

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zoledrono rūgštis medac 4 mg/100 ml infuzinis tirpalas

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename buteliuke su 100 ml tirpalo yra 4 mg zoledrono rūgšties (*acidum zoledronicum*) (monohidrato pavidalu).

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

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Infuzinis tirpalas

Skaidrus, 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 rūgštis medac pacientui gali išrašyti ir skirti tik intraveninių bisfosfonatų vartojimo patirties turintis sveikatos priežiūros specialistas. Pacientams, gydomiems Zoledrono rūgštis medac, reikia pateikti 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 turi papildomai vartoti 500 mg geriamojo kalcio ir 400 TV vitamino D per parą.

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

NSH gydymas

Suaugusieji ir senyvi žmonės

Rekomenduojama vienkartinė dozė hiperkalcemijai gydyti (kai pagal albuminą koreguota kalcio koncentracija serume yra $\geq 12,0$ mg/dl ar $3,0$ 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 µmol/l ar > 4,5 mg/dl. Dozės koreguoti nereikia pacientams, kuriems yra NSH ir kreatinino koncentracija serume < 400 µmol/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 daugine mieloma 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 pradėdant gydyti yra sunkus inkstų pažeidimas, diagnozuojamas šiems pacientams, kai CLcr < 30 ml/min. Pacientai, kurių kreatinino koncentracija serume buvo > 265 µmol/l arba > 3,0 mg/dl, nebuvo įtraukti į zoledrono rūgštis klinikinius tyrimus.

Pacientams, kurių inkstų funkcija yra normali (apibūdinama kaip CLcr > 60 ml/min.), zoledrono rūgštis 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, apibūdinamas CLcr 30-60 ml/min., rekomenduojamos tokios zoledrono rūgštis dozės (taip pat žr. 4.4 skyrių):

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

*Dozės apskaičiuotos taip, kad siektinas 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 serume reikia nustatyti prieš kiekvieną 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 µmol/l), padidėjimas 0,5 mg/dl arba 44 µmol/l;
- pacientams, kurių pradinė kreatinino koncentracija serume buvo nenormali (> 1,4 mg/dl arba > 124 µmol/l), padidėjimas 1,0 mg/dl arba 88 µmol/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 neištirti. Turimi duomenys pateikiami 5.1 skyriuje, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Vartojimo metodas

Leisti į veną.

Zoledrono rūgštis medac 4 mg/100 ml infuzinį tirpalą reikia skirti vienkartinė mažiausiai 15 minučių trukmės infuzija į veną.

Pacientams, kurių inkstų funkcija yra normali (apibūdinama kaip CLcr > 60 ml/min.), zoledrono rūgštis 4 mg/100 ml infuzinio tirpalo papildomai praskiesti nereikia.

Pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, rekomenduojama skirti mažesnes Zoledrono rūgštis medac 4 mg/100 ml dozes (žr. informaciją anksčiau skyriuje „Dozavimas“ ir 4.4 skyrių).

Kaip paruošti mažesnę dozę pacientams, kuriems pradinis $CL_{Cr} \leq 60$ ml/min., nurodyta toliau esančioje 1 lentelėje. Iš buteliuko išsiurbkite nurodytą Zoledrono rūgštis medac 4 mg/100 ml tirpalo tūrį ir jį pakeiskite tokiu pat steriliaus 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo arba 5 % gliukozės injekcinio tirpalo tūriu.

1 lentelė. Mažesnės Zoledrono rūgštis medac 4 mg/100 ml infuzinio tirpalo dozės paruošimas

Pradinis kreatinino klirensas (ml/min.)	Išsiurbkite toliau nurodytą Zoledrono rūgštis medac infuzinio tirpalo tūrį (ml)	Pakeiskite toliau nurodytu steriliaus 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido arba 5 % gliukozės injekcinio tirpalo tūriu (ml)	Pakeista dozė (mg zoledrono rūgštis 100 ml tirpalo)
50-60	12,0	12,0	3,5
40-49	18,0	18,0	3,3
30-39	25,0	25,0	3,0

Zoledrono rūgštis medac 4 mg/100 ml infuzinį tirpalą draudžiama maišyti su kitais infuziniais tirpalais; jo reikia skirti vienkartinė intravenine infuzija per atskirą infuzijų sistemą.

Būtina užtikrinti pakankamą paciento hidrataciją prieš zoledrono rūgštis infuziją ir po jos.

4.3 Kontraindikacijos

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

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Bendros atsargumo priemonės

Prieš zoledrono rūgštis 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.

Osteoporozės indikacijoms ir Pedžeto kaulų ligai gydyti yra ir kitų vaistinių preparatų, kurių veiklioji medžiaga yra zoledrono rūgštis. Zoledrono rūgštis medac vartojantiems pacientams negalima kartu skirti gydymo tokiais 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 rūgštis gali sutrikdyti inkstų funkciją. Veiksniai, galintys didinti inkstų funkcijos pablogėjimo riziką, yra dehidratacija, esantis inkstų pažeidimas, kartotiniai zoledrono rūgštis 4 mg 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, progresuojantis iki inkstų nepakankamumo ir dializės. Kartais, nors ir rečiau, padidėjusi kreatinino koncentracija serume nustatoma pacientams, kurie nuolat vartoja rekomenduojamas zoledrono rūgštis dozes su skeletu susijusių reiškinų 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 rūgštis medac 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

Klinikinių tyrimų metu ir vaistui patekus į rinką, pacientams, gydomiems zoledrono rūgštimi, nedažnai registruota žandikaulio osteonekrozė (ŽON). 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 atveju nustatyta dažniau, nei sergantiems kitais vėžiniais susirgimais (žr. 5.1 skyrių).

Pacientams, kuriems burnoje yra neišgydytų atvirų minkštojo audinio pažeidimų, išskyrus neatidėliotino gydymo reikalaujančias būkles, gydymo arba naujo gydymo kurso pradžią reikia atidėti. Prieš pradėdant gydymą bisfosfonatais, pacientams, kuriems yra kitų rizikos veiksnių, rekomenduojama apžiūrėti dantis ir atlikti atitinkamas profilaktines odontologines procedūras bei atlikti individualų naudos ir rizikos santykio įvertinimą.

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

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

Visus pacientus reikia raginti palaikyti gerą burnos higieną, reguliariai tikrintis dantis ir nedelsiant pranešti apie bet kokius burnos simptomus, pvz., dantų klībėjimą, skausmą ar patinimą arba negyjančias žaizdas ar išskyras gydymo Zoledrono rūgštis medac metu. Gydymo metu invazines

odontologines procedūras reikia atlikti tik atidžiai apsvačius, reikia vengti jas atlikti, jei neseniai buvo arba greitai bus vartojama zoledrono rūgštis.

Pacientams, kuriems gydymo bisfosfonatais metu prasidėjo žandikaulio osteonekrozė, odontologinės operacijos gali pabloginti būklę. Jei pacientui odontologinė procedūra būtina, nėra duomenų, ar nutraukus gydymą bisfosfonatais sumažėja žandikaulio osteonekrozės rizika.

Dėl tolesnio pacientų, kuriems pasireiškia ŽON, gydymo reikia spręsti, glaudžiai bendradarbiaujant gydytojui ir odontologui arba burnos chirurgui, turinčiam ŽON gydymo patirties.

Reikia apsvaistyti galimybę laikinai nutraukti gydymą zoledrono rūgštimi, kol būklė praeis ir bus pašalinti ar sumažinti kiti rizikos veiksniai.

Kitų anatominių sričių 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.

Be to, gauta pavienių pranešimų apie kitų anatominių sričių osteonekrozės atvejus, įskaitant klubo ir šlaunikaulio osteonekrozę, daugiausia vėžiu sergantiems suaugusiesiems pacientams, vartojusiems Zoledrono rūgštis medac.

Kaulų ir raumenų skausmas

Vaistiniam preparatui patekus į rinką, bisfosfonatus, įskaitant zoledrono rūgštį, 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 rūgšties 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 lūžes šlaunikaulio kūnas, priešingos pusės šlaunikaulį. Be to, buvo pastebėtas blogas tokių lūžių gijimas. Reikia apsvaistyti, 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 pasireiškusius hipokalcemijos atvejus. Pasireiškus sunkiai hipokalcemijai pastebėta antrinių širdies aritmijų ir nepageidaujamų nervų sistemos sutrikimų (įskaitant traukulius, hipesteziją ir tetanijos atvejus). Gauta pranešimų apie pasireiškusius sunkios hipokalcemijos atvejus, dėl kurios pacientus reikėjo hospitalizuoti. Kai kuriais atvejais hipokalcemija gali būti pavojinga gyvybei (žr. 4.8 skyrių).

Zoledrono rūgštį 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 rūgštį, reikia nustatyti kalcio koncentraciją serume ir būtina pašalinti hipokalcemiją. Pacientų organizmas turi būti pakankamai papildytas kalciumu ir vitaminu D.

Natris

Zoledrono rūgštis medac sudėtyje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

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 vaistinių preparatų 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. Gydomo metu 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.

Zoledrono rūgštis 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 rūgštis negalima vartoti nėštumo metu. Vaisingo amžiaus moterys turi būti informuotos, jog turi vengti pastojimo.

Žindymas

Nežinoma, ar zoledrono rūgštis išsiskiria į motinos pieną. Zoledrono rūgštis negalima vartoti žindyvėms motinoms (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 rūgštis vairuoti ir valdyti mechanizmus reikia atsargiai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Pranešta apie per tris dienas po zoledrono rūgšties vartojimo pasireiškusią 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 2 lentelėje.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

2-ojoje lentelėje nurodytos nepageidaujamos reakcijos nustatytos klinikinių tyrimų metu ir iš poregistracinių pranešimų, dažniausiai po ilgalaikio 4 mg zoledrono rūgšties vartojimo.

2 lentelė

Nepageidaujamos reakcijos suskirstytos pagal dažnį (pirmiausiai nurodant dažniausias) 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).

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Dažnas: Nedažnas: Retas:	Anemija Trombocitopenija, leukocitopenija Pancitopenija
Imuninės sistemos sutrikimai	Nedažnas: Retas:	Padidėjusio jautrumo reakcijos Angioneurozinė edema
Psichikos sutrikimai	Nedažnas: Retas:	Nerimas, sutrikęs miegas Sumišimas
Nervų sistemos sutrikimai	Dažnas: Nedažnas: Labai retas:	Galvos skausmas Svaigulys, parestezija, disgeuzija, hipestezija, hiperestezija, tremoras, mieguistumas Traukuliai, hipestezija ir tetanija (antriniai reiškiniai dėl hipokalcemijos)
Akių sutrikimai	Dažnas: Nedažnas: Retas: Labai retas:	Konjunktyvitas Neryškus matymas, skleritas ir akiduobės uždegimas Uveitas Episkleritas
Širdies sutrikimai	Nedažnas: Retas:	Hipertenzija, hipotenzija, prieširdžių virpėjimas, dėl hipotenzijos pasireiškiantys sinkopė arba kolapsas Bradikardija, širdies aritmijos (antriniai reiškiniai dėl hipokalcemijos)
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpplaučio sutrikimai	Nedažnas: Retas:	Dusulys, kosulys, bronchų konstrikcija Intersticinė plaučių liga
Virškinimo trakto sutrikimai	Dažnas: Nedažnas:	Pykinimas, vėmimas, sumažėjęs apetitas Viduriavimas, vidurių užkietėjimas, pilvo skausmas, dispepsija, stomatitas, burnos džiūvimas

Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Nedažnas:	Niežulys, išbėrimas (įskaitant eriteminį ir makulinį), padidėjęs prakaitavimas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
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 vietų osteonekrozė, įskaitant šlaunikaulio ir klubo osteonekrozę
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	
Dažnas:	Inkstų veiklos sutrikimas
Nedažnas:	Ūminis inkstų nepakankamumas, hematurija, proteinurija
Retas:	Igytas Fankoni sindromas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Dažnas:	Karščiavimas, į gripą panašus sindromas (t. y. nuovargis, stingulys, negalavimas ir karščio pylimas)
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
Tyrimai	
Labai dažnas:	Hipofosfatemija
Dažnas:	Padidėjusi kreatinino ir šlapalo koncentracija kraujyje, hipokalcemija
Nedažnas:	Hipomagnezemija, hipokalemija
Retas:	Hiperkalemija, hipernatremija

Atrinktų 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 įsisenėjęs, 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 daugine mieloma (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 dehidratacija, 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 Zoledrono rūgštis medac, vartojusiems pacientams, dažniausiai vėžiu sergantiems, registruoti žandikaulio kaulų nekrozės atvejai (žr. 4.4 skyrių). Daugeliui šių pacientų taip pat buvo taikoma chemoterapija ir skiriami kortikosteroidai bei buvo vietinės infekcijos, įskaitant osteomielitą, požymių. 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 osteoporozė 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 ≤ 3 dienas 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 registravimo (dažnis retas): Atipiniai šlaunikaulio pogūbriniai ir diafizės lūžiai (nepageidaujama reakcija į bisfosfonatų klasės preparatus).

Su hipokalcemija susijusios nepageidaujamos reakcijos

Skiriant zoledrono rūgšties vadovaujantis registruotomis indikacijomis, hipokalcemijos pasireiškimas yra svarbus rizikos veiksnys. Remiantis tiek klinikinių tyrimų metu, tiek vaistui patekus į rinką pasireiškusių atvejų apžvalga, yra pakankamai duomenų, patvirtinančių ryšį tarp zoledrono rūgšties vartojimo, hipokalcemijos pasireiškimo atvejų ir antrinių 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 įtariamas nepageidaujamas reakcijas

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

4.9 Perdozavimas

Ūminio zoledrono rūgšties perdozavimo 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 vaistai, bisfosfonatai, ATC kodas – M05BA08

Veikimo mechanizmas

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 veiksmingumą gydant metastazinę kaulų ligą. Ikklinikinių 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.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

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, > 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. Mažesniai skaičiai 4 mg zoledrono rūgšties vartojusių pacientų įvyko pataloginiai lūžiai. Gydomo efektyvumas buvo ne toks ryškus pacientams, kuriems buvo blastų sukeltų pažeidimų. Veiksmingumo rezultatai pateikti 3 lentelėje.

Antrojo tyrimo, kuriame dalyvavo pacientai, sergantys solidiniais augliais, išskyrus krūtis ar prostatos vėžį, duomenimis, 4 mg zoledrono rūgštis reikšmingai sumažino pacientų, kuriems nustatyta SP dalį, > 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 %. Veiksmingumo rezultatai pateikti 4 lentelėje.

3 lentelė. Veiksmingumo rezultatai (pacientų, sergančių prostatos vėžiu ir gydomų hormonais)

	<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	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	-		NT	NT	NT
p reikšmė	0,002		NT		NT	

* Apima slankstelių ir ne slankstelių lūžius.

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

NP Nepasiekta.

NT Netaikoma.

4 lentelė. Veiksmingumo rezultatai (solidiniai augliai, išskyrus krūtis 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	-	NT	NT	NT	NT
p reikšmė	0,003		NT		NT	

* Apima slankstelių ir ne slankstelių lūžius.

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

NP Nepasiekta.

NT Netaikoma.

Trečiojo III fazės randomizuoto, dvigubai aklų tyrimo, kuriame dalyvavo daugine mieloma ar krūtis vėžiu sergantys ligoniniai, kuriems yra bent vienas kaulų pažeidimas, metu buvo lygintas 4 mg zoledrono rūgštis arba 90 mg pamidronato, vartojamo kas 3–4 savaites, poveikis. Rezultatai rodo, kad 4 mg zoledrono rūgštis veiksmingumas saugant nuo SP yra panašus į 90 mg pamidronato. Dauginių reiškinų analizė atskleidė reikšmingą 16 % rizikos sumažėjimą pacientams, vartojusiems 4 mg zoledrono rūgštis, palyginti su pacientais, kurie vartojo pamidronato. Veiksmingumo rezultatai pateikti 5 lentelėje.

5 lentelė. Veiksmingumo rezultatai (krūtis vėžiu ar daugine mieloma 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 reiškinių rizikos sumažėjimas ** (%)	16	-	NT	NT	NT	NT
p reikšmė	0,030		NT		NT	

* Apima slankstelių ir ne slankstelių lūžius.

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

NP Nepasiekta.

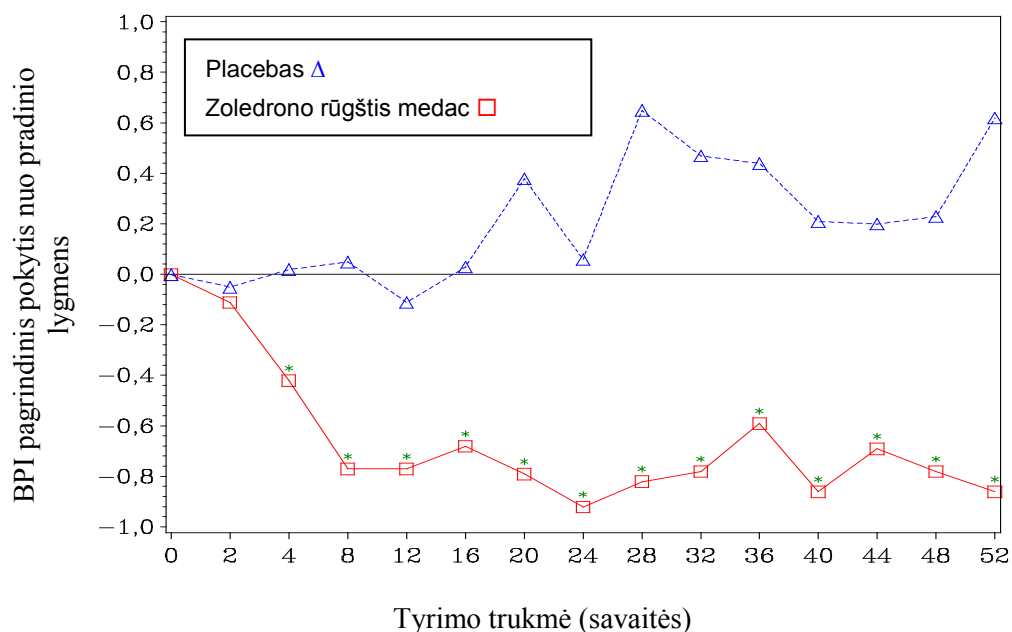
NT Netaikoma.

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 aklų, 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 (reiškinių per žmogaus 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). Vidurinis 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 rūgštis 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 mažesnio nuskausminamųjų preparatų poreikio.

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

6 lentelė. Pacientų, kuriems buvo visiškas atsakas, dalis pagal dienas jungtinių NSH tyrimų metu

	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	55,6 % ($p=0,021$)*	83,3 % ($p=0,010$)*	86,7 % ($p=0,015$)*

(N=90)			
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 vartojant 4 mg ir 0,007 vartojant 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 bendras visų trijų 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 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 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 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 preparatų gydomasis poveikis KMT buvo panašus, tačiau klinikinio tyrimo projektas nebuvo pakankamas, kad rezultatai įrodytų ne prastesnį zoledrono rūgšties veiksmingumą. Ypatingai nebuvo gauta aiškių įrodymų apie 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 priežastinio ryšio, 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 apunkina 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 dažnio 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 (*osteogenesis imperfecta*) sergantiems vaikams pasireiškusių nepageidaujamos reakcijos¹

Nervų sistemos sutrikimai	Dažnas:	Galvos skausmas
Širdies sutrikimai	Dažnas:	Tachikardija
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dažnas:	Nazofaringitas
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas:	Vėmimas, pykinimas
	Dažnas:	Pilvo skausmas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Dažnas:	Skausmas galūnėse, artralgija, skeleto raumenų skausmas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažnas:	Karščiavimas, nuovargis
	Dažnas:	Ūmios fazės [alerginės] reakcijos, skausmas
Tyrimai	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 ūminės fazės reakcijų, hipokalcemijos ir nepaaiškinamos tachikardijos pasireiškimo rizika (lyginant su pamidronato poveikiu), tačiau šis skirtumas mažėjo preparatų infuzuojant pakartotinai.

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti referencinio vaistinio preparato, kurio sudėtyje yra zoledrono rūgšties, tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis naviko sukeltos hiperkalcemijos ir apsaugos nuo skeleto pažeidimų pacientams, kuriems yra pažengęs, išplitęs į kaulus piktybinis procesas, indikacijoms (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

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.

Pasiskirstymas

Pradėjus zoledrono rūgšties infuziją, jos koncentracija plazmoje 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 iki antrosios zoledrono rūgšties infuzijos 28-ąją dieną.

Eliminacija

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 ± 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.

In vitro atliktų tyrimų duomenimis nustatyta, kad zoledrono rūgščiai būdingas nedidelis afinitetas žmogaus kraujo ląstelėms, o koncentracijų intervale nuo 30 ng/ml iki 5 000 ng/ml vidutinis koncentracijų kraujyje ir plazmoje santykis yra 0,59. 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).

Ypatingos populiacijos

Kepenų funkcijos sutrikimas

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

Inkstų funkcijos sutrikimas

Zoledrono rūgšties inkstų klirensas buvo koreliuojamas su kreatinino klirensu. 64 tirtų vėžiu sergančių pacientų inkstų klirensas sudarė 75 ± 33 % kreatinino klirensu, 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 klirensu pacientui, kurio kreatinino klirensas 84 ml/min. Pacientų, kuriems yra sunkus inkstų pažeidimas (kreatinino klirensas < 30 ml/min.), farmakokinetikos duomenų yra mažai.

Vaikų populiacija

Riboti 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 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 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.

Toksinis poveikis reprodukcijai

Zoledrono rūgštis buvo teratogeniška žiurkėms, kai joms į poodį buvo švirkščiamas $\geq 0,2$ 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 galimas kancerogeniškumas

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

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Manitolis
Natrio citratas
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

Neatidaryto buteliuko: 3 metai.

Pirmą kartą atidaryto: nustatyta, kad 2 °C – 8 °C ir 25 °C temperatūroje laikomo tirpalo cheminės ir fizinės savybės išlieka stabilios 4 dienas.

Nustatyta, kad 2 °C – 8 °C ir 25 °C temperatūroje laikomų stiklinių buteliukų, polivinilchlorido, polietileno ir polipropileno infuzijų sistemų bei infuzijų maišelių (užpildytų 9 % mg/ml (0,9%) natrio chlorido injekciniu tirpalu arba 5 % gliukozės tirpalu) cheminės ir fizinės savybės išlieka stabilios 96 valandas.

Pirmą kartą atidaryto ir praskiesto: mikrobiologiniu požiūriu vaistinį preparatą vartoti nedelsiant. Jeigu jis iš karto nevartojamas, už laikymo sąlygas ir trukmę prieš vartojimą atsako vartotojas. Paprastai laikymo šaldytuve 2 °C – 8 °C temperatūroje trukmė turi būti ne ilgesnė kaip 24 val., nebent tirpalas skiedžiamas laikantis kontroliuojamų ir patvirtintų aseptinių sąlygų.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Negalima užšaldyti.

Pirmą kartą atidaryto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

I tipo bespalvio stiklo buteliukas su fluoropolimeru dengtu halobutilo gumos kamščiu ir nuplėšiamu aliuminio dangteliu.

Kiekviename flakone yra 100 ml tirpalo.

Zoledrono rūgštis medac tiekiamas pakuotėse, kuriose yra 1 buteliukas, arba grupinėse pakuotėse, kurių sudėtyje yra 4 dėžučių, kurių kiekvienoje yra po 1 buteliuką. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Papildoma informacija apie Zoledrono rūgštis medac 4 mg/100 ml infuzinio tirpalo ruošimą, įskaitant mažesnės dozės ruošimo rekomendacijas naudojant paruoštą vartoti Zoledrono rūgštis medac buteliuką, pateikiama 4.2 skyriuje.

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 neišmesti nesuvaroto Zoledrono rūgštis medac į buitinę kanalizaciją.

Nesuvarotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

medac
Gesellschaft für klinische
Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Vokietija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/12/779/004
EU/1/12/779/005

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2012 m. rugpjūčio 3 d.
Paskutinio perregistravimo data 2017 m. balandžio 28 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

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

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI 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. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Vokietija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

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 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, SKIRTI 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 Europos vaistų agentūrai;
- 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 būtų įgyvendinta paciento priminimo kortelė dėl žandikaulio osteonekrozės.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ 1 BUTELIUKUI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zoledrono rūgštis medac 4 mg/100 ml infuzinis tirpalas

acidum zoledronicum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename buteliuke yra 4 mg zoledrono rūgšties (monohidrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: manitolis, natrio citratas ir injekcinio vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Infuzinis tirpalas

1 buteliukas, kurio tūris 100 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Tik vienkartiniam vartojimui.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti į veną.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

Pirmą kartą atidaryto vaisto tinkamumo laikas nurodytas pakuotės lapelyje.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Negalima užšaldyti.

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

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/779/004

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija

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

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS (BE MĒLYNOJO LANGELIO)

DĒŽUTĒ 1 BUTELIUKUI – GRUPINĒ PAKUOTĒ, KURIA SUDARO 4 BUTELIUKAI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zoledrono rūgštis medac 4 mg/100 ml infuzinis tirpalas

acidum zoledronicum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename buteliuke yra 4 mg zoledrono rūgšties (monohidrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: manitolis, natrio citratas ir injekcinis vanduo.

4. FARMACINĒ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĒJĒ

Infuzinis tirpalas.

1 buteliukas, kurio tūris 100 ml. Grupinės pakuotės komponentas. Atskirai neparduodamas.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Tik vienkartiniam vartojimui.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti į veną.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

Pirmą kartą atidaryto vaisto tinkamumo laikas nurodytas pakuotės lapelyje.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Negalima užšaldyti.

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

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/779/005

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zoledrono rūgštis medac 4 mg/100 ml infuzinis tirpalas

acidum zoledronicum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename buteliuke yra 4 mg zoledrono rūgšties (monohidrato pavidalu).

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

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: manitolis, natrio citratas ir injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Infuzinis tirpalas.

100 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Tik vienkartiniam vartojimui.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti į veną.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Negalima užšaldyti.

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

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/779/004
EU/1/12/779/005

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

GRUPINĖS PAKUOTĖS SU 4 BUTELIUKAIS, ĮPAKUOTOS Į PERMATOMĄ FOLIJĄ (SU MĒLYNUOJU LANGELIU), ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zoledrono rūgštis medac 4 mg/100 ml infuzinis tirpalas

acidum zoledronicum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename buteliuke yra 4 mg zoledrono rūgšties (monohidrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: manitolis, natrio citratas ir injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Infuzinis tirpalas.

Grupinė pakuotė: 4 x 1 buteliukai, kurių tūris po 100 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Tik vienkartiniam vartojimui.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti į veną.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Negalima užšaldyti.

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

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/779/005

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija

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

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Zoledrono rūgštis medac 4 mg/100 ml infuzinis tirpalas

zoledrono rūgštis (*acidum zoledronicum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš Jums skiriant šį 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 Zoledrono rūgštis medac ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jums skiriant Zoledrono rūgštis medac
3. Kaip vartoti Zoledrono rūgštis medac
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Zoledrono rūgštis medac
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Zoledrono rūgštis medac ir kam jis vartojamas

Zoledrono rūgštis medac 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 Zoledrono rūgštis medac

Tiksliai laikykitės visų gydytojo nurodymų.

Prieš Jums pradėdant skirti Zoledrono rūgštis medac, gydytojas atliks kraujo tyrimus, o vėliau reguliariai tikrins Jūsų organizmo reakciją į gydymą.

Zoledrono rūgštis medac Jums skirti negalima

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

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš Jums skiriant Zoledrono rūgštis medac, jeigu:

- sirgote ar sergate **inkstų liga**;
- **skaudėjo ar skauda** žandikaulį, jis **patinęs ar sustingęs**, jaučiate sunkumą žandikaulio srityje ar, jeigu kliba dantis. Prieš pradėdant gydymą Zoledrono rūgštis medac, gydytojas gali rekomenduoti apžiūrėti dantis;
- **gydotės dantis** ar Jums numatyta atlikti odontologinę operaciją, pasakykite odontologui, kad Jums skiriamas gydymas Zoledrono rūgštis medac ir informuokite gydytoją, kad gydotės dantis.

Gydymo Zoledrono rūgštis medac metu turite palaikyti gerą burnos higieną (įskaitant reguliarių dantų valymą) ir reguliariai tikrintis dantis.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją ir odontologą, jeigu atsirado burnos ar dantų sutrikimų, pvz., dantų klībėjimas, skausmas arba patinimas, negyjančios žaizdos ar išskyros, nes tai gali būti būklės, vadinamos žandikaulio osteonekroze, požymiai.

Pacientai, kuriems taikoma chemoterapija ir (arba) radioterapija, kurie vartoja steroidus, kuriems atliekama odontologinė operacija, kuriems neteikiama įprasta odontologinė pagalba, kuriems yra dantenų liga, kurie rūko arba kurie anksčiau buvo gydomi bisfosfonatu (vartojamu kaulų sutrikimams gydyti ar išvengti), gali būti didesnė žandikaulio osteonekrozės atsiradimo rizika.

Gauta pranešimų apie zoledrono rūgštį 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 būti pavojinga gyvybei. Jeigu Jums yra bet kuri iš šių būklių, nedelsdami pasakykite gydytojui. Jeigu Jums iš anksčiau yra hipokalcemija, ji turi būti pašalinta prieš suvartojant pirmąją Zoledrono rūgštis medac dozę. Jums bus paskirta vartoti pakankamai kalcio ir vitamino D papildų.

65 metų ir vyresniems pacientams

65 metų ir vyresniems žmonėms Zoledrono rūgštis medac vartoti galima. Nėra duomenų, rodančių, kad jiems reiktų laikytis papildomų atsargumo priemonių.

Vaikams ir paaugliams

Zoledrono rūgštis medac nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 18 metų paaugliams ir vaikams.

Kiti vaistai ir Zoledrono rūgštis medac

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui. Ypatingai 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 sumažinti kalcio kiekį kraujyje;
- talidomido (vaisto, vartojamo tam tikro tipo kraujo vėžiui, apimančiui kaulus, gydyti) ar bet kurių kitų vaistų, kurie gali pažeisti inkstus;
- kitų vaistų, kurių sudėtyje taip pat yra zoledrono rūgšties ir kurie vartojami osteoporozėi ir kitoms ne vėžio sukeltoms kaulų ligoms gydyti, ar bet kurių kitų bisfosfonatų, kadangi bendras poveikis, šių vaistų vartojant kartu su Zoledrono rūgštis medac, nežinomas;
- antiangiogeninių vaistų (vartojamų vėžiui gydyti), nes vartojant šių vaistų kartu su zoledrono rūgštimi padidėja žandikaulio osteonekrozės (ŽON) rizika.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Zoledrono rūgštis medac negalima vartoti nėštumo metu. Jeigu esate nėščia arba manote, kad galbūt esate nėščia, apie tai pasakykite gydytojui.

Jeigu žindote kūdikį, Zoledrono rūgštis medac 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 zoledrono rūgšties labai retais atvejais pastebėtas mieguistumas ir apsnūdimas. Todėl būtina laikytis atsargumo vairuojant, valdant mechanizmus ir kitus dėmesio koncentracijos reikalaujančius veiksmus.

Zoledrono rūgštis medac sudėtyje yra natrio

Šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Zoledrono rūgštis medac

- Zoledrono rūgštis medac turi būti skiriama tik sveikatos priežiūros specialisto, turinčio patirties skirti bisfosfonatų į veną.
- Gydytojas rekomenduos, kad prieš kiekvieną vaisto vartojimą gertumėte pakankamai vandens; tai padės išvengti dehidracijos (skysčių netekimo).
- Atidžiai laikykitės visų kitų gydytojo, vaistininko arba slaugytojo nurodymų.

Kiek Zoledrono rūgštis medac skiriama

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

Kaip dažnai Zoledrono rūgštis medac skiriama

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

Kaip Zoledrono rūgštis medac vartojama

- Zoledrono rūgštis medac per mažiausiai 15 minučių lašiniu būdu (infuzija) skiriama į veną ir turi 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.

Ką daryti, jeigu Jums buvo skirta per didelė Zoledrono rūgštis medac dozė?

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 paprastai būna lengvas ir tikriausiai greitai išnyks.

Apie bet kurį toliau nurodytą sunkų šalutinį poveikį nedelsiant pasakykite gydytojui:

Dažnas: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 žmonių

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

Nedažnas: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 žmonių

- burnos, dantų ir (arba) žandikaulio skausmas, burnos ertmės gleivinės patinimas ar negyjančios burnos ar žandikaulio žaizdos, išskyros, žandikaulio srities tirpimo ar sunkumo pojūtis arba išklibęs dantis; šie reiškiniai gali būti žandikaulio kaulinio audinio pažeidimo (osteonekrozės) požymiais; jeigu gydymo Zoledrono rūgštis medac metu arba nutraukus gydymą patiriate šių simptomų, nedelsiant pasakykite gydytojui arba odontologui;
- osteoporozei po menopauzės gydyti zoledrono rūgštis vartojančioms pacientėms pasireiškė nereguliaraus širdies susitraukimų ritmo (prieširdžių virpėjimo) atvejų; šiuo metu nežinoma, ar ši

nereguliarių 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 rečiau kaip 1 iš 1 000 žmonių

- dėl sumažėjusios kalcio koncentracijos: nereguliarius širdies plakimas (širdies aritmijos; antrinės dėl hipokalcemijos);
- inkstų funkcijos sutrikimas, vadinamas Fankoni sindromu (paprastai jį nustatys gydytojas pagal tam tikrus šlapimo tyrimus).

Labai retas: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 žmonių

- dėl sumažėjusios kalcio koncentracijos: traukuliai, tirpimo pojūtis ir tetanija (antriniai dėl hipokalcemijos);
- pasitarkite su 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 labai retai buvo pastebėta pasireiškusi kituose kauluose nei žandikaulio, ypač klubo arba šlaunikaulio. Nedelsdami pasakykite gydytojui, jei Jums pasireiškė tokie simptomai, kaip naujai atsiradęs ar pasunkėjęs skausmas, skausmas ar sustingimas Zoledrono rūgštis medac gydymo metu arba nutraukus gydymą.

Apie toliau nurodytą šalutinį poveikį gydytojui pasakykite nedelsiant:

Labai dažnas: gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių

- sumažėjęs fosfatų kiekis kraujyje.

Dažnas: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 žmonių

- 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 rečiau kaip 1 iš 100 žmonių

- padidėjusio jautrumo reakcijos;
- sumažėjęs kraujospūdis;
- krūtinės skausmas;
- infuzijos vietos odos reakcijos (paraudimas ir patinimas), bėrimas, niežulys;
- padidėjęs kraujospūdis, dusulys, galvos svaigimas, sutrikęs miegas, pakitęs skonio pojūtis, drebinimas, plaštakų ar pėdų dilgčiojimas ir tirpimas, viduriavimas, 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, akių ašarojimas, akių jautrumas šviesai;
- staigus silpnumas, alpimas, suglebimas ar sąmonės netekimas;
- apsunkintas kvėpavimas su švokštimu ar kosuliu;
- dilgėlinė.

Retas: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 žmonių

- sulėtėjęs širdies plakimas;
- 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;
- intersticinė plaučių liga (aplink plaučių alveoles esančio audinio uždegimas);
- į gripą panašūs simptomai įskaitant artritą ir sąnarių patinimą;
- skausmingas akies paraudimas ir (arba) patinimas.

Labai retas: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 žmonių

- 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 slaugytojui. 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 Zoledrono rūgštis medac

Gydytojas, vaistininkas arba slaugytojas žino, kaip tinkamai laikyti Zoledrono rūgštis medac (žr. 6 skyrių).

Pirmą kartą atidarytą Zoledrono rūgštis medac infuzinį tirpalą geriausia vartoti nedelsiant. Jeigu tirpalas iš karto nevertojamas, jį reikia laikyti šaldytuve 2 °C – 8 °C temperatūroje.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Zoledrono rūgštis medac sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra zoledrono rūgštis. Viename buteliuke yra 4 mg zoledrono rūgšties.
- Pagalbinės medžiagos yra manitolis, natrio citratas ir injekcinis vanduo.

Zoledrono rūgštis medac išvaizda ir kiekis pakuotėje

Zoledrono rūgštis medac tiekiamas infuzinio tirpalo pavidalu 100 ml bespalviame stiklo (I tipo) buteliuke su (fluoropolimeru dengtais halobutilo) gumos kamščiais ir nuplėšiamais aliuminio dangteliais. Viename buteliuke yra 100 ml tirpalo.

Zoledrono rūgštis medac tiekiamas pakuotėse, kuriose yra 1 buteliukas, arba grupinėse pakuotėse, kurias sudaro 4 pakuočiai, kurių kiekvienoje yra po 1 buteliuką. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas ir gamintojas

medac
Gesellschaft für klinische
Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Vokietija

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas MMMM m.-{mėnesio} mėn.

Kiti informacijos šaltiniai

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

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams

Kaip paruošti ir švirkšti Zoledrono rūgštis medac

- Zoledrono rūgštis medac 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 infuzinį tirpalą reikia vartoti nedelsiant po pirmojo atidarymo. Jeigu jis iš karto nevertojamas, už laikymo sąlygas ir trukmę prieš vartojimą atsako vartotojas. Paprastai laikymo šaldytuve 2 °C – 8 °C temperatūroje trukmė neturi būti ilgesnė kaip 24 val., nebent tirpalas skiedžiamas laikantis kontroliuojamų ir patvirtintų aseptinių sąlygų. Prieš vartojimą šaldytuve laikytam tirpalui reikia leisti sušilti iki kambario temperatūros.
- Tirpalo, kurio sudėtyje yra zoledrono rūgšties, negalima papildomai skiesti arba maišyti su kitais infuziniais tirpalais. Jis sulašinamas į veną per 15 minučių vienkartinai per atskirą infuzijų sistemą. Prieš Zoledrono rūgštis medac vartojimą ir po vartojimo būtina nustatyti paciento hidratacijos būklę ir įsitikinti, kad ji yra pakankama.
- Zoledrono rūgštis medac 4 mg/100 ml infuzinį tirpalą pacientams, kurių inkstų funkcija yra normali, galima vartoti iš karto, papildomai praskiesti nereikia. Pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, reikia paruošti mažesnę dozę, kaip nurodyta toliau.

Kaip paruošti mažesnę dozę pacientams, kuriems pradinis $CL_{cr} \leq 60$ ml/min., nurodyta toliau esančioje 1 lentelėje. Iš buteliuko išsiurbkite nurodytą Zoledrono rūgštis medac tirpalo tūrį ir jį pakeiskite tokiu pat steriliaus 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo arba 5 % gliukozės injekcinio tirpalo tūriu.

Zoledrono rūgštis medac negalima maišyti su kalcio ar kitų divalentinių katijonų turinčiais tirpalais, tokiais, kaip Ringerio laktato tirpalas.

1 lentelė. Mažesnės Zoledrono rūgštis medac 4 mg/100 ml infuzinio tirpalo dozės paruošimas

Pradinis kreatinino klirensas (ml/min.)	Išsiurbkite toliau nurodytą Zoledrono rūgštis medac infuzinio tirpalo tūrį (ml)	Pakeiskite toliau nurodytu steriliaus 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido arba 5 % gliukozės injekcinio tirpalo tūriu (ml)	Pakeista dozė (mg zoledrono rūgšties 100 ml tirpalo)
50-60	12,0	12,0	3,5
40-49	18,0	18,0	3,3
30-39	25,0	25,0	3,0

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

- Tyrimai su stikliniais buteliukais, taip pat su įvairaus tipo infuzijų maišeliais ir infuzijų sistemomis, pagamintomis iš polivinilchlorido, polietileno ir polipropileno (užpildytomis 9 mg/ml (0,9%) natrio chlorido injekciniu tirpalu arba 5 % gliukozės tirpalu), nesuderinamumo su zoledrono rūgštimi neparodė.
- Duomenų apie Zoledrono rūgštis medac suderinamumą su kitais į veną vartojamais vaistais nėra, todėl Zoledrono rūgštis medac negalima maišyti su kitais vaistais bei medžiagomis, visada jį reikia lašinti per atskirą infuzijų sistemą.

Kaip laikyti Zoledrono rūgštis medac

- Zoledrono rūgštis medac laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant buteliuko ir dėžutės po „Tinka iki“/„EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Zoledrono rūgštis medac vartoti negalima.
- Paruoštą Zoledrono rūgštis medac infuzinį tirpalą reikia vartoti nedelsiant. Jeigu tirpalas iš karto nevertojamas, už laikymo sąlygas prieš vartojimą atsako vartotojas; tirpalas turi būti laikomas šaldytuve 2 °C – 8 °C temperatūroje.
- Bendras laikas tarp praskiedimo, laikymo šaldytuve ir vartojimo pabaigos neturi viršyti 96 valandų.
- Negalima užšaldyti.