

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zoledronic acid Mylan 4 mg/5 ml infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks viaal 5 ml kontsentradiiga sisaldab 4 mg zoledroonhapet (monohüdraadina).

Üks ml kontsentradi sisaldab 0,8 mg zoledroonhapet (*Acidum zoledronicum*) (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat.

Selge ja värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1. Näidustused

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

4.2. Annustamine ja manustamisviis

Zoledronic acid Mylan'i võivad patsientidele määrata ja manustada ainult intravenoosse bisfosfonaadi manustamises kogenud tervishoiutöötajad. Zoledronic acid Mylan'ga ravi saavatele patsientidele tuleb anda pakendi infoleht ja patsiendi meeldetuletuskaart.

Annustamine

Luustikuga seotud tüsistuste vältimine luukude haarava kaugelearenenud pahaloolumulise kasvajaga patsientidel

Täiskasvanud ja eakad

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

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

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

Tuumorist indutseeritud hüperkaltseemia (TIH) ravi

Täiskasvanud ja eakad

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

Neerukahjustus

Tuumorist indutseeritud hüperkaltseemia:

Raske neerupuudulikkusega TIH patsientidel võib ravi zoledroonhappega alustada vaid pärast võimaliku riski/eeldatava kasu suhte hindamist. Kliinilistest uuringutest arvati välja patsiendid, kellel

kreatiniinisaldus seerumis oli > 400 mikromol/l või > 4,5 mg/dl. Annuse kohaldamine ei ole vajalik TIH patsientidel seerumi kreatiniinisaldusega < 400 mikromol/l või < 4,5 mg/dl (vt lõik 4.4).

Luustikuga seotud tüsistuste vältimine luukude haarava kaugelearenenud pahaloomulise kasvajaga patsientidel:

Hulgimüeloomi või soliidtuumori luumetastaasidega patsientide zoledroonhappega ravi alustamisel tuleb määrata seerumi kreatiniini sisaldus ja kreatiniini kliirens (CLcr). Kreatiniini kliirensi arvutamiseks lähtuvalt seerumi kreatiniini sisaldusest kasutatakse Cockcroft-Gault valemit. Zoledroonhappe't ei soovitata kasutada raske neerukahjustusega patsientidel, kellel kreatiniini kliirens on < 30 ml/min. Zoledroonhappe kliinilistest uuringutest arvati välja patsiendid, kellel seerumi kreatiniini sisaldus oli > 265 mikromol/l või > 3,0 mg/dl. Kerge kuni keskmise raskusega neerukahjustusega luumetastaasidega patsientidele kreatiniini kliirensiga 30...60 ml/min on ravi alustamiseks soovitatavad järgmised zoledroonhappe annused (vt lõik 4.4):

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

* Annused on arvestatud lähtuvalt soovitatavast AUC väärtusest 0,66 (mg•h/l) (CLcr = 75 ml/min). Vähendatud annus tagab neerupuudulikkusega patsientidