi prie kaulų ir lėtina kaulų pokyčių atsiradimo greitį. Šis vaistas vartojamas:

- **apsaugoti nuo kaulų komplikacijų**, pvz., lūžių, pasireiškimo suaugusiems pacientams, kuriems yra metastazių į kaulus (iš pirminio vėžinio židinio į kaulus išplitusiam vėžiui);
- **kalcio kiekiui kraujyje mažinti** suaugusiems pacientams, kai dėl naviko poveikio kalcio kiekis yra per didelis; navikai gali greitinti normalius kaulų pokyčius ir tokiu būdu didinti kalcio atpalaidavimą iš kaulinės medžiagos; ši būklė dar vadinama naviko sukelta hiperkalcemija (NSH).

2. Kas žinotina prieš jums skiriant Zoledronic Acid Hospira

Tiksliai laikykitės visų gydytojo nurodymų.

Prieš pradėdami gydymą Zoledronic Acid Hospira, gydytojas atliks kraujo tyrimus, o vėliau reguliariai tikrins Jūsų organizmo reakciją į gydymą.

Zoledronic Acid Hospira Jums skirti negalima:

- jeigu žindote kūdikį;
- jeigu yra alergija zoledrono rūgščiai, kitiems bisfosfonatams (vaistų grupei, kuriai priklauso zoledrono rūgštis) arba bet kuriai pagalbinei Zoledronic Acid Hospira medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja prieš Jums skiriant Zoledronic Acid Hospira:

- jeigu Jums buvo ar yra **inkstų funkcijos sutrikimų**;
- jeigu skaudėjo ar **skauda** žandikaulį, jis **patinęs ar sustingęs**, jaučiate sunkumą žandikaulio srityje ar, jeigu kliba dantis. Gydytojas gali paprašyti Jūsų pasitikrinti dantis, prieš pradėdamas gydymą Zoledronic Acid Hospira;
- jeigu **gydotės dantis** ar Jums numatyta atlikti odontologinę operaciją, pasakykite odontologui, kad Jums skiriamas gydymas Zoledronic Acid Hospira ir pasakykite apie dantų gydymą savo

gydytojui.

Zoledronic Acid Hospira gydymo metu, Jūs turite palaikyti gerą burnos ertmės higieną (taip pat reguliariai valytis dantis) ir profilaktiškai juos tikrintis.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją ir odontologą, jeigu atsirado kokių nors burnos ertmės ar dantų problemų, tokių kaip iškritęs dantis, skausmas ar patinimas, arba opų negijimas ar išskyros, nes tai gali būti taip vadinamos žandikaulio nekrozės požymiai.

Pacientams, kuriems yra skiriama chemoterapija ir (arba) radioterapija, kurie vartoja kortikosteroidus, kuriems yra planuojamos odontologinės operacijos, kurie neatlieka profilaktinio dantų patikrinimo, kuriems yra dantenų ligos, kurie rūko arba anksčiau vartojo bisfosfonatų (vaistų, skirtų gydyti arba apsaugoti nuo kaulų sutrikimų) gali pasireikšti didesnė žandikaulio nekrozės pasireiškimo rizika.

Gauta pranešimų apie Zoledronic Acid Hospira vartojusiems pacientams pastebėtus sumažėjusio kalcio kiekio kraujyje (hipokalcemijos) atvejus, dėl kurių kartais pasireiškia raumenų mėšlungis, sausa oda ar deginimo pojūtis. Gauta pranešimų apie dėl sunkios hipokalcemijos pasireiškusių nereguliaraus širdies plakimo (širdies aritmijų), traukulių, raumenų spazmų ir trūkčiojimų (tetanijos) atvejus. Kai kuriais atvejais hipokalcemija gali lemti pavojų gyvybei. Jeigu Jums yra bet kuri iš šių būklių, nedelsdami pasakykite gydytojui. Jei Jums yra įtariama hipokalcemija, ji turi būti koreguojama prieš pradėdant vartoti pirmąją Zoledronic Acid Hospira dozę. Jums bus paskirta atitinkamai vartoti kalcio ir vitamino D papildų.

65 metų ir vyresniems pacientams

65 metų ir vyresniems žmonėms Zoledronic Acid Hospira vartoti galima. Nėra duomenų, rodančių, kad jiems reikėtų laikytis papildomų atsargumo priemonių.

Vaikams ir paaugliams

Zoledronic Acid Hospira nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 18 metų paaugliams ir vaikams.

Kiti vaistai ir Zoledronic Acid Hospira

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui. Ypač svarbu pasakyti gydytojui, jei kartu vartojate:

- aminoglikozidų (vaistų, vartojamų sunkiai infekcinei ligai gydyti), kalcitonino (tam tikro tipo vaisto, vartojamo osteoporozėi po menopauzės ir hiperkalcemijai gydyti), kilpinių diuretikų (tam tikro tipo vaistų, vartojamų padidėjusiam kraujospūdžiui ar edemai mažinti) arba kitų kalcio kiekį mažinančių vaistų, nes jų derinys su bisfosfonatais gali per daug sumažinti kalcio kiekį kraujyje;
- talidomido (vaisto, vartojamo tam tikro tipo kraujo vėžiui, apimančiam kaulus, gydyti) ar bet kurių kitų vaistų, kurie gali pažeisti inkstus;
- kitų vaistų, kurių sudėtyje taip pat yra zoledrono rūgšties ir kurių vartojama osteoporozėi bei kitoms nevēžinėms kaulų ligoms gydyti arba bet kurių kitų bisfosfonatų, kadangi bendras poveikis, šių vaistų vartojant kartu su Zoledronic Acid Hospira, nežinomas;
- antiangiogeninių vaistų (vartojamų vėžiui gydyti), nes vartojant šių vaistų kartu su Zoledronic Acid Hospira, buvo pastebėta padidinta žandikaulio nekrozės (ŽON) rizika.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Zoledronic Acid Hospira neturėtumėte vartoti nėštumo metu. Jei esate nėščia, ar įtariate, jog pastojote, pasakykite apie tai gydytojui.

Zoledronic Acid Hospira žindymo laikotarpiu vartoti negalima.

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Vartojant Zoledronic Acid Hospira labai retais atvejais pastebėtas mieguistumas ir apsnūdymas. Todėl

būtina laikytis atsargumo vairuojant, valdant mechanizmus ir kitus dėmesio koncentracijos reikalaujančius veiksmus.

Zoledronic Acid Hospira sudėtyje yra natrio

Kiekviename šio vaisto dozavimo vienetu yra 360 mg natrio (pagrindinis maisto ruošimo komponentas / stalo druska). Tai atitinka 18% didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiesiems.

3. Kaip vartoti Zoledronic Acid Hospira

- Zoledronic Acid Hospira turi būti skiriama tik sveikatos priežiūros specialisto, turinčio patirties skirti bisfosfonatų į veną.
- Jūsų gydytojas rekomenduos, kad prieš kiekvieną vaisto vartojimą gertumėte pakankamai vandens; tai padės išvengti dehidracijos (skysčių netekimo).
- Atidžiai laikykitės visų kitų gydytojo, slaugytojos ar vaistininko nurodymų.

Kiek Zoledronic Acid Hospira skiriama

- Įprasta vienkartinė dozė yra 4 mg.
- Jei Jums yra inkstų sutrikimų, gydytojas, atsižvelgdamas į inkstų veiklos sutrikimo sunkumą, skirs mažesnę dozę.

Kaip dažnai Zoledronic Acid Hospira skiriama

- Jei Jums vaisto skiriama apsaugoti nuo kaulų komplikacijų pasireiškimo dėl metastazių į kaulus,
- Zoledronic Acid Hospira infuziją Jums skirs kas 3–4 savaites.
- Jei Jums vaisto skiriama kalcio kiekiui kraujyje mažinti, paprastai Jums skirs tik vieną Zoledronic Acid Hospira infuziją.

Kaip Zoledronic Acid Hospira vartojamas

Zoledronic Acid Hospira per mažiausiai 15 minučių lašiniu būdu (infuzija) skiriama į veną ir turėtų būti skiriama kaip vienetinė intraveninė tirpalo infuzija per atskirą infuzijų sistemą.

Pacientui, kuriam kalcio kiekis kraujyje nėra per didelis, kasdien papildomai bus skiriama kalcio ir vitamino D papildų.

Jei esate gydomas didesne, negu turėtų būti, Zoledronic Acid Hospira doze

Jei Jūs vartojate didesnę nei rekomenduojama dozę, Jus turi atidžiai stebėti gydytojas. To reikia todėl, kad gali atsirasti serumo elektrolitų sutrikimų (pvz., nenormalus kalcio, fosforo ir magnio kiekis) ir (ar) pakisti inkstų funkcija, įskaitant sunkų inkstų sutrikimą. Jei kalcio kiekis per daug sumažės, Jums jį gali reikėti papildyti kalcio infuzija.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Dažniausias šalutinis poveikis būna lengvas ir greitai išnyksta.

Apie bet kurį toliau nurodytą sunkų šalutinį poveikį nedelsdami pasakykite gydytojui.

Dažnas (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 asmeniui iš 10):

- sunkus inkstų veiklos sutrikimas (tai paprastai nustatys gydytojas atlikęs tam tikrus specifinius kraujo tyrimus);
- sumažėjęs kalcio kiekis kraujyje.

Nedažnas (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 asmeniui iš 100):

- burnos, dantų ir (arba) žandikaulio skausmas, burnos ertmės gleivinės patinimas ar žaizdų negijimas burnoje ar žandikaulyje, išskyros, žandikaulio srities tirpimo ar sunkumo pojūtis arba

išklibęs dantis. Tai gali būti žandikaulio kaulinio audinio pažeidimo (osteonekrozės) požymiai. Jeigu Jums pasireikštų tokių simptomų Zoledronic Acid Hospira gydymo metu ar po jo, nedelsiant pasakykite savo gydytojui ir odontologui;

- osteoporozei po menopauzės gydyti zoledrono rūgšties vartojančioms pacientėms pasireiškė nereguliarus širdies susitraukimų ritmo (prieširdžių virpėjimo) atvejų; šiuo metu nežinoma, ar šį nereguliarų širdies susitraukimų ritmą sukelia zoledrono rūgšties vartojimas, tačiau turėtumėte pranešti gydytojui, jeigu pavartojus zoledrono rūgšties patiriate šių simptomų;
- sunki alerginė reakcija: dusulys, daugiausia veido ir gerklės patinimas.

Retas (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 asmeniui iš 1 000):

- kaip sumažėjusio kalcio kiekio pasekmė: nereguliarus širdies plakimas (širdies aritmijos; antrinės dėl hipokalcemijos);
- inkstų funkcijos sutrikimas, vadinamas Fankoni sindromu (paprastai jis nustatomas gydytojui paskyrus tam tikrus šlapimo tyrimus).

Labai retas (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 asmeniui iš 10 000):

- kaip sumažėjusio kalcio kiekio pasekmė: traukuliai, tirpimo pojūtis ir tetanija (antriniai dėl hipokalcemijos);
- pasikalbėkite su savo gydytoju, jeigu Jums skauda ausį, iš ausies teka išskyros ir (arba) Jums prasidėjęs ausies uždegimas. Tai gali būtų ausyje esančio kaulo pažeidimo požymiai.
 - osteonekrozė taip pat buvo labai retai stebima kituose kauluose, nei žandikaulio, ypač klubo ar šlaunikaulio. Jeigu Jums gydymo Zoledronic Acid Hospira metu, ar nutraukus gydymą, pasireikštų naujai, arba sustiprėtų jau esantys tokie simptomai, kaip gėlimas, skausmas ar standumas, nedelsiant pasakykite savo gydytojui.

Apie toliau nurodytą šalutinį poveikį gydytojui pasakykite nedelsiant

Labai dažnas (gali pasireikšti dažniau kaip 1 asmeniui iš 10):

- sumažėjęs fosfatų kiekis kraujyje.

Dažnas (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 asmeniui iš 10):

- galvos skausmas ir į gripą panašus sindromas, pasireiškiantis karščiavimu, nuovargiu, silpnumu, mieguistumu, drebuliu bei kaulų, sąnarių ir (ar) raumenų skausmu. Dažniausiai specifiskai gydyti nereikia, o požymiai greitai (per kelias valandas ar dienas) praeina savaime;
- virškinimo trakto reakcijos, t. y. pykinimas ir vėmimas bei apetito stoka;
- akių junginės uždegimas;
- sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių skaičius (mažakraujystė).

Nedažnas (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 asmeniui iš 100):

- padidėjusio jautrumo reakcijos;
- žemas kraujo spaudimas;
- krūtinės skausmas;
- injekcijos vietos odos reakcijos (paraudimas arba patinimas), išbėrimas, niežulys;
- aukštas kraujospūdis, dusulys, galvos svaigimas, nerimas, miego sutrikimai, pakitęs skonio pojūtis, drebėjimas, plaštakų ir pėdų dilgčiojimas ar tirpimas, viduriavimas, vidurių užkietėjimas, pilvo skausmas, burnos sausmė;
- sumažėjęs baltųjų kraujo kūnelių ir trombocitų skaičius;
- sumažėjęs magnio ir kalio kiekis kraujyje. Gydytojas tai stebės ir prireikus imsis reikiamų priemonių;
- padidėjęs kūno svoris;
- sustiprėjęs prakaitavimas;
- mieguistumas;
- neryškus matymas, ašarojimas, akies jautrumas šviesai;
- staigus sušalimas ir alpulys, vangumas arba kolapsas;
- pasunkėjęs kvėpavimas su švokštimu ar kosuliu;

- dilgėlinė.

Retas (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 asmeniui iš 1 000):

- sulėtėjęs širdies ritmas
- sumišimas;
- retais atvejais ilgai nuo osteoporozės gydomiems pacientams gali neįprastoje vietoje lūžti šlaunies kaulas. Jeigu jaučiate šlaunies, klubo ar kirkšnies skausmą, silpnumą ar diskomfortą, kreipkitės į gydytoją, nes tai gali būti ankstyvi galimo šlaunikaulio lūžio požymiai;
- intesticinė plaučių liga (plaučių oro maišelius supančio audinio uždegimas);
- į gripą panašūs simptomai įskaitant artritą ir sąnarių patinimą;
- skausmingas akies paraudimas ir (arba) patinimas.

