

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zoledronic acid medac 4 mg/100 ml šķīdums infūzijām

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena pudele ar 100 ml šķīduma satur 4 mg zoledronskābes (*zoledronic acid*) (monohidrāta veidā).

Viens ml šķīduma satur 0,04 mg zoledronskābes (monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums infūzijām

Dzidrs, bezkrāsains šķīdums.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

- Ar skeleta sistēmu saistītu patoloģiju (patoloģiski lūzumi, mugurkaula kompresija, kaulu apstarošana vai ķirurģiskas manipulācijas kaulos, kā arī audzēju izraisīta hiperkalciēmija) profilakse pieaugušiem pacientiem ar metastātiskām ļaundabīgām patoloģijām, kas skar kaulus.
- Pieaugušu pacientu ar audzēja izraisītu hiperkalciēmiju (*tumour-induced hypercalcaemia – TIH*) ārstēšanai.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Zoledronic acid medac pacientiem drīkst parakstīt un ievadīt tikai veselības aprūpes speciālisti, kam ir pieredze intravenozi lietojamo bisfosfonātu grupas zāļu ievadē. Pacientiem, ko ārstē ar Zoledronic acid medac, jāizsniedz lietošanas instrukcija un atgādinājuma kartīte pacientam.

#### Devas

Ar skeleta sistēmu saistītu patoloģiju profilakse pacientiem ar metastātiskām ļaundabīgām patoloģijām, kas skar kaulus

*Pieaugušie un gados vecāki cilvēki*

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

Pacientiem jāordinē arī uztura piedevas – perorāli 500 mg kalcija un 400 SV D vitamīna dienā.

Pieņemot lēmumu ārstēt pacientus ar metastāzēm kaulos, lai novērstu patoloģijas skeleta sistēmā, jāatceras, ka ārstēšanas iedarbība parādās pēc 2–3 mēnešiem.

#### TIH terapija

*Pieaugušie un gados vecāki cilvēki*

Hiperkalciēmijas gadījumā (pēc albumīna korekcijas kalcija koncentrācija serumā  $\geq 12$  mg/dl vai 3 mmol/l) ieteicamā deva ir viena 4 mg zoledronskābes deva.

## Nieru darbības traucējumi

### *TIH*

Zoledronskābes terapija TIH pacientiem, kam ir arī smagi nieru darbības traucējumi, apsverama tikai pēc ārstēšanas riska un ieguvumu novērtēšanas. Klīniskajos pētījumos netika iekļauti pacienti, kam kreatinīna līmenis serumā bija > 400 µmol/l vai > 4,5 mg/dl. TIH slimniekiem, kam kreatinīna koncentrācija serumā < 400 µmol/l vai < 4,5 mg/dl, devas korekcija nav nepieciešama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### *Ar skeleta sistēmu saistītu patoloģiju profilakse pacientiem ar progresējušām ļaundabīgām patoloģijām, kas skar kaulus*

Ierosinot ārstēšanu ar zoledronskābi, pacientiem ar multiplo mielomu vai metastātiskiem norobežotu audzēju izraisītiem bojājumiem jānosaka kreatinīna līmenis serumā un kreatinīna klīrenss (CLcr). CLcr aprēķina no kreatinīna līmeņa serumā, izmantojot *Cockcroft-Gault* formulu. Zoledronskābes lietošana nav ieteicama pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem jau pirms terapijas sākuma, kuru rādītājs šai pacientu grupai noteikts kā CLcr < 30 ml/min. Klīniskajos pētījumos netika iekļauti pacienti ar kreatinīna līmeni serumā > 265 µmol/l vai > 3 mg/dl.

Pacientiem ar normālu nieru darbību (noteikta kā CLcr > 60 ml/min.) zoledronskābes 4 mg/100 ml šķīdumu infūzijām var ievadīt uzreiz bez tālākas sagatavošanas. Pacientiem ar metastāzēm kaulos un viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem pirms terapijas sākuma, kuru rādītājs šai pacientu grupai noteikts kā CLcr 30–60 ml/min., ieteicama tabulā norādītā zoledronskābes deva (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

<b>Sākotnējais kreatinīna klīrenss (ml/min.)</b>	<b>Ieteicamā zoledronskābes deva*</b>
> 60	4 mg
50–60	3,5 mg*
40–49	3,3 mg*
30–39	3 mg*

\* Devas aprēķinātas, pieņemot mērķa AUC 0,66 (mg•hr/l) (CLcr = 75 ml/min.). Paredzams, ka pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, lietojot samazinātu devu, tiks sasniegts tāds pats AUC kā pacientiem ar kreatinīna klīrensu 75 ml/min.

Pēc terapijas sākšanas kreatinīna līmenis serumā jānosaka pirms katras zoledronskābes devas ievadīšanas, un ārstēšana jāpārtrauc, ja nieru darbības pasliktinās. Klīniskajos pētījumos nieru darbības pasliktinājums tika definēts šādi:

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

Klīnisko pētījumu laikā terapiju ar zoledronskābi atsāka tikai tad, ja kreatinīna koncentrācija atgriezās pie rādītāja, kas ir ne vairāk kā 10% no sākotnējās koncentrācijas (skatīt 4.4. apakšpunktu). Zoledronskābes terapija atsākama, ievadot tādu pašu devu kā pirms ārstēšanas pārtraukšanas.

### *Pediātriskā populācija*

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

### Lietošanas veids

Intravenozai lietošanai.

Zoledronic acid medac 4 mg/100 ml šķīdumu infūzijām ievada vienas vismaz 15 minūšu ilgas intravenozas infūzijas veidā.

Pacientiem ar normālu nieru darbību (noteikta kā CLcr > 60 ml/min.) zoledronskābes 4 mg/100 ml šķīdums infūzijām jāievada uzreiz bez tālākas atšķaidīšanas.

Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ieteicams lietot samazinātas Zoledronic acid medac 4 mg/100 ml šķīduma infūzijām devas (skatīt apakšpunktu “Devas” iepriekš un 4.4 apakšpunktu).

Norādījumus samazinātu devu pagatavošanai pacientiem ar sākotnējiem rādītājiem  $CL_{Cr} \leq 60$  ml/min. skatīt 1. tabulā. No pudeles atdaliet norādīto Zoledronic acid medac 4 mg/100 ml šķīduma tilpumu un aizvietojiet to ar līdzvērtīgu tilpumu sterila 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām vai 5% glikozes šķīduma injekcijām.

**1. tabula.** Zoledronic acid medac 4 mg/100 ml šķīduma infūzijām samazinātās devas sagatavošana

Sākotnējais kreatinīna klīrenss (ml/min.)	Atdaliet šādu Zoledronic acid medac šķīduma infūzijām tilpumu (ml)	Aizvietojiet ar šādu tilpumu sterila 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda vai 5% glikozes šķīduma injekcijām (ml)	Pielāgojiet devu (mg zoledronskābes uz 100 ml)
50-60	12,0	12,0	3,5
40-49	18,0	18,0	3,3
30-39	25,0	25,0	3,0

Zoledronic acid medac 4 mg/100 ml šķīdumu infūzijām nav atļauts sajaukt ar citiem šķīdumiem infūzijām, un tas jāievada vienas intravenozas infūzijas veidā, izmantojot atsevišķu sistēmu.

Pacientiem pirms un pēc zoledronskābes ievadīšanas jānodrošina laba hidratācija.

#### 4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, citām bisfosfonātu grupas zālēm vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Barošana ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu).

#### 4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

##### Vispārēji brīdinājumi

Lai pārliecinātos par pacientu pietiekamu hidratāciju, pirms zoledronskābes ievades tie jāizmeklē.

Pacientiem ar sirds mazspējas iespējamību jāizvairās no hiperhidratācijas.

Pēc terapijas sākšanas ar zoledronskābi rūpīgi jākontrolē ar hiperkalciēmiju saistītie standarta vielmaiņas parametri, kā kalcija, fosfātu un magnija jonu koncentrācija serumā. Iestājoties hipokalciēmijai, hipofosfātēmijai vai hipomagniemijai, iespējams, būs nepieciešama īslaicīga terapija ar uztura piedevām. Pacientiem ar neārstētu hiperkalciēmiju parasti ir zināmas pakāpes nieru darbības traucējumi, tāpēc jāapsver nepieciešamība rūpīgi kontrolēt nieru darbību.

Citas zāles, kuru aktīvā viela ir zoledronskābe, izmantojamas osteoporozes indikācijām un kaulu Pedžeta slimības terapijai. Pacienti, ko ārstē ar Zoledronic acid medac, nedrīkst līdztekus lietot šādas zāles vai kādas citas bisfosfonātu grupas zāles, jo nav zināma šo zāļu kombinētā iedarbība.

### Nieru darbības traucējumi

Pacienti, kas slimo ar TIH un kam ir nieru darbības traucējumu pazīmes, piemērotā veidā jāizmeklē, lai noteiktu, vai potenciālais ieguvums no zoledronskābes terapijas atsver iespējamo risku.

Pieņemot lēmumu ārstēt slimniekus ar metastāzēm kaulos, lai novērstu patoloģijas skeleta sistēmā, jāatceras, ka terapijas ietekme parādās pēc 2–3 mēnešiem.

Zoledronskābes lietošana tikusi saistīta ar ziņojumiem par nieru darbības traucējumiem. Faktori, kas var palielināt nieru darbības traucējumu iespējamību, ir dehidratācija, iepriekšēji nieru darbības traucējumi, atkārtoti zoledronskābes un citu bisfosfonātu terapijas cikli, kā arī citu nefrotoksisku zāļu lietošana. Lai gan risks, zoledronskābes 4 mg devu ievadot 15 minūšu laikā, samazinās, nieru darbības traucējumi joprojām ir iespējami. Saņemti ziņojumi par nieru bojājumiem, kas izraisīja nieru mazspēju un dialīzi pacientiem, kuri saņēma 4 mg zoledronskābes sākumdevu vai vienreizējo devu. Kreatinīna koncentrācijas pieaugums – lai gan retāk – novērots arī dažiem pacientiem, kas ieteicamās zoledronskābes devas ar skeleta sistēmu saistītu patoloģiju profilaksei saņem pastāvīgi.

Kreatinīna līmenis serumā pacientiem jānosaka pirms katras zoledronskābes devas ievadīšanas. Sākot ārstēšanu pacientiem ar metastāzēm kaulos un viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, ieteicamas mazākas zoledronskābes devas. Pacientiem, kam ārstēšanas laikā parādās nieru darbības pasliktināšanās pazīmes, zoledronskābes lietošana jāpārtrauc. Zoledronskābes lietošanu drīkst atsākt tikai tad, kad kreatinīna līmenis serumā atjaunojas par 10% no sākotnējā līmeņa. Ārstēšanu ar Zoledronic acid medac atsāk, ievadot tādu pašu devu kā pirms ārstēšanas pārtraukšanas.

Tā kā trūkst klīniskā drošuma datu pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (klīniskajos pētījumos to rādītājs attiecīgi noteikts kā kreatinīna koncentrācija serumā  $\geq 400 \mu\text{mol/l}$  vai  $\geq 4,5 \text{ mg/dl}$  pacientiem ar TIH un  $\geq 265 \mu\text{mol/l}$  vai  $\geq 3 \text{ mg/dl}$  vēža slimniekiem ar metastāzēm kaulos) pirms terapijas sākuma un tā kā ir tikai ierobežoti farmakokinētikas dati par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss  $< 30 \text{ ml/min.}$ ) pirms terapijas sākuma, tad no viedokļa, kā zoledronskābe potenciāli ietekmēs nieru darbību, pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem zoledronskābes lietošana nav ieteicama.

### Aknu darbības traucējumi

Tā kā ir pieejami tikai ierobežoti dati par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem, specifiskus ieteikumus šai pacientu grupai sniegt nav iespējams.

### Osteonekroze

#### Žokļa kaulu osteonekroze

No klīniskajiem pētījumiem un pēcreģistrācijas posmā retāk saņemti ziņojumi par žokļa kaulu osteonekrozes (ŽON) gadījumiem pacientiem, ko ārstē ar zoledronskābi. Pēcreģistrācijas pieredze un literatūra norāda uz biežāku ŽON ziņojumu skaitu, pamatojoties uz audzēja tipu (progresējošs krūts vēzis, multiplā mieloma). Pētījums parādīja, ka ŽON gadījumu skaits bija lielāks mielomas pacientiem, salīdzinot ar citiem vēžagadījumiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ārstēšanas sākums vai jauns ārstēšanas kurss jāatliek pacientiem ar nesadzijušu vaļēju mīksto audu bojājumu mutē, izņemot medicīniskas neatliekamības situācijas. Dentāla izmeklēšana ar piemērotu profilaktisku zobārstniecību un individuāls ieguvumu–risks novērtējums ir ieteicams pirms ārstēšanas ar bisfosfonātiem pacientiem ar līdztekus riska faktoriem.

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

- Bisfosfonātu devu lielums (pie lielākām zāļu devām ir lielāks risks), ievadīšanas veids (lietojot parenterāli, ir lielāks risks) un kopējā bisfosfonātu deva.
- Vēzis, blakus slimības (piemēram, anēmija, koagulopātijas, infekcija), smēķēšana.
- Līdztekus terapija: ķīmijterapija, angioģenēzes inhibitori (skatīt 4.5. apakšpunktu), staru terapija kaklam un galvai, kortikosteroīdi.

- Zobu slimības anamnēzē, nepietiekama mutes dobuma higiēna, periodontālas slimības, invazīvas zobu procedūras (piemēram, zobu izraušana) un nepietiekami pieguļošas zobu protēzes.

Visi pacienti jārosina ievērot labu mutes higiēnu, doties uz regulārām mutes veselības pārbaudēm un nekavējoties ziņot par visiem mutes simptomiem, piemēram, zobu kustēšanos, sāpēm vai pietūkumu, nedzīstošiem jēlumiem vai izdalījumiem ārstēšanas laikā ar Zoledronic acid medac. Terapijas laikā invazīvas dentālas procedūras jāveic tikai pēc rūpīgas apsvēršanas un no tām jāizvairās neilgi pirms vai pēc zoledronskābes ievades.

Pacientiem, kam, lietojot bisfosfonātus, attīstījies žokļa osteonekroze, dentālas ķirurģiskas manipulācijas var paasināt stāvokli. Nav pieejamu datu, lai pacientiem, kam nepieciešama dentāla ķirurģiska iejaukšanās, ieteiktu, vai terapijas ar bisfosfonātiem pārtraukšana tiešām samazinās žokļa osteonekrozes attīstības iespējamību.

Aprūpes plāns pacientiem, kam attīstās ŽON, jāveido, cieši sadarbojoties ārstējošajam ārstam un zobārstam vai mutes ķirurgam, kas ir speciālists ŽON jomā.

Ārstēšanas ar zoledronskābi pārtraukšana uz laiku jāapsver līdz brīdim, kad stāvoklis uzlabojas un veicinošie riska faktori visos iespējamajos gadījumos ir mazināti.

#### Citu ķermeņa daļu osteonekroze

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

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

#### Skeleta-muskuļu sāpes

Pēcregistrācijas periodā saņemti ziņojumi par stiprām kaulu, locītavu un/vai muskuļu sāpēm, kas dažreiz izraisījušas bisfosfonātus, iekļaujot zoledronskābi, lietojušo pacientu darbnespēju. Tomēr šādi ziņojumi saņemti reti. Simptomu parādīšanās laiks variē no vienas dienas līdz dažiem mēnešiem pēc terapijas sākšanas. Pēc terapijas pārtraukšanas vairākumam pacientu simptomi mazinājās. Nelielai daļai pacientu, atsākot terapiju ar zoledronskābi vai citu bisfosfonātu, novēroja simptomu atkārtanos.

#### Netipiski augšstilba kaula lūzumi

Saņemti ziņojumi par netipiskiem subtrohanteriem un diafizāriem augšstilba kaula lūzumiem, – galvenokārt pacientiem, kam ilgstoši ārstēta osteoporozē. Šādi taisni vai slīpi lūzumi var rasties jebkurā vietā visa augšstilba kaula garumā, sākties tieši zem mazā trohantera līdz pat suprakondilārajam izliekumam. Šie lūzumi visbiežāk rodas pēc nelielas traumas vai ar traumām nesaistītos gadījumos, un dažiem pacientiem vairākas nedēļas vai mēnešus pirms pilnīga augšstilba kaula lūzuma novēroja sāpes augšstilbā vai cirkšnī, bieži saistītas ar saskatāmām stresa lūzumu pazīmēm. Lūzumi bieži ir bilaterāli; tāpēc pacientiem, ko ārstē ar bisfosfonātiem un kam ir apstiprināts augšstilba kaula korpusa lūzums, jāveic arī kontrlaterālā augšstilba kaula izmeklēšana. Pēc šādiem lūzumiem ziņots par apgrūtinātu kaulu saaugšanu. Pacientiem ar aizdomām par augšstilba kaula netipiskiem lūzumiem jāapsver bisfosfonātu terapijas pārtraukšana, kamēr atbilstoši individuālam ieguvumu/riska izvērtējumam tiek novērtēts pacienta stāvoklis.

Pacientiem jāiesaka, lai ārstēšanas laikā ar bisfosfonātiem viņi nekavējoties ziņo par sāpēm augšstilba, gūžas vai cirkšņa apvidū, bet pacientiem, kam šādi simptomi parādījušies, iespējama augšstilba kaula lūzums jāizmeklē.

### Hipokalciēmija

Ir ziņots par hipokalciēmijas gadījumiem pacientiem, kas ārstēti ar zoledronskābi. Smagas hipokalciēmijas gadījumos sekundāri ziņots par sirds aritmiju un neiroloģiskām blakusparādībām (tai skaitā krampjiem, hipoestēziju un tetāniju). Tika ziņots par smagas hipokalciēmijas gadījumiem, kuros bija nepieciešama hospitalizācija. Dažos gadījumos hipokalciēmija var būt dzīvībai bīstama (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ieteicams ievērot piesardzību, lietojot zoledronskābi kopā ar zālēm, kuras mēdz izraisīt hipokalciēmiju, jo tās var radīt sinerģisku ietekmi, izraisot smagu hipokalciēmiju (skatīt 4.5. apakšpunktu). Pirms uzsākt ārstēšanu ar zoledronskābi, jānosaka kalcija līmenis serumā un jākorģē hipokalciēmija. Pacientiem ieteicama adekvāta kalcija un D vitamīna uzņemšana.

### Nātrijs

Zoledronic acid medac satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tas ir „nātriju nesaturošs”.

## **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Klīnisko pētījumu laikā zoledronskābe tikusi ievadīta līdztekus biežāk lietojamajām pretvēža zālēm, kā arī diurētiskajiem, antibiotiskajiem un analgētiskajiem līdzekļiem, tomēr klīniski redzama mijiedarbība novērota netika. Nozīmīgu zoledronskābes saistību ar plazmas olbaltumvielām nenovēro, un tā *in vitro* neinhibē cilvēka P450 grupas enzīmus (skatīt 5.2. apakšpunktu), tomēr formāli klīniskas mijiedarbības pētījumi nav veikti.

Piesardzība ir ieteicama gadījumā, ja bisfosfonātu grupas zālēs ievada kopā ar aminoglikozīdiem, kalcitonīnu vai cīlpašas diurētiskajiem līdzekļiem, jo šo veidu vielām var būt papildinoša iedarbība, kā rezultātā kalcija koncentrācija serumā samazinās uz ilgāku laiku, nekā nepieciešams (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Piesardzība nepieciešama, ja zoledronskābi lieto kopā ar citām potenciāli nefrotoksiskām zālēm. Uzmanība jāpievērš arī iespējamai hipomagnēmijai, kas attīstās ārstēšanas laikā.

Pacientiem ar multiplo mielomu nieru darbības traucējumu iespējamību var palielināt zoledronskābes lietošanu kombinācijā ar talidomīdu.

Lietojot zoledronskābi kopā ar antiangiogēniem līdzekļiem ieteicams ievērot piesardzību, jo pacientiem, kuri tika ārstēti ar abām šīm zālēm, novērots palielināts ŽON gadījumu biežums.

## **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

### Grūtniecība

Nav pietiekamu datu par zoledronskābes lietošanu grūtniecības laikā. Pētījumi ar zoledronskābi, izmantojot dzīvniekus, pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkiem nav zināms. Zoledronskābi grūtniecības laikā nevajadzētu lietot. Sievietēm reproduktīvā vecumā jāiesaka izvairīties no grūtniecības iestāšanās.

### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai zoledronskābe izdalās cilvēka pienā. Zoledronskābe ir kontrindicēta sievietēm, kas baro bērnu ar krūti (skatīt 4.3. apakšpunktu).

### Fertilitāte

Pētījumos ar žurkām tika izvērtētas zoledronskābes izraisītās, ar vecāku un F1 paaudzes fertilitāti saistītās nevēlamās blakusparādības. Dzīvniekiem novēroja pastiprinātu farmakoloģisko iedarbību, kas saistīta ar savienojuma inhibējošo iedarbību uz kalcija metabolismu skeleta kaulaudos, kā rezultātā attīstījās pirmsdzemdību hipokalciēmija (bisfosfonātu grupai raksturīga blakusparādība), distocija, un pētījums tika priekšlaikus pārtraukts. Tāpēc šie rezultāti neļauj izdarīt secinājumus par zoledronskābes ietekmi uz cilvēku fertilitāti.

#### 4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nevēlamas blakusparādības, piemēram, reibonis un miegainība, var ietekmēt pacientu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, tāpēc zoledronskābes lietošanas laikā, vadot transportlīdzekļus un apkalpojot mehānismus, jāievēro piesardzība.

#### 4.8. Nevēlamās blakusparādības

##### Kopsavilkums par lietošanas drošumu

Pirmajās trīs dienās pēc zoledronskābes ievadīšanas tiek ziņots par akūtās fāzes reakciju, ko pavada tādi simptomi kā, piemēram, sāpes kaulos, drudzis, nogurums, artralģija, mialģija, drebuļi un artrīts ar tam sekojošu locītavu pietūkumu. Šie simptomi parasti izzūd dažās dienās (skatīt šo atsevišķo nevēlamo blakusparādību aprakstu).

Zoledronskābes lietošana apstiprinātu indikāciju ārstēšanai ir saistīta ar šādiem būtiskiem riskiem: nieru darbības traucējumi, žokļa osteonekroze, akūtās fāzes reakcija, hipokalciēmija, priekškambaru mirgošana, anafilakse intersticiāla plaušu slimība. Visu konstatēto risku biežums apkopots 2. tabulā.

##### Tabulā apkopoto nevēlamo blakusparādību saraksts

2. tabulā uzskaitītas nevēlamās blakusparādības, par kurām dati iegūti klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas perioda ziņojumos pēc lielākoties pastāvīgas ārstēšanas ar 4 mg zoledronskābi.

#### 2. tabula

Nevēlamo blakusparādību izpausmes sarindotas novērotā biežuma secībā, vispirms norādot biežāk novērotās. Izmantoti šādi biežuma apzīmējumi: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1000$ ), ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

<b>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</b>	Bieži:	Anēmija
	Retāk:	Trombocitopēnija, leikopēnija
	Reti:	Pancitopēnija
<b>Imūnās sistēmas traucējumi</b>	Retāk:	Paaugstinātas jutības reakcijas
	Reti:	Angioneirotiskā tūska
<b>Psihiskie traucējumi</b>	Retāk:	Uzbudinājums, miega traucējumi
	Reti:	Apjukums
<b>Nervu sistēmas traucējumi</b>	Bieži:	Galvassāpes
	Retāk:	Reibonis, parestēzija, garšas sajūtas izmaiņas, hipoestēzija, hiperastēzija, trīce, miegainība
	Ļoti reti:	Krampji, hipoestēzija un tetānija (sekundāri hipokalciēmijai)
<b>Acu bojājumi</b>	Bieži:	Konjunktivīts
	Retāk:	Neskaidra redze, sklerīts un orbītas iekaisums
	Reti:	Uveīts
	Ļoti reti:	Episklerīts
<b>Sirds funkcijas traucējumi</b>	Bieži:	Hipertensija, hipotensija, priekškambaru mirgošana, hipotensija, kas izraisa ģīboni vai cirkulatoro kolapsu
	Reti:	Bradikardija, sirds aritmija (sekundāri)



hipokalciēmijai)	
<b>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</b>	
Retāk:	Elpas trūkums, klepus, bronhu konstrikcija
Reti:	Intersticiāla plaušu slimība
<b>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</b>	
Bieži:	Slikta dūša, vemšana, samazināta apetīte
Retāk:	Caureja, aizcietējums, sāpes vēderā, dispepsija, stomatīts, sausuma sajūta mutē
<b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>	
Retāk:	Nieze, izsitumi (tostarp eritematozi un makulozi izsitumi), pastiprināta svīšana
<b>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>	
Bieži:	Sāpes kaulos, muskuļos un locītavās, vispārējas sāpes
Retāk:	Muskuļu spazmas, žokļa osteonekroze
Ļoti reti:	Ārējā dzirdes kanāla osteonekroze (bisfosfonātu klases nevēlamā blakusparādība) un osteonekroze citās ķermeņa daļās, tajā skaitā gūžā un augšstilbā
<b>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</b>	
Bieži:	Nieru darbības traucējumi
Retāk:	Akūta nieru mazspēja, hematūrija, proteīnūrija
Reti:	Iegūts Fankoni sindroms
<b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</b>	
Bieži:	Drudzis, gripai līdzīgs sindroms (tostarp vājums, drebuļi, savārgums un pietvīkums)
Retāk:	Astēnija, perifēra tūska, reakcijas injekcijas vietā (tostarp sāpes, kairinājums, tūska, sacietējums), sāpes krūšu kurvī, ķermeņa masas pieaugums, anafilaktiskas reakcijas/šoks, nātrene
Reti:	Artrīts un locītavu pietūkums kā akūtās fāzes reakcijas simptoms
<b>Izmeklējumi</b>	
Ļoti bieži:	Hipofosfatēmija
Bieži:	Asinīs pieaug kreatinīna un urīnvielas koncentrācija, hipokalciēmija
Retāk:	Hipomagniēmija, hipokaliēmija
Reti:	Hiperkaliēmija, hipernatriēmija

#### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

##### Nieru darbības traucējumi

Zoledronskābes lietošana tikusi saistīta ar ziņojumiem par nieru darbības traucējumiem. Zoledronskābes reģistrācijas pētījumu drošuma datu kopējā analīzē par ar skeletu saistīto blakusparādību profilaksi pacientiem ar metastātiskām ļaundabīgām patoloģijām, kas skar kaulus, nieru darbības traucējumu, kas iespējami saistīti ar zoledronskābes lietošanu (nevēlamās blakusparādības), biežums bija šāds: multiplā mieloma (3,2%), prostatas vēzis (3,1%), krūts vēzis (4,3%), plaušu un citi norobežoti audzēji (3,2%). Faktori, kas var palielināt nieru darbības traucējumu iespējamību, ir gan dehidratācija, iepriekšēji nieru darbības traucējumi, atkārtota ārstēšana ar zoledronskābi vai citiem bisfosfonātiem, gan lietošana kopā ar nefrotoksiskām zālēm, kā arī zāļu ievade īsākā infūzijas laikā, nekā pašlaik tiek ieteikts. Saņemti ziņojumi par nieru bojājumiem, nieru darbības traucējumu progresēšanu līdz nieru mazspējai un dialīzes nepieciešamību pacientiem, kam tika ievadīta 4 mg zoledronskābes sākumdeva vai vienreizēja deva (skatīt 4.4. apakšpunktu).

##### Žokļa osteonekroze

Saņemti ziņojumi par žokļa osteonekrozes gadījumiem galvenokārt vēža slimniekiem, kuri ārstēti ar zālēm, kas nomāc kaulu rezorbciju, piemēram, ar Zoledronic acid medac (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Daudziem no šiem slimniekiem bija ordinēts arī ķīmijterapijas kurss un kortikosteroīdi un konstatētas lokālas infekcijas, tostarp osteomielīta, pazīmes. Lielākā daļa ziņojumu attiecas uz vēža slimniekiem pēc zoba ekstrakcijas vai citām dentālām ķirurģiskām manipulācijām.

#### Priekškambaru mirgošana

Vienā 3 gadus ilgā nejausinātā, dubultmaskētā, kontrolētā pētījumā, kurā tika izvērtēta zoledronskābes 5 mg devas lietošanas efektivitāte un drošums, salīdzinot ar placebo, pēcmenopauzes osteoporozes (PMO) ārstēšanai, lietojot vienu reizi gadā, kopējais priekškambaru mirgošanas attīstības biežums bija 2,5% (96 no 3862) un 1,9% (75 no 3852) pacientu, kuri attiecīgi saņēma zoledronskābes 5 mg devu un placebo. Priekškambaru mirgošanas kā nozīmīgas blakusparādības biežums bija 1,3% (51 no 3862) pacientu grupā, kuri saņēma zoledronskābes 5 mg devu, un 0,6% (22 no 3852) pacientu, kas saņēma placebo. Šajā pētījumā novērotās atšķirības nav konstatētas citos pētījumos ar zoledronskābi, tostarp tajos, kur zoledronskābes 4 mg deva tika lietota onkoloģijas pacientiem reizi 3–4 nedēļās. Mehānisms, kas izraisa priekškambaru mirgošanas biežuma pieaugumu šajā vienīgajā pētījumā, nav zināms.

#### Akūtās fāzes reakcija

Šī blakusparādība sastāv no simptomu kopuma, starp kuriem ir drudzis, mialģija, galvassāpes, sāpes ekstremitātēs, slikta dūša, vemšana, caureja, artralģija un artrīts ar tam sekojošu locītavu pietūkumu. Simptomi attīstās ≤ 3 dienas pēc zoledronskābes infūzijas ievadīšanas, un reakcija tiek raksturota ar vārdiem “gripai līdzīgi simptomi” vai “simptomi pēc devas lietošanas”.