Labai retas (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 asmeniui iš 10 000):

- alpimas dėl mažo kraujospūdžio.
- sunkus kaulų, sąnarių ir (arba) raumenų skausmas, retkarčiais negalį.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Zoledronic Acid Hospira

Gydytojas, slaugytoja ar vaistininkas žino, kaip tinkamai laikyti Zoledronic Acid Hospira (žr. 6 skyrių).

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Zoledronic Acid Hospira sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra zoledrono rūgštis. Kiekviename 100 ml tirpalo maišelyje yra 4 mg zoledrono rūgšties (monohidrato pavidalu). Viename mililitre tirpalo yra 0,04 mg zoledrono rūgšties (monohidrato pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra manitolis, natrio citratas, natrio chloridas ir injekcinis vanduo (žr. 2 skyrių „Zoledronic Acid Hospira sudėtyje yra natrio“).

Zoledronic Acid Hospira išvaizda ir kiekis pakuotėje

Zoledronic Acid Hospira yra skaidrus bespalvis tirpalas. Paruoštas vartojimui infuzinis tirpalas tiekiamas 100 ml plastiko maišeliuose. Kiekvienoje pakuotėje yra po vieną maišelį su 4 mg zoledrono rūgšties.

Registruotojas

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

Gamintojas

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

INFORMACIJA MEDICINOS IR SVEIKATOS PRIEŽIŪROS SPECIALISTAMS

Toliau pateikiama informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Kaip paruošti ir leisti Zoledronic Acid Hospira

- Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml infuziniame tirpale yra 4 mg zoledrono rūgšties 100 ml infuzinio tirpalo, kuris skirtas vartoti iš karto pacientams, kurių inkstų funkcija yra normali.
- Tik vienkartiniam vartojimui. Nesuvartotą tirpalą reikia išmesti. Galima vartoti tik skaidrų tirpalą, kuriame nėra jokių matomų dalelių ir kai nepakitusi jo spalva. Ruošiantis infuzijai reikia laikytis aseptikos reikalavimų.
- Mikrobiologiniu požiūriu, atskiestą infuzinį tirpalą reikia vartoti nedelsiant. Jeigu jis iš karto nevartojamas, už laikymo sąlygas ir trukmę prieš vartojimą atsako vartotojas. Paprastai laikymo 2 °C–8 °C trukmė neturi būti ilgesnė kaip 24 val. Prieš vartojimą šaldytuve laikytam tirpalui reikia leisti sušilti iki kambario temperatūros.
- Tirpalo, kurio sudėtyje yra zoledrono rūgšties, negalima papildomai skiesti ir maišyti su kitais infuziniais tirpalais. Tirpalas yra sulašinamas į veną per 15 minučių per atskirą infuzijų sistemą. Prieš Zoledronic Acid Hospira vartojimą ir po vartojimo būtina nustatyti paciento hidratacijos būklę ir įsitikinti, kad ji yra pakankama.
- Pacientams, kurių inkstų funkcija yra normali, Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml infuzinio tirpalo galima vartoti iš karto, papildomai praskiesti nereikia. Pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, turi būti paruošta mažesnė zoledrono rūgšties dozė, taip, kaip nurodyta toliau.

Kaip paruošti mažesnę dozę pacientams, kuriems pradinis CLcr ≤ 60 ml/min., nurodyta toliau esančioje 1 lentelėje. Prieš vartojimą, iš maišelio ištraukite lentelėje nurodytą Zoledronic Acid Hospira tirpalo tūrį.

1 lentelė. Mažesnės Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml infuzinio tirpalo dozės paruošimas

Pradinis kreatinino klirensas (ml/min.)	Ištraukite toliau nurodytą Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml infuzinio tirpalo tūrį (ml)	Pakeista dozė (mg zoledrono rūgšties 100 ml tirpalo) *
50-60	12,0	3,5
40-49	18,0	3,3
30-39	25,0	3,0

* Dozės apskaičiuotos taip, kad siektina AUC būtų 0,66 (mg•h/l) (CLcr = 75 ml/min). Tikėtina, kad sumažintos pacientų, kuriems yra inkstų pažeidimas, dozės pasieks tą patį AUC, nustatytą pacientams, kurių kreatinino klirensas 75 ml/min.

- Tyrimų su įvairaus tipo infuzijų sistemomis, pagamintomis iš polivinilchlorido, polietileno ir polipropileno metu nesuderinamumo su Zoledronic Acid Hospira nepastebėta.

- Duomenų apie Zoledronic Acid Hospira suderinamumą su kitais į veną vartojamais vaistiniais preparatais nėra, todėl medikamento negalima maišyti su kitais vaistiniais preparatais bei medžiagomis, visada jį reikia lašinti per atskirą infuzijos liniją.

Kaip laikyti Zoledronic Acid Hospira

- Zoledronic Acid Hospira laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant pakuotės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Zoledronic Acid Hospira vartoti negalima.
- Maišeliui specialių laikymo sąlygų nereikia.
- Atidarius maišelį, vaistinį preparatą reikia vartoti nedelsiant, kad būtų išvengta mikrobinio užteršimo.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Zoledronic Acid Hospira 5 mg/100 ml infuzinis tirpalas zoledrono rūgštis

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Zr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Zoledronic Acid Hospira ir kam ji vartojama
2. Kas žinotina prieš Jums skiriant Zoledronic Acid Hospira
3. Kaip vartojama Zoledronic Acid Hospira
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Zoledronic Acid Hospira
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Zoledronic Acid Hospira ir kam ji vartojama

Zoledronic Acid Hospira veikioji medžiaga yra zoledrono rūgštis, kuri priklauso vaistų, vadinamų bisfosfonatais grupei, suaugusiųjų kaulų Pedžeto (*Paget*) ligai gydyti, grupei.

Normalu, kad senas kaulas pašalinamas ir jį pakeičia nauja kaulinė medžiaga. Šis procesas vadinamas kaulų rekonstrukcija. Sergant Pedžeto (*Paget*) liga, kaulų rekonstrukcija vyksta per greitai, o nauja kaulinė medžiaga formuojasi netvarkingai, todėl ji būna silpnesnė negu normali. Jeigu liga negydoma, kaulai gali deformuotis, skaudėti ir lūžti. Vartojant Zoledronic Acid Hospira, sunormalėja kaulų rekonstrukcija, užtikrinamas normalus kaulo formavimasis ir atstatomas kaulo stiprumas.

2. Kas žinotina prieš jums skiriant Zoledronic Acid Hospira

Prieš vartodami Zoledronic Acid Hospira laikykitės visų gydytojo, vaistininko arba slaugytojos nurodymų.

Jums negalima skirti Zoledronic Acid Hospira:

- jeigu yra alergija zoledrono rūgščiai, kitiems bisfosfonatams arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu yra hipokalcemija (t.y. per maža kalcio koncentracija kraujyje);
- jeigu Jums yra rimtų inkstų funkcijos sutrikimų;
- jeigu esate nėščia;
- jeigu žindote kūdikį.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Zoledronic Acid Hospira:

- jeigu vartojate bet kurį kitą vaistą, kurio sudėtyje yra zoledrono rūgšties, t.y. tos pačios veikliosios medžiagos, kaip ir Zoledronic Acid Hospira sudėtyje (zoledrono rūgštis yra vartojama suaugusiems pacientams, sergantiems kai kuriais vėžio tipais, siekiant apsaugoti nuo kaulų komplikacijų arba siekiant sumažinti kalcio kiekį);
- jeigu Jums buvo ar yra inkstų funkcijos sutrikimų;
- jeigu negalite kasdien vartoti kalcio papildų;
- jeigu Jums chirurgiškai pašalintos kelios ar visos prieskydinės liaukos kakle;

- jeigu Jums pašalinta žarnų dalis.

Vaistui patekus į rinką gauta pranešimų apie šalutinį poveikį, vadinamą žandikaulio osteonekroze (ŽON) (žandikaulio kaulų pažeidimai), pacientams, vartojantiems zoledrono rūgšties osteoporozės gydymui. ŽON taip pat gali atsirasti ir po gydymo.

Svarbu sustabdyti ar išvengti ŽON vystymosi, nes tai skausminga būklė, kuri yra sunkiai gydoma. Siekiant sumažinti žandikaulio osteonekrozės atsiradimo riziką, reikia imtis keleto atsargumo priemonių.

Prieš vartojant Zoledronic Acid Hospira, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai, jeigu:

- turite kokių nors burnos ertmės ar dantų problemų, tokių kaip, prasta dantų būklė, dantenu ligos ar planuojamas danties traukimas;
- neatliekate profilaktinio dantų patikrinimo arba ilgą laiką netikrinote dantų būklės;
- rūkote (tai gali padidinti dantų problemų riziką);
- anksčiau vartojote bisfosfonatų (vaistų, skirtų gydyti arba apsaugoti nuo kaulų sutrikimų);
- vartojate vaistus, vadinamus kortikosteroidais (tokius, kaip prednizolonas arba deksametazonas);
- sergate vėžiu.

Gydytojas gali paprašyti Jūsų pasitikrinti dantis, prieš pradėdamas gydymą Zoledronic Acid Hospira.

Zoledronic Acid Hospira gydymo metu Jūs turite palaikyti gerą burnos ertmės higieną (taip pat reguliariai valyti dantis) ir profilaktiškai juos tikrintis. Jei nešiojate dantų protezus, turėtumėte įsitikinti, kad jie Jums tinkami. Jei Jums atliktas dantų gydymas ar ruošiatės atlikti odontologinę operaciją (pvz., traukti dantis), pasakykite apie tai gydytojui ir pasakykite odontologui, kad vartojate Zoledronic Acid Hospira. Nedelsdami kreipkitės į gydytoją ir odontologą, jeigu atsirado kokios nors burnos ertmės ar dantų problemos, tokios kaip iškritęs dantis, skausmas ar patinimas, arba opų negijimas ar išskyros, nes tai gali būti žandikaulio nekrozės požymiai.

Būklės stebėjimo tyrimai

Prieš kiekvienos Zoledronic Acid Hospira dozės skyrimą Jūsų gydytojas atliks kraujo tyrimus, kad patikrintų Jūsų inkstų veiklą (nustatytą kreatinino koncentraciją kraujyje). Svarbu, kad per kelias valandas prieš Zoledronic Acid Hospira skyrimą Jūs išgertumėte mažiausiai 2 stiklines skysčių (pavyzdžiui, vandens), kaip nurodys Jūsų gydytojas arba slaugytoja.

Vaikams ir paaugliams

Zoledronic Acid Hospira nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 18 metų asmenims.

Kiti vaistai ir Zoledronic Acid Hospira

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai.

Gydytojui svarbu žinoti apie visus Jūsų vartojamus vaistus, ypač jeigu vartojate bet kokių inkstus žalojančių vaistų (pvz., aminoglikozidų) arba diuretikų (šlapimą varančių vaistų), kurie gali sukelti dehidraciją (skysčių netekimą).

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jei esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, Zoledronic Acid Hospira vartoti draudžiama.

Prieš vartojant šį vaistą, būtina pasitarti su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Jei vartodami Zoledronic Acid Hospira jaučiate galvos svaigimą, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų iki tol, kol pasijusite geriau.

Zoledronic Acid Hospira sudėtyje yra natrio

Šio vaisto dozavimo vienetu yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartojama Zoledronic Acid Hospira

Atidžiai laikykitės visų Jūsų gydytojo ar slaugytojos nurodymų. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

Pedžeto (*Paget*) ligai gydyti Zoledronic Acid Hospira skirti gali tik gydytojas, turintis kaulų Pedžeto (*Paget*) ligos gydymo patirties.

Įprasta dozė yra 5 mg, kurią gydytojas ar slaugytoja skirs Jums vienkartinę infuziją į veną. Infuzijos trukmė – mažiausiai 15 minučių. Kadangi Zoledronic Acid Hospira veikia ilgai, Jums gali neprireikti kitos dozės metus ar ilgiau. Gydytojas Jums pasakys, jei reikės kartoti gydymą.

Gydytojas gali Jums rekomenduoti vartoti kalcio ir vitamino D papildų (pvz., tablečių) bent pirmąsias 10 dienų po Zoledronic Acid Hospira vartojimo. Svarbu tiksliai laikytis nurodymų, kad po infuzijos kalcio kiekis Jūsų kraujyje netaptų per mažas. Gydytojas Jus supažindins su hipokalcemijos požymiais.

Zoledronic Acid Hospira vartojimas su maistu ir gėrimais

Prieš Zoledronic Acid Hospira vartojimą ir po jo gerkite pakankamai skysčių (mažiausiai vieną ar dvi stiklines) taip, kaip nurodė gydytojas. Tai apsaugos nuo dehidracijos (skysčių netekimo). Zoledronic Acid Hospira vartojimo dieną galite valgyti įprastai. Visa tai ypatingai svarbu daryti diuretikų (šlapimą varančių vaistų) vartojantiems pacientams ir senyviems pacientams (65 metų ir vyresniems).

Ką daryti pamiršus pavartoti Zoledronic Acid Hospira?

Kiek galima greičiau kreipkitės į gydytoją ar ligoninę, kad būtų paskirta nauja vaisto vartojimo data.

Prieš nustojant vartoti Zoledronic Acid Hospira

Jei galvojate nustoti vartoti Zoledronic Acid Hospira, kitos dozės vartojimo dieną kreipkitės į gydytoją ir aptarkite tai su juo. Jūsų gydytojas patars ir nuspręs, kiek ilgai Jums reikia vartoti Zoledronic Acid Hospira.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Su pirmąja vaisto infuzija susiję šalutiniai poveikiai yra labai dažni (pasireiškia daugiau kaip 30% pacientų), tačiau po kartotinių infuzijų jie retėja. Daugelis šalutinių reiškinių (pvz., karščiavimas, šaltkrėtis, raumenų ar sąnarių skausmas ir galvos skausmas) pasireiškia per pirmąsias tris dienas po Zoledronic Acid Hospira vartojimo. Jie paprastai yra lengvi ar vidutinio sunkumo ir praeina per tris dienas. Jūsų gydytojas gali rekomenduoti vartoti nestiprių skausmą malšinančių vaistų, pvz., ibuprofeno ar paracetamolio, kad šie šalutiniai reiškiniai sumažėtų. Šalutinio poveikio pasireiškimo tikimybė mažėja su kiekvienos kitos Zoledronic Acid Hospira dozės vartojimu.

Kai kurie šalutinio poveikio reiškiniai gali būti sunkūs

Dažnas (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 asmeniui iš 10)

Osteoporozei gydyti Zoledronic Acid Hospira vartojančioms moterims po menopauzės pasireiškė nereguliarus širdies ritmas (prieširdžių virpėjimas). Šiuo metu nežinoma, ar Zoledronic Acid Hospira sukelia šį nereguliarų širdies ritmą, tačiau jei pavartojus Zoledronic Acid Hospira Jums pasireikštų tokių požymių, pasakykite apie tai gydytojui.

Nedažnas (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 asmeniui iš 100)

Akių patinimas, paraudimas, skausmas ir niežulys arba padidėjęs akių jautrumas šviesai.

Labai retas (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 10 000 žmonių)

Pasikalbėkite su savo gydytoju, jeigu Jums skauda ausį, iš ausies teka išskyros ir (arba) Jums prasidėjęs ausies uždegimas. Tai gali būtų ausyje esančio kaulo pažeidimo požymiai.

Nežinomo dažnio (dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

Burnos ir (arba) žandikaulio skausmas, patinimas arba opų negijimas burnoje ar žandikaulyje, išskyros, žandikaulio tirpimo arba apsnikimo pojūtis, danties iškritimas. Tai gali būti žandikaulio kaulinio audinio pažeidimo (osteonekrozės) požymiai. Zoledronic Acid Hospira gydymo metu ar po jo, jeigu Jums pasireikštų tokių simptomų, nedelsdami apie tai pasakykite odontologui ir gydytojui.

Gali pasireikšti inkstų sutrikimų (pvz., sumažėti šlapimo gamyba ir išsiskyrimas). Prieš paskirdamas kiekvieną Zoledronic Acid Hospira dozę, gydytojas turi atlikti kraujo tyrimus ir nustatyti Jūsų inkstų veiklą. Svarbu, kad per kelias valandas prieš Zoledronic Acid Hospira skyrimą Jūs išgertumėte mažiausiai 2 stiklines skysčių (pavyzdžiui, vandens), kaip nurodys Jūsų gydytojas.

Jeigu pastebėjote bet kurį iš šių šalutinių reiškinių, Jūs turite nedelsiant pranešti gydytojui.

Zoledronic Acid Hospira gali sukelti kitų šalutinio poveikio reiškinių**Labai dažnas (gali pasireikšti dažniau kaip 1 asmeniui iš 10):**

karščiavimas.

Dažnas (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 asmeniui iš 10):

galvos skausmas, svaigimas, negalavimas, vėmimas, viduriavimas, raumenų skausmas, kaulų ir (arba) sąnarių skausmas, nugaros, rankų ar kojų skausmas, į gripą panašūs požymiai (pvz., nuovargis, šaltkrėtis, sąnarių ir raumenų skausmas), šaltkrėtis, nuovargio ir interesų stokos pojūtis, silpnumas, skausmas, negalavimas, infuzijos vietos patinimas ir (arba) skausmas.

Gauta pranešimų, kad Pedžeto (*Paget*) liga sergantiems pacientams pasireiškia sumažėjusio kalcio kiekio kraujyje požymių, pvz., raumenų spazmai, tirpimo ar dilgčiojimo jausmas, ypač aplink burną.

Osteoporozei gydyti zoledrono rūgšties vartojančioms moterims po menopauzės pasireiškė nereguliarus širdies ritmas (prieširdžių virpėjimas). Šiuo metu nežinoma, ar zoledrono rūgštis sukelia šį nereguliarų širdies ritmą, tačiau jei, vartojant Zoledronic Acid Hospira, Jums pasireikštų tokių požymių, pasakykite apie tai gydytojui.

Nedažnas (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 asmeniui iš 100):

gripas, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių kiekis, apetito nebuvimas, nemiga, mieguistumas, kuriam kartu gali būti būdingas sumažėjęs budrumas ir suvokimas, dilgčiojimo ar tirpimo jausmas, ypač stiprus nuovargis, drebėjimas, laikinas sąmonės netekimas, akies infekcija ar dirginimas arba uždegimas su skausmu ir paraudimu, svaigimo pojūtis, padidėjęs kraujospūdis, raudonis, kosulys, dusulys, sutrikęs virškinimas, pilvo skausmas, vidurių užkietėjimas, sausumas burnoje, rėmuo, odos bėrimas, sustiprėjęs prakaitavimas, niežulys, odos paraudimas, kaklo skausmas, sustingę raumenys, kaulai ir (arba) sąnariai, patinę sąnariai, raumenų spazmai, peties skausmas, krūtinės ląstos ir krūtinės raumenų skausmas, sąnarių uždegimas, raumenų silpnumas, pakitę inkstų tyrimų rezultatai, neįprastai dažnas šlapinimasis, patinę rankos, čiurnos ar pėdos, troškulys, danties skausmas, skonio pakitimas.

Retas (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 asmeniui iš 1 000)

retais atvejais ilgai nuo osteoporozės gydomiems pacientams gali neįprastoje vietoje lūžti šlaunies kaulas. Jeigu jaučiate šlaunies, klubo ar kirkšnies skausmą, silpnumą ar diskomfortą, kreipkitės į gydytoją, nes tai gali būti ankstyvi galimo šlaunikaulio lūžio požymiai. Retai gali būti nustatomas sumažėjęs fosfatų kiekis kraujyje.

Nežinomo dažnio (dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

sunkios alerginės reakcijos, įskaitant galvos svaigimą ir sunkumą kvėpuoti, patinimą (daugiausia veido ir gerklės), kraujospūdžio sumažėjimą, antrinė dehidratacija dėl ūminės fazės reakcijų (po vartojimo atsiradusių simptomų, pvz., karščiavimo, vėmimo ar viduriavimo).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Zoledronic Acid Hospira

Gydytojas, vaistininkas ar slaugytoja žino, kaip tinkamai laikyti Zoledronic Acid Hospira.

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant dėžutės ar maišelio po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.
- Neatidarytam maišeliui specialių laikymo sąlygų nereikia.
- Atidarius maišelį, vaistą reikia vartoti nedelsiant, kad būtų išvengta mikrobiologinio užteršimo. Jeigu jis vartojamas ne iš karto, už saugojimo laiką ir sąlygas prieš vartojimą atsako vartotojas, tačiau vaisto nereikėtų laikyti ilgiau kaip 24 val. 2 °C - 8 °C temperatūroje. Prieš vartojimą šaldytuve laikytam tirpalui reikia leisti sušilti iki kambario temperatūros.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Zoledronic Acid Hospira sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra zoledrono rūgštis. Kiekviename 100 ml tirpalo maišelyje yra 5 mg bevandenės zoledrono rūgšties (monohidrato pavidalu).
Viename mililitre tirpalo yra 0,05 mg zoledrono rūgšties (monohidrato pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra manitolis, natrio citratas, injekcinis vanduo.

Zoledronic Acid Hospira išvaizda ir kiekis pakuotėje

Zoledronic Acid Hospira yra skaidrus bespalvis tirpalas. Paruoštas vartojimui infuzinis tirpalas tiekiamas 100 ml plastiko maišeliuose.

Registruotojas

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

Gamintojas

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

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

DK

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

HU

Pfizer Kft.
Tel: + 36 1 488 37 00

MT

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

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Informacija tik medicinos ir sveikatos priežiūros specialistams

Kaip paruošti ir vartoti Zoledronic Acid Hospira

Zoledronic Acid Hospira yra paruošta vartoti.

Vienkartiniam vartojimui. Nesuvartotą tirpalą reikia išmesti. Vartoti galima tik skaidrų, be nuosėdų ir nepakeitusį spalvos tirpalą. Zoledronic Acid Hospira draudžiama maišyti ar švirkšti į veną kartu su bet kokiais vaistiniais preparatais, jį reikia lašinti per atskirą infuzinę sistemą vienodu greičiu. Infuzijos trukmė turi būti ne mažesnė kaip 15 min. Saugoti, kad Zoledronic Acid Hospira nekontaktuotų su kalcio turinčiais tirpalais. Prieš vartojimą šaldytuve laikytam tirpalui reikia leisti sušilti iki kambario temperatūros. Ruošiant vaistinį preparatą ir infuzijos metu būtina laikytis aseptikos reikalavimų. Infuzija atliekama pagal įprastinę medicinos praktiką.

Kaip laikyti Zoledronic Acid Hospira

- Šį vaistinį preparatą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
 - Ant dėžutės ar maišelio po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaistinio preparato vartoti negalima.
 - Neatidarytam maišeliui specialių laikymo sąlygų nereikia.
 - Atidarius, vaistinį preparatą reikia vartoti nedelsiant, kad būtų išvengta mikrobinio užteršimo.
- Jeigu jis vartojamas ne iš karto, už saugojimo laiką ir sąlygas prieš vartojimą atsako vartotojas, tačiau vaistinio preparato nereikėtų laikyti ilgiau kaip 24 val. 2 °C–8 °C temperatūroje. Prieš vartojimą šaldytuve laikytam tirpalui leisti sušilti iki kambario temperatūros.