#### Netipiski augšstilba kaula lūzumi

Pēcregistrācijas periodā ziņots par šādām blakusparādībām (biežuma ziņā retām): netipiski subtrohanteri un diafizāri augšstilba kaula lūzumi (bisfosfonātu grupai raksturīga blakusparādība).

#### Ar hipokalciēmiju saistītas nevēlamas blakusparādības

Hipokalciēmija ir būtisks identificēts risks apstiprinātajām zoledronskābe indikācijām. Pamatojoties uz klīniskajos pētījumos un pēc-reģistrācijas periodā konstatēto gadījumu pārskatu, ir pietiekoši pierādījumu, lai apstiprinātu saistību starp ārstēšanu ar zoledronskābi, ziņoto hipokalciēmijas gadījumu un sirds aritmijas sekundāru attīstību. Turklāt šajos gadījumos ir acīmredzama saistība starp hipokalciēmiju un sekundārām neiroloģiskām blakusparādībām, tai skaitā krampjiem, hipoestēziju un tetāniju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

## **4.9. Pārdozēšana**

Klīniskā pieredze par akūtu pārdozēšanu ar zoledronskābi ir ierobežota. Saņemti ziņojumi par kļūdainu zoledronskābes ievadīšanu devās līdz pat 48 mg. Pacienti, kas saņēmuši par ieteiktajām lielākas devas (skatīt 4.2. apakšpunktu), rūpīgi jāuzrauga, jo dažos gadījumos novēroti nieru funkcijas traucējumi (tostarp nieru mazspēja) un seruma elektrolītu (tostarp kalcija, fosfora un magnija) līmeņa izmaiņas. Ja klīniski indicēts: hipokalciēmijas gadījumā jāievada intravenoza kalcija glikonāta infūzija.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

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

## Darbības mehānisms

Zoledronskābe ir bisfosfonātu grupas savienojums un iedarbojas galvenokārt uz kaulaudiem. Tā inhibē kaulu osteoklastu rezorbciju.

Bisfosfonātu selektīvo iedarbību uz kaulaudiem pamato to augstā afinitāte pret mineralizētiem kaulaudiem, tomēr precīzs molekulārais mehānisms, kas izraisa osteoklastu aktivitātes inhibīciju, joprojām nav noskaidrots. Ilgstoši pētījumi ar dzīvnieku izmantošanu rāda, ka zoledronskābe inhibē kaulu rezorbciju, turklāt nevēlamu ietekmi uz kaulu veidošanos, mineralizāciju un kaulu mehāniskajām īpašībām nenovēro.

Zoledronskābe ir spēcīgs kaulu rezorbcijas inhibitors, turklāt tai ir arī zināma pretaudzēju aktivitāte, kas paaugstina tās vispārējo efektivitāti, ārstējot metastāzes kaulos. Preklīniskajos pētījumos ir pierādītas šādas zoledronskābes īpašības:

- *in vivo*: viela inhibē kaulu osteoklastu rezorbciju, ietekmē kaulu smadzeņu mikrovidi, padarot to mazāk caurlaidīgu audzēju šūnu augšanai. Tai ir arī antiangiogēna un pretsāpju iedarbība;
- *in vitro*: viela inhibē osteoblastu proliferāciju, tai ir tieša citostatiska un proapoptotiska aktivitāte pret audzēja šūnām, sinerģiska citostatiska iedarbība ar citām pretvēža zālēm, kā arī antiadhezīva/invazīva aktivitāte.

## Klīniskā efektivitāte un drošums

### Klīnisko pētījumu rezultāti, lietojot zāles ar skeleta sistēmu saistītu patoloģiju profilaksei pacientiem ar metastātiskām ļaundabīgām patoloģijām, kas skar kaulus

Pirmā nejaušinātā, dubultmaskētā un placebo kontrolētā pētījuma gaitā 4 mg zoledronskābes salīdzināja ar placebo, lietojot zāles ar skeleta sistēmu saistītu patoloģiju profilaksei (*Skeletal Related Events – SREs*) prostatas vēža slimniekiem. 4 mg zoledronskābes lietošana ievērojami samazina pacientu daļu, kam bijusi kaut viena patoloģija skeleta sistēmā (SRE), paildzina vidējo laiku līdz pirmajai SRE vairāk nekā par 5 mēnešiem un samazina saslimstību biežumu uz pacientu gada laikā – skeleta sistēmas patoloģiju biežumu. Atkārtotu patoloģiju analīze, salīdzinot pacientu grupas, kas saņēma 4 mg zoledronskābes un placebo, uzrāda SRE attīstības riska samazinājumu par 36%. Pacientiem, kas saņēma 4 mg zoledronskābes, aprakstīts mazāks sāpju pastiprinājums, salīdzinot ar placebo saņēmēšajiem, nozīmīgu atšķirību sasniedzot 3., 9., 21. un 24. mēnesī. Pacientiem, kas saņēma 4 mg zoledronskābes, patoloģiskus lūzumus novēroja retāk. Terapijas efektivitāte mazāk izteikta bija pacientiem ar blastu bojājumiem. Efektivitātes pētījuma rezultāti ir apkopoti 3. tabulā.

Otrajā pētījumā tika iekļauti pacienti ar norobežotiem audzējiem, izņemot krūts dziedzeru vai prostatas vēzi. 4 mg zoledronskābes lietošana ievērojami samazina pacientu daļu ar SRE, paildzina vidējo laiku līdz pirmajai SRE vairāk nekā par 2 mēnešiem un samazina skeleta sistēmas patoloģiju biežumu. Atkārtotu patoloģiju analīze, salīdzinot pacientu grupas, kas saņēma 4 mg zoledronskābes vai placebo, uzrāda SRE attīstības riska samazinājumu par 30,7%. Efektivitātes pētījuma rezultāti apkopoti 4. tabulā.

### **3. tabula.** Efektivitātes pētījuma rezultāti (prostatas vēža slimnieki, kas saņem hormonu terapiju)

	<u>Jebkāda veida SRE</u> <u>(+ THH)</u>		<u>Lūzumi*</u>		<u>Kaulu staru terapija</u>	
	Zoledronskābe 4 mg	Placebo	Zoledronskābe 4 mg	Placebo	Zoledronskābe 4 mg	Placebo
N	214	208	214	208	214	208
Pacientu daļa ar SREs (%)	38	49	17	25	26	33
p vērtība	0,028		0,052		0,119	
Vidējais laiks līdz SRE (dienas)	488	321	NS	NS	NS	640

p vērtība	0,009		0,020		0,055	
Ar skeleta patoloģijām saistītās saslimstības biežums	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
p vērtība	0,005		0,023		0,060	
Riska samazinājums daudzkārtēju patoloģiju gadījumā** (%)	36	-	NP	NP	NP	NP
p vērtība	0,002		NP		NP	

\* Šajā skaitā ir vertebrāli un ne-vertebrāli lūzumi.

\*\* Uzskaita gan visu skeleta patoloģiju kopējo skaitu, gan arī laiku līdz patoloģijas parādīšanās brīdim pētījuma laikā.

NS – nav sasniegts.

NP – nav piemērojams.

**4. tabula.** Efektivitātes pētījuma rezultāti (pacienti ar norobežotiem audzējiem, izņemot krūts dziedzera un prostatas vēzi)

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

\* Šajā skaitā ir vertebrāli un ne-vertebrāli lūzumi.

\*\* Uzskaita gan visu skeleta patoloģiju kopējo skaitu, gan arī laiku līdz patoloģijas parādīšanās brīdim pētījuma laikā.

NS – nav sasniegts.

NP – nav piemērojams.

Trešā III fāzes nejausinātā, dubultmaskētā pētījuma gaitā 4 mg zoledronskābes vai 90 mg pamidronāta, ko ievadīja ik pēc 3–4 nedēļām, lietošanu salīdzināja pacientiem ar multiplo mielomu vai krūts dziedzera vēzi un vismaz vienu kaulu bojājumu. Rezultāti rāda, ka 4 mg zoledronskābes efektivitāte SREs profilaksē ir salīdzināma ar 90 mg pamidronāta aktivitāti. Atkārtotu patoloģiju analīze uzrāda nozīmīgu SRE attīstības riska samazinājumu par 16% pacientu grupai, kas saņēma 4 mg zoledronskābes, salīdzinot ar pamidronātu saņēmušajiem. Efektivitātes pētījuma rezultāti apkopoti 5. tabulā.

**5. tabula.** Efektivitātes pētījuma rezultāti (pacienti ar krūts dziedera vēzi un multiplo mielomu)

	<u>Jebkāda veida SRE</u> (+ TIH)		<u>Lūzumi*</u>		<u>Kaulu staru terapija</u>	
	Zoledronskābe 4 mg	Pamidronāts 90 mg	Zoledronskābe 4 mg	Pamidronāts 90 mg	Zoledronskābe 4 mg	Pamidronāts 90 mg
N	561	555	561	555	561	555
Pacientu daļa ar SREs (%)	48	52	37	39	19	24
p vērtība	0,198		0,653		0,037	
Vidējais laiks līdz SRE (dienas)	376	356	NS	714	NS	NS
p vērtība	0,151		0,672		0,026	
Ar skeleta patoloģijām saistītās saslimstības biežums	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
p vērtība	0,084		0,614		0,015	
Riska samazinājums daudzkārtēju patoloģiju gadījumā** (%)	16	-	NP	NP	NP	NP
p vērtība	0,030		NP		NP	

\* Šajā skaitā ir vertebrāli un ne-vertebrāli lūzumi.

\*\* Uzskaita gan visu skeleta patoloģiju kopējo skaitu, gan arī laiku līdz patoloģijas parādīšanās brīdim pētījuma laikā.

NS – nav sasniegts.

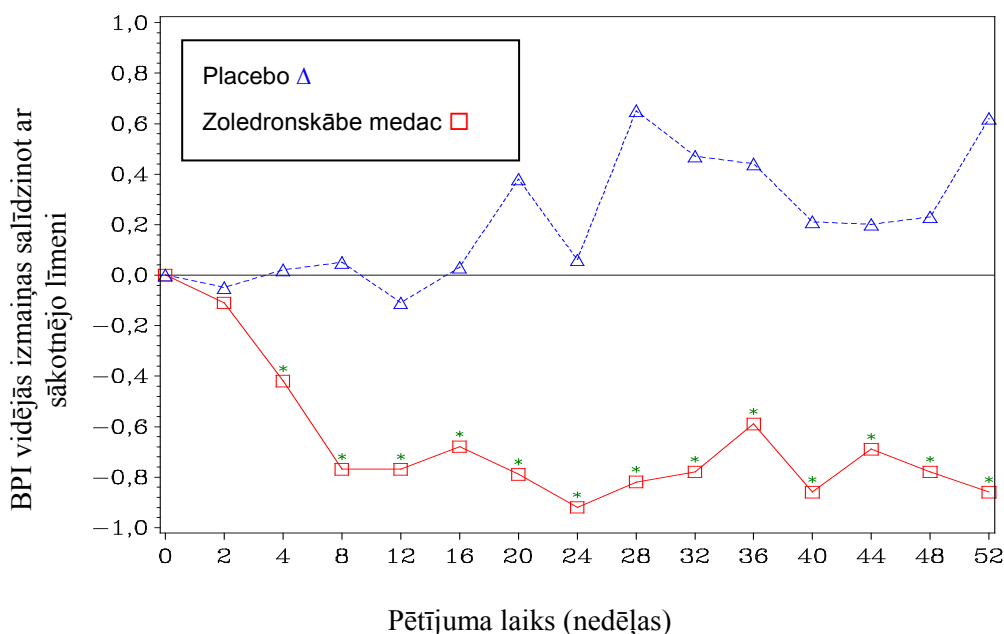
NP – nav piemērojams.

Zoledronskābes 4 mg deva tika pētīta arī dubultmaskētā, nejaušinātā, placebo kontrolētā pētījumā 228 pacientiem, kam dokumentētas krūts vēža izraisītas metastāzes kaulos, lai izvērtētu, kā 4 mg zoledronskābes ietekmē ar skeleta sistēmu saistītu patoloģiju (*Skeletal Related Events – SRE*) biežuma izmaiņas, ko aprēķina, kopējo ar skeletu saistīto gadījumu skaitu (izņemot hiperkalciēmiju un ņemot vērā iepriekšējos kaulu lūzumus) dalot ar kopējo riska periodu. Vienu gadu ik pēc četrām nedēļām pacienti saņēma vai nu 4 mg zoledronskābes vai placebo. Pacienti līdzīgi tika sadalīti zoledronskābes saņēmēju un placebo grupās.

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

Pēc 4 nedēļu perioda un katrā pētījuma starpposmā pacientu grupā, kuri saņēma zoledronskābi, tika novērots statistiski ticams sāpju samazinājums (izmantojot *Brief Pain Inventory*, BPI), salīdzinot ar pacientu grupu, kas saņēma placebo (1. attēls). Lietojot zoledronskābi, sāpju samazinājuma rādītājs pastāvīgi bija zem sākotnējā līmeņa, un sāpju samazinājums bija saistīts ar tendenci uz analgētisko līdzekļu samazinājumu.

**1. attēls.** BPI vidējās izmaiņas salīdzinot, ar sākotnējo līmeni. Statistiski nozīmīgas izmaiņas ir iezīmētas (\*p < 0,05), salīdzinot terapijas veidus (4 mg zoledronskābes ar placebo)



Pētījums CZOL446EUS122/SWOG

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

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

#### TIH terapijas klīnisko pētījumu rezultāti

Klīniskie audzēja izraisītas hiperkalciēmijas (TIH) pētījumi rāda, ka zoledronskābes iedarbība ir raksturīga ar kalcija koncentrācijas serumā samazinājumu un kalcija ekskreciju ar urīnu. I fāzes devu meklējumiem paredzētos pētījumos pacientiem ar vieglu līdz vidēji smagu audzēja izraisītu hiperkalciēmiju (TIH) konstatēts, ka no pārbaudītajām devām iedarbīgās ir apmēram 1,2–2,5 mg robežās.

Lai novērtētu 4 mg zoledronskābes efektivitāti, salīdzinot ar pamidronāta 90 mg devu, iepriekš plānotas analīzes veidā tika apvienoti divu daudzcentru galveno pētījumu rezultāti, kas iegūti par pacientiem ar TIH. Novēroja drīzāku koriģētās kalcija koncentrācijas serumā normalizāciju 4. dienā, lietojot zoledronskābi pa 8 mg, un 7. dienā, lietojot zoledronskābi pa 4 mg vai 8 mg. Tika novēroti tabulā norādītie atbildes reakcijas rādītāji.

**6. tabula.** Pacientu, kam novēroja pilnu atbildes reakciju, proporcija atkarīgi no dienas kombinētos TIH pētījumos

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

\* p vērtības, salīdzinot ar pamidronātu

Vidējais laiks līdz normālai kalcija koncentrācijai asinīs bija 4 dienas. Vidējais laiks līdz recidīvam (atkārtots ar albumīnu koriģētas kalcija koncentrācijas serumā pieaugums  $\geq 2,9$  mmol/l) zoledronskābes lietošanas gadījumā bija 30–40 dienas, salīdzinot ar 17 dienām 90 mg pamidronāta lietošanas gadījumā (p vērtības: 0,001 pa 4 mg, 0,007 pa 8 mg zoledronskābes). Statistiski nozīmīgas atšķirības starp abām šīm zoledronskābes devām nav.

Klīniskajos pētījumos 69 pacientus, kam novēroja recidīvu vai kas nereaģēja uz sākotnējo terapiju (4 mg vai 8 mg zoledronskābes vai 90 mg pamidronāta), atkārtoti ārstēja ar 8 mg zoledronskābes. Reakcijas biežuma rādītājs šiem pacientiem bija 52%. Tā kā šos pacientus atkārtoti ārstēja tikai ar 8 mg devu, datu, kas ļautu salīdzināt rezultātus ar 4 mg zoledronskābes, nav.

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

#### Pediatriiskā populācija

##### *Klīnisko pētījumu rezultāti pacientiem vecumā no 1 līdz 17 gadiem ar smagas formas nepilnīgo osteoģenēzi*

Vienā starptautiskā daudzcentru nejaušinātā, atklātā pētījumā, kur katrā terapijas grupā piedalījās attiecīgi 74 un 76 pacienti, intravenozi lietotas zoledronskābes iedarbību smagas formas (I, III un IV tipa) nepilnīgās osteoģenēzes ārstēšanā bērniem (vecumā no 1 līdz 17 gadiem) salīdzināja ar intravenozi lietota pamidronāta iedarbību. Pētījumā ārstēšanas ilgums bija 12 mēneši, un pirms pētījuma tika noteikts 4–9 nedēļu skrīninga periods, kura laikā vismaz 2 nedēļas pacienti lietoja perorālas D vitamīna un kalcija pārtikas piedevas. Klīniskā pētījuma programmā pacienti vecumā no 1 līdz < 3 gadiem saņēma 0,025 mg/kg zoledronskābes devu (līdz maksimālai vienreizējai devai 0,35 mg) reizi 3 mēnešos, bet pacienti vecumā no 3 līdz 17 gadiem saņēma 0,05 mg/kg zoledronskābes devu (ne vairāk par maksimālo vienas reizes devu 0,83 mg) reizi 3 mēnešos. Tika veikts papildu pētījums, kad 12 mēnešu ilgā pagarinājuma fāzē vienu reizi gadā vai divas reizes gadā zoledronskābi lietoja bērniem, kuri pamatpētījumā pabeidza viena gada terapiju ar zoledronskābi vai pamidronātu, lai izvērtētu zāļu vispārējo drošumu un drošumu attiecībā uz nieru darbību ilgtermiņa lietošanā.

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

Šajā pacientu grupā tika novērotas līdzīgas nevēlamās blakusparādības kā tās, ko novēroja pieaugušiem pacientiem ar progresējošām ļaundabīgām patoloģijām, kas skar kaulus (skatīt 4.8. apakšpunktu). 7. tabulā nevēlamās blakusparādības sarindotas pēc biežuma, izmantojot šādu

klasifikāciju: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1000$ ), ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

**7. tabula.** Pediatrijas pacientiem ar smagas formas nepilnīgo osteoģenēzi novērotās nevēlamās blakusparādības<sup>1</sup>

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

<sup>1</sup> Nevēlamās blakusparādības, kuru attīstības biežums ir  $< 5\%$ , tika izvērtētas medicīniski, pierādot, ka šie gadījumi atbilst vispārētajam zoledronskābes drošuma profilam (skatīt 4.8. apakšpunktu)

Pediatrijas pacientiem ar smagas formas nepilnīgo osteoģenēzi zoledronskābes lietošana šķietami saistīta ar izteiktāku akūtās fāzes reakcijas, hipokalciēmijas, un neskaidras izcelsmes tahikardijas risku, salīdzinot ar pamidronāta lietošanu, bet pēc atkārtotu infūziju ievadīšanas šī atšķirība samazinās.

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

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pēc vienreizējas vai daudzkārtējas 5 vai 15 minūšu ilgas 2, 4, 8 un 16 mg lielas zoledronskābes devas infūzijas 64 pacientiem ar metastāzēm kaulos tika iegūti turpmāk norādītie farmakokinētikas dati. Ir konstatēts, ka tie nav atkarīgi no devas lieluma.

### Izkliede

Pēc zoledronskābes infūzijas sākšanas zoledronskābes koncentrācija plazmā strauji pieaug un augstāko pakāpi sasniedz infūzijas procedūras beigās; pēc tam zāļu koncentrācija strauji samazinās līdz pakāpei, kas pēc 4 stundām ir  $< 10\%$  no augstākās koncentrācijas, bet pēc 24 stundām  $< 1\%$  no augstākās koncentrācijas; tad līdz nākamajai infūzijai 28. dienā seko ilgstošs zoledronskābes ļoti zemas koncentrācijas (tā nepārsniedz  $0,1\%$  no augstākās koncentrācijas) periods.

### Eliminācija

Intravenozi ievadītas zoledronskābes eliminācijas procesam ir 3 fāzes: ātra divfāzu izzušana no sistēmiskās aprites – pusperiodi  $t_{0,5}$  un  $t_{1/2\beta}$  ir attiecīgi 0,24 un 1,87 stundas, tad seko ilga eliminācijas



fāze, kuras terminālais eliminācijas pusperiods  $t_{1/2}$  ilgst 146 stundas. Zoledronskābes, ko ievada ar 28 dienu intervālu, kumulāciju plazmā pēc atkārtotām devām nenovēro. Zoledronskābe vielmaiņas procesos nepiedalās un tā eliminējas neizmainītā veidā caur nierēm. Pirmo 24 stundu laikā no urīna iespējams izdalīt  $39 \pm 16\%$  ievadītās devas, kamēr tās atlikums galvenokārt saistīts ar kaulaudiem. No kaulaudiem viela ļoti lēni atgriežas atpakaļ sistēmiskā apritē un izdalās caur nierēm. Kopējais organisma klīrenss ir  $5,04 \pm 2,5$  litri stundā. Tas nav atkarīgs no devas, un to neietekmē nedz pacienta dzimums, vecums, rases piederība, nedz ķermeņa masa. Infūzijas laiku paildzinot par 5–15 minūtēm, infūzijas beigās zoledronskābes koncentrācija samazinās par 30%, tomēr laukumu zem koncentrācijas plazmā un laika attiecības līknes (AUC) tas nemaina.

Vielas farmakokinētisko parametru mainība atšķirīgiem pacientiem, kā tas novērots arī citām bisfosfonātu grupas zālēm, ir liela.

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

#### Īpašas pacientu grupas

##### Aknu darbības traucējumi

Nav pieejami farmakokinētiskas dati par pacientiem ar hiperkalciēmiju vai aknu mazspēju. Zoledronskābe neinhibē cilvēka P450 grupas enzīmus *in vitro*, tā nav pakļauta biotransformācijai un pētījumos ar dzīvniekiem no fēcēm izdalījās < 3% ievadītās devas. Tas liecina, ka aknu darbība zoledronskābes farmakokinētikā nav nozīmīga.

##### Nieru darbības traucējumi

Zoledronskābes nieru klīrenss korelē ar kreatinīna klīrensu un atbilst  $75 \pm 33\%$  kreatinīna klīrensa. Vidējais kreatinīna klīrenss 64 pētījumiem vēža slimniekiem vidēji ir  $84 \pm 29$  ml/min. (robežās no 22 līdz 143 ml/min.). Pacientu grupu analīze liecina, ka pacientam ar kreatinīna klīrensu 20 ml/min. (smaga nieru mazspēja) vai 50 ml/min. (vidēji smaga nieru mazspēja) atbilstošais paredzamais zoledronskābes klīrenss varētu būt attiecīgi 37% vai 72% no pacienta kreatinīna klīrensa, kas ir 84 ml/min. Par pacientiem ar smagu nieru mazspēju (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min.) pieejami tikai ierobežoti farmakokinētiskas dati.

##### Pediātriskā populācija

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

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

#### Akūtā toksicitāte

Augstākā, dzīvniekiem ne-letālā vielas deva ir 10 mg/kg ķermeņa masas pelēm un 0,6 mg/kg žurkām.

#### Subhroniskā un hroniskā toksicitāte

Zoledronskābi, ja to 4 nedēļas katru dienu devā līdz 0,02 mg/kg ķermeņa masas subkutāni ievada žurkām un intravenozi suņiem, panes labi. Tā ir labi panesama arī gadījumā, ja 52 nedēļas to ievada žurkām (subkutāni 0,001 mg/kg ķermeņa masas dienā) vai suņiem (intravenozi 0,005 mg/kg ķermeņa masas ik pēc 2–3 dienām).

Atkārtotu devu pētījumos gandrīz visu devu lietošanas gadījumā visbiežāk konstatēts primārās spongiozes pieaugums augošu dzīvnieku garo kaulu metafīzē; šī atrade raksturo vielas farmakoloģisko antirezorbīvo aktivitāti.

Ilgstošos atkārtotu parenterālu devu pētījumos dzīvniekiem drošuma robežas attiecībā uz ietekmi uz nierēm bija šauras, bet vienas devas (1,6 mg/kg) un vairākkārtēju devu pētījumos līdz vienam mēnesim ilgi (0,06–0,6 mg/kg dienā) kumulatīvais blakusparādības neizraisošais līmenis (*No Adverse Event Level – NOAEL*) neizraisīja ietekmi uz nierēm, lietojot paredzamajai augstākajai terapeitiskajai devai cilvēkam atbilstošas vai lielākas devas. Ilgstošāka atkārtota lietošana devā, kas pielīdzināma paredzamajai augstākajai terapeitiskajai zoledronskābes devai cilvēkam, izraisīja toksisku ietekmi citos orgānos, tostarp gremošanas traktā, aknās, liesā un plaušās, kā arī intravenozo injekciju vietās.

#### Reproduktīvā toksicitāte

Subkutāni ievadītas  $\geq 0,2$  mg/kg zoledronskābes devas žurkām ir teratogēnas. Lai gan trušiem teratogenitāte un toksiska ietekme uz augli nav novērota, ir konstatēta toksiska iedarbība uz mātes organismu. Testējot zāļu mazāko devu (0,01 mg/kg ķermeņa masas) žurkām, ir novērotas patoloģiskas dzemdības.

#### Mutagenitāte un iespējamā kancerogēnitāte

Mutagenitātes testos mutagēnas īpašības zoledronskābei nav konstatētas. Arī kancerogenitātes testi nekādus kancerogēnas iedarbības pierādījumus nesniedz.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Mannīts  
Nātrija citrāts  
Ūdens injekcijām

### **6.2. Nesaderība**

Šīs zāles nedrīkst nonākt saskarē ar jebkādiem kalciju saturošiem šķīdumiem, un tās nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) vai ievadīt kopā ar kādām citām zālēm intravenozas infūzijas veidā, izmantojot vienu infūzijas sistēmu.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

Neatvērta pudele: 3 gadi.

Pēc pirmās atvēršanas: ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 4 dienas, uzglabājot 2 °C – 8 °C temperatūrā un 25 °C temperatūrā.

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā stikla pudelēm, polietilēna, polivinilhlorīda un polipropilēna infūziju sistēmām un infūziju maisiem (iepriekš piepildot ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām vai 5% glikozes šķīdumu) ir pierādīta 96 stundas 2 °C – 8 °C temperatūrā un 25 °C temperatūrā.

Pēc pirmās atvēršanas un atšķaidīšanas: no mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties. Ja tās netiek izlietotas uzreiz, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas atbildīgs ir lietotājs, un šis laiks parasti nedrīkst būt ilgāks par 24 stundām temperatūrā 2 °C– 8 °C, ja atšķaidīšana ir veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Nesasaldēt.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu pirmās atvēršanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

## **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Bezkrāsainā (I klases) stikla pudelē ar fluorpolimēru klātu halogēnbutilgumijas aizbāzni un noraujamu alumīnija vāciņu.

Katrs flakons satur 100 ml šķīduma.

Zoledronic acid medac tiek piegādāts iepakojumos, kas satur 1 pudeli, vai vairāku kastīšu iepakojumā ar 4 iepakojumiem ar 1 pudeli katrā iepakojumā. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

## **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

Plašāku informāciju par rīkošanos ar Zoledronic acid medac 4 mg/100 ml šķīdumu infūzijām, tostarp norādījumus par samazināto devu sagatavošanu, izmantojot pudeli ar lietošanai sagatavoto Zoledronic acid medac, skatīt 4.2. apakšpunktā.

Infūzijas sagatavošanas laikā jāievēro aseptikas noteikumi. Tikai vienreizējai lietošanai.

Drīkst lietot tikai dzidru šķīdumu, kurā nav daļiņu un kuram nav mainījies krāsa.

Neizlietoto Zoledronic acid medac šķīdumu veselības aprūpes speciālisti nedrīkst izliet vietējā kanalizācijas sistēmā.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS**

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

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2012. gada 03. augusts.  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2017. gada 28. aprīlis.

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

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

## **II PIELIKUMS**

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

## **A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

## **B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

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

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

### **• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

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

### **• Riska pārvaldības plāns (RPP)**

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

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

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

### **• Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jānodrošina, ka tiek ieviesta atgādinājuma kartīte pacientam par žokļa osteonekrozi.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARKĒJUMA TEKSTS**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **KASTĪTE 1 PUDELEI**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Zoledronic acid medac 4 mg/100 ml šķīdums infūzijām

*zoledronic acid*

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

Viena pudele satur 4 mg zoledronskābes (monohidrāta veidā).

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Palīgvielas: mannīts, nātrija citrāts, ūdens injekcijām.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Šķīdums infūzijām.

1 pudele ar 100 ml

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Tikai vienreizējai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Intravenozai lietošanai.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz:

Uzglabāšanas laiku pēc zāļu pirmās atvēršanas lasiet lietošanas instrukcijā

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Nesasaldēt.



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

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

medac GmbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Vācija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/12/779/004

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA (BEZ “BLUE BOX”)**

**KASTĪTE 1 PUDELEI KĀ DAĻAI NO VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMA AR  
4 PUDELĒM**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Zoledronic acid medac 4 mg/100 ml šķīdums infūzijām

*zoledronic acid*

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

Viena pudele satur 4 mg zoledronskābes (monohidrāta veidā).

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Palīgvielas: mannīts, nātrija citrāts, ūdens injekcijām.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Šķīdums infūzijām.

1 pudele ar 100 ml. Daļa no vairāku kastīšu iepakojuma. Nav pārdodama atsevišķi.

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Tikai vienreizējai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Intravenozai lietošanai.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz:

Uzglabāšanas laiku pēc zāļu pirmās atvēršanas lasiet lietošanas instrukcijā

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Nesasadēt.

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

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

medac GmbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Vācija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/12/779/005

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

### PUDELES ETIĶETE

#### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zoledronic acid medac 4 mg/100 ml šķīdums infūzijām

*zoledronic acid*

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

Viena pudele satur 4 mg zoledronskābes (monohidrāta veidā).

Viens ml šķīduma satur 0,04 mg zoledronskābes (monohidrāta veidā).

#### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: mannīts, nātrija citrāts, ūdens injekcijām.

#### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums infūzijām.

100 ml

#### 5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tikai vienreizējai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Intravenozai lietošanai.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### 7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

#### 8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

#### 9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Nesasaldēt.

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

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

medac GmbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Vācija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**ETIĶETE UZ VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMA AR 4 PUDELĒM, KAS IETĪTA CAURSPĪDĪGĀ PLĒVĒ (AR "BLUE BOX")**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Zoledronic acid medac 4 mg/100 ml šķīdums infūzijām

*zoledronic acid*

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

Viena pudele satur 4 mg zoledronskābes (monohidrāta veidā).

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Palīgvielas: mannīts, nātrija citrāts, ūdens injekcijām.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Šķīdums infūzijām.

Vairāku kastīšu iepakojums: 4 x 1 pudele ar 100 ml.

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Tikai vienreizējai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Intravenozai lietošanai.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz:

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Nesasadēt.

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

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

medac GmbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Vācija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/12/779/005

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**



## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

### Zoledronic acid medac 4 mg/100 ml šķīdums infūzijām

zoledronic acid

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

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

#### Šajā instrukcijā varat uzzināt

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

#### 1. Kas ir Zoledronic acid medac un kādam nolūkam to lieto

Zoledronic acid medac aktīvā viela ir zoledronskābe, kas pieder vielu grupai, ko dēvē par bisfosfonātiem. Zoledronskābe saistās ar kaulaudiem un palēnina kaulaudu izmaiņas. To lieto:

- **ar kauliem saistīto komplikāciju**, piemēram, lūzumu, **profilaksei** pieaugušiem pacientiem ar metastāzēm kaulos (vēžu šūnu izplatīšanās no primārā audzēja uz kaulaudiem);
- **kalciya daudzuma asinīs samazināšanai** pieaugušiem pacientiem gadījumos, kad audzēja dēļ tas palielinās. Audzēji var paātrināt normālās izmaiņas kaulos, tāpēc paātrinās kalciya izdalīšanās no kauliem. Šo stāvokli sauc par audzēja izraisītu hiperkalciēmiju (*tumour-induced hypercalcaemia* – TIH).

#### 2. Kas Jums jāzina pirms Zoledronic acid medac lietošanas

Rūpīgi ievērojiet visus ārsta norādījumus.

Pirms ārstēšanas ar Zoledronic acid medac ārsts veiks Jums asins analīzes un regulāri pārbaudīs Jūsu organisma reakciju uz terapiju.

#### Nelietojiet Zoledronic acid medac šādos gadījumos:

- ja Jūs barojat bērnu ar krūti;
- ja Jums ir alerģija pret zoledronskābi, citām bisfosfonātu grupas (zāļu grupas, kam pieder Zoledronic acid medac) zālēm vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

#### Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Zoledronic acid medac ievades konsultējieties ar ārstu, ja Jums:

- ir vai ir bijusi **nieru slimība**;
- ir vai ir bijušas **sāpes, pietūkums vai nejutīgums** žoklī, smaguma sajūta žoklī vai esat zaudējis kādu zobu. Pirms ārstēšanas ar Zoledronic acid medac ārsts var ieteikt zobu pārbaudi;
- **ārstē zobus** vai tiek plānotas dentālas ķirurģiskas manipulācijas; pastāstiet zobārstam, ka Jūs ārstē ar Zoledronic acid medac, un informējiet ārstu par zobu ārstēšanu.

Kamēr Jūs ārstē ar Zoledronic acid medac, Jums jā rūpējas par labu mutes higiēnu (ieskaitot regulāru zobu tīrīšanu) un jā dodas uz regulārām mutes veselības pārbaudēm.

Nekavējoties sazinieties ar ārstu un zobārstu, ja Jums parādās mutes dobuma vai zobu problēmas, piemēram, zobu kustēšanās, sāpes vai pietūkums, nedzīstoši jēlumi vai izdalījumi, jo tās var būt pazīmes stāvoklim, ko sauc par žokļa osteonekrozi.

Pacientiem, kurus ārstē ar ķīmijterapiju un/vai staru terapiju, kuri lieto steroīdus, kuriem veic dentālas ķirurģiskas manipulācijas, kuri regulāri neapmeklē zobārstu, kuriem ir smaganu slimība, kuri ir smēķētāji vai kuri iepriekš ārstēti ar bisfosfonātiem (ko izmanto kaulu slimību ārstēšanai vai profilaksei), var būt lielāks risks, ka attīstīsies žokļa osteonekroze.

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

### **Lietošana pacientiem, kas vecāki par 65 gadiem**

Pacientiem, kas vecāki par 65 gadiem, drīkst ievadīt Zoledronic acid medac. Nav pierādīts, ka būtu nepieciešami papildu piesardzības pasākumi.

### **Bērni un pusaudži**

Pusaudžiem un bērniem, kas jaunāki par 18 gadiem, Zoledronic acid medac lietošana nav ieteicama.

### **Citas zāles un Zoledronic acid medac**

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

- aminoglikozīdu grupas zāles (zāles, ko izmanto smagu infekciju ārstēšanai), kalcitonīnu (zāles, ko lieto pēc-menopauzes osteoporozes un hiperkalciēmijas ārstēšanai), cilpas diurētiskos līdzekļus (zāles, ko lieto paaugstināta asinsspiediena vai tūskas ārstēšanai) vai citas zāles, kas pazemina kalcija līmeni asinīs, jo šo zāļu un bisfosfonātu grupas zāļu kombinācija var pārmērīgi samazināt kalcija koncentrāciju asinīs;
- talidomīdu (zāles, ko lieto, lai ārstētu noteiktu asins vēža veidu, kurš rada izmaiņas kaulos) vai citas zāles, kas var kaitēt Jūsu nierēm;
- citas zāles, kuru sastāvā arī ir zoledronskābe un kuras izmanto osteoporozes un citu slimību (kas nav vēzis, bet ir kaulu slimības) ārstēšanai, vai kādas citas bisfosfonātu grupas zāles, jo nav zināma šo zāļu kombinētā iedarbība, ja tās lieto līdztekus ar Zoledronic acid medac;
- antiangiogēnos līdzekļus (zāles, ko lieto vēža ārstēšanai), jo šo zāļu un zoledronskābes kombinācijas lietošana ir saistīta ar žokļa kaula osteonekrozes (ŽON) gadījumu paaugstinātu risku.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Jūs nedrīkstat lietot Zoledronic acid medac grūtniecības laikā. Ja Jūs esat grūtniece vai ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, informējiet ārstu.

Jūs nedrīkstat lietot Zoledronic acid medac, ja barojat bērnu ar krūti.

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

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

### **Zoledronic acid medac satur nātriju**

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

### **3. Kā lietot Zoledronic acid medac**

- Zoledronic acid medac ievadīšanu drīkst veikt tikai veselības aprūpes speciālisti, kam ir pieredze bisfosfonātu grupas zāļu ievadē intravenozi, t.i., vēnā.
- Lai novērstu dehidratāciju, ārsts ieteiks Jums pirms katras ārstnieciskās procedūras uzņemt pietiekamu daudzumu šķidruma.
- Rūpīgi ievērojiet visus citus ārsta, farmaceita vai medmāsas norādījumus.

#### **Kādu daudzumu Zoledronic acid medac ievada**

- Parastā vienas reizes deva ir 4 mg.
- Ja Jums ir nieru darbības traucējumi, ārsts parakstīs Jums mazāku devu atbilstoši nieru darbības traucējumu smaguma pakāpei.

#### **Cik bieži ievada Zoledronic acid medac**

- Ja kaulu metastāžu dēļ profilaktiski ārstē komplikācijas kaulos, Jums tiks ievadīta viena Zoledronic acid medac infūzija ik pēc trim četrām nedēļām.
- Ja Jūs ārstē, lai samazinātu kalcija koncentrāciju asinīs, parastos apstākļos Jums tiks ievadīta viena Zoledronic acid medac infūzija.

#### **Kādā veidā ievada Zoledronic acid medac**

- Zoledronic acid medac ievada vēnā pilienu infūzijas veidā, kuras ilgumam jābūt vismaz 15 minūtes, un zāles caur atsevišķu infūzijas sistēmu jāievada kā viens intravenozs šķīdums.

Pacientiem, kam kalcija līmenis asinīs nav paaugstināts, katru dienu būs jālieto arī uztura bagātinātāji, kuru sastāvā ir kalcijs un D vitamīns.

#### **Ja esat saņēmis Zoledronic acid medac vairāk, nekā noteikts**

Ja esat saņēmis lielāku devu, nekā ieteicams, ārstam Jūs rūpīgi jānovēro. Tas ir tāpēc, ka Jums var parādīties seruma elektrolītu līmeņa izmaiņas (piemēram, kalcija, fosfora un magnija līmeņa izmaiņas) un/vai nieru funkcijas traucējumi, tostarp smaga nieru mazspēja. Ja Jums izteikti pazeminās kalcija līmenis, iespējams, Jums infūzijas veidā ievadīs papildu kalciju.

### **4. Iespējamās blakusparādības**

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

**Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja novērojat jebkuru no šīm nopietnajām blakusparādībām.**

#### **Bieži: var skart ne vairāk kā 1 cilvēku no 10**

- smagi aknu darbības traucējumi (parasti konstatē ārsts, veicot noteikta veida tīpašas asins analīzes);
- zems kalcija līmenis asinīs.

#### **Retāk: var skart ne vairāk kā 1 cilvēku no 100**

- sāpes mutē, zobu sāpes un/vai sāpes žoklī, pietūkums vai nedzīstošas čūlas mutes dobumā vai žoklī, izdalījumi, nejutīgums vai smaguma sajūta žoklī, vai zobu izkrišana. Šie simptomi var liecināt par žokļa kaulu bojājumiem (osteonekrozi). Ja laikā, kad Jūs ārstē ar Zoledronic acid medac, vai pēc ārstēšanas kursa pārtraukšanas novērojat kādu no šiem simptomiem, nekavējoties konsultējieties ar ārstu un zobārstu;
- pacientēm, kas saņēma zoledronskābi pēcmenopauzes osteoporozes ārstēšanai, tika novērota neregulāra sirdsdarbība (priekškambaru mirgošana). Nav noskaidrots, vai šo neregulāro

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

- smaga alerģiska reakcija: apgrūtināta elpošana, galvenokārt sejas un rīkles pietūkums.

**Reti: var skart ne vairāk kā 1 cilvēku no 1000**

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

**Ļoti reti: var skart ne vairāk kā 1 cilvēku no 10 000**

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

**Iespējami drīz pastāstiet ārstam par jebkuru no šīm nevēlamajām blakusparādībām.**

**Ļoti bieži: var skart vairāk nekā 1 cilvēku no 10**

- zems fosfātu līmenis asinīs.

**Bieži: var skart ne vairāk kā 1 cilvēku no 10**

- galvassāpes un gripas sindromam līdzīgas pazīmes, kas izpaužas kā drudzis, nogurums, nespēks, miegainība, drebuļi un sāpes kaulos, locītavās un/vai muskuļos. Vairākumā gadījumu specifiska ārstēšana nav nepieciešama un simptomi pēc dažām stundām vai dienām izzūd;
- reakcijas kuņģa-zarnu traktā, piemēram, slikta dūša un vemšana, kā arī apetītes zudums;
- konjunktivīts;
- samazināts sarkano asins šūnu daudzums (anēmija).

**Retāk: var skart ne vairāk kā 1 cilvēku no 100**

- paaugstinātas jutības reakcijas;
- zems asinsspiediens;
- sāpes krūtīs;
- ādas reakcijas (apsārtums un tūska) infūzijas vietā, izsitumi, nieze;
- paaugstināts asinsspiediens, elpas trūkums, reiboņi, miega traucējumi, garšas sajūtas traucējumi, trīce, roku vai kāju tirpšana vai nejutība, caureja, sāpes vēderā, sausuma sajūta mutē;
- samazināts balto asins šūnu un trombocītu daudzums;
- zems magnija un kālija līmenis asinīs. Ārsts šīs parādības kontrolēs un veiks nepieciešamos pasākumus;
- ķermeņa masas palielināšanās;
- pastiprināta svīšana;
- miegainība;
- neskaidra redze, acu asarošana, acu jutība pret gaismu;
- pēkšņa aukstuma sajūta, ko pavada ģībonis, vājums vai kolapss;
- apgrūtināta elpošana ar sēkšanu vai klepošanu;
- nātrene.

**Reti: var skart ne vairāk kā 1 cilvēku no 1000**

- lēna sirdsdarbība;
- apjukums;
- retos gadījumos varētu rasties netipiski augšstilba kaula lūzumi, it īpaši pacientiem, kam ilgstoši ārstē osteoporozī. Ja Jums sāp, ir vājuma vai diskomforta sajūta augšstilba, gūžas vai

- cirkšņa apvidū, pastāstiet par to ārstam, jo tās varētu būt augšstilba kaula iespējama lūzuma agrīnas pazīmes;
- intersticiāla plaušu slimība (audu, kas atrodas apkārt plaušu gaisa maisiem, iekaisums);
  - gripai līdzīgi simptomi, tai skaitā artrīts un locītavu pietūkums;
  - sāpīgs acs apsārtums un/vai pietūkums.

**Ļoti reti: var skart ne vairāk kā 1 cilvēku no 10 000**

- ģībonis pazemināta asinsspiediena dēļ;
- stipras sāpes kaulos, locītavās un/vai muskuļos, kas dažkārt izraisa darbnespēju.

**Ziņošana par blakusparādībām**

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

**5. Kā uzglabāt Zoledronic acid medac**

Jūsu ārsts, farmaceits vai medmāsa zina, kā pareizi uzglabāt Zoledronic acid medac (skatīt 6. punktā).

Pēc pirmās atvēršanas: Zoledronic acid medac šķīdumu infūzijām ieteicams izlietot uzreiz. Ja viss šķīdums vienā ievadīšanas reizē netiek izlietots, tas ir jāuzglabā ledusskapī 2°C – 8°C temperatūrā.

**6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

**Ko Zoledronic acid medac satur**

- Aktīvā viela ir zoledronskābe. Viena pudele satur 4 mg zoledronskābes.
- Citas sastāvdaļas ir mannīts, nātrija citrāts, ūdens injekcijām.

**Zoledronic acid medac ārējais izskats un iepakojums**

Zoledronic acid medac tiek piegādāts kā šķīdums infūzijām bezkrāsainā 100 ml stikla pudelē (I klases), ar gumijas aizbāzni (halogēnbutilgumijas, klāts ar fluorpolimēru) ar noraujamu alumīnija vāciņu. Viena pudele satur 100 ml šķīduma.

Zoledronic acid medac tiek piegādāts iepakojumos ar 1 pudeli vai vairāku kastīšu iepakojumā ar 4 iepakojumiem ar 1 pudeli katrā iepakojumā.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

**Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs**

medac

Gesellschaft für klinische

Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Vācija

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta MM/GGGG.**

**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

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

## Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem

### Kā sagatavo un ievada Zoledronic acid medac

- Zoledronic acid medac 4 mg/100 ml šķīdums infūzijām satur 4 mg zoledronskābes 100 ml infūziju šķīdumā tūlītējai izmantošanai pacientiem ar normālu nieru darbību.
- Tikai vienreizējai lietošanai. Viss neizlietotais šķīdums ir jāiznīcina. Drīkst lietot tikai dzidru šķīdumu, kurā nav daļiņu un kuram nav mainījies krāsa. Infūzijas sagatavošanas laikā jāievēro aseptikas noteikumi.
- No mikrobioloģiskā viedokļa šķīdums infūzijām jāizlieto tūlīt pēc pirmās atvēršanas. Ja to neievada uzreiz, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas atbildīgs ir lietotājs, un šis laiks parasti nedrīkst būt ilgāks par 24 stundām 2 °C – 8 °C temperatūrā, ja atšķaidīšana ir veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos. Ja šķīdums uzglabāts ledusskapī, pirms ievadīšanas tam jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai.
- Zoledronskābes šķīdumu nedrīkst atšķaidīt vai lietot maisījumā ar citiem šķīdumiem infūzijām. To caur atsevišķu infūziju sistēmu ievada vienas infūzijas veidā 15 minūtēs. Lai būtu droši, ka pacients ir pietiekami hidratēts, pirms un pēc Zoledronic acid medac ievadīšanas jānovērtē pacienta hidratācijas pakāpe.
- Pacientiem ar normālu nieru darbību Zoledronic acid medac 4 mg/100 ml šķīdumu infūzijām var ievadīt uzreiz bez tālākas sagatavošanas. Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ieteicams pagatavot samazinātas devas atbilstoši norādēm tabulā.

Lai pacientiem ar sākotnējo rādītāju  $CL_{Cr} \leq 60$  ml/min. pagatavotu samazināto devu, skatiet 1. tabulu. No pudeles atdaliet norādīto Zoledronic acid medac šķīduma tilpumu un aizvietojiet to ar līdzvērtīgu tilpumu sterila 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām vai 5% glikozes šķīduma injekcijām.

### Zoledronic acid medac nedrīkst sajaukt ar šķīdumiem, kas satur kalcija jonus vai citus divvērtīgus katjonus, piemēram, Ringera laktāta šķīdumu.

#### 1. tabula. Zoledronic acid medac 4 mg/100 ml šķīduma infūzijām samazinātās devas sagatavošana

Sākotnējais kreatinīna klīrenss (ml/min.)	Atdaliet šādu Zoledronic acid medac šķīduma infūzijām tilpumu (ml)	Aizvietojiet ar šādu tilpumu sterila 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda vai 5% glikozes šķīduma injekcijām (ml)	Pielāgojiet devu (mg zoledronskābes uz 100 ml)
50-60	12,0	12,0	3,5
40-49	18,0	18,0	3,3
30-39	25,0	25,0	3,0

\* Devas aprēķinātas, pieņemot mērķa AUC 0,66 (mg•hr/l) ( $CL_{Cr} = 75$  ml/min.). Paredzams, ka pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, lietojot samazinātu devu, tiks sasniegts tāds pats AUC kā pacientiem ar kreatinīna klīrensu 75 ml/min.

- Pētījumi ar stikla pudelēm, dažādu veidu infūziju maisiem un infūziju sistēmām no polivinilhlorīda, polietilēna un polipropilēna (iepriekš piepildot ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām vai 5% glikozes šķīdumu) nesaderību ar zoledronskābi neuzrādīja.
- Tā kā dati par Zoledronic acid medac saderību ar citām intravenozi ievadāmām vielām nav pieejami, Zoledronic acid medac nedrīkst sajaukt ar citām zālēm/vielām. Zāļu ievadīšanai vienmēr izmantot atsevišķu infūzijas sistēmu.

### **Kā uzglabāt Zoledronic acid medac**

- Zoledronic acid medac uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.
- Nelietot Zoledronic acid medac pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pudeles un kastītes pēc “Derīgs līdz”.
- Ievadīšanai sagatavots Zoledronic acid medac infūzijas šķīdums ir jāizlieto nekavējoties. Ja šķīdumu neizlieto nekavējoties, par tā uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas atbildīgs ir lietotājs, un tas jāuzglabā ledusskapī (2 °C – 8 °C).
- Atšķaidīšana, uzglabāšana ledusskapī un zāļu ievadīšana kopā nedrīkst ilgt vairāk par 96 stundām.
- Nesasaldēt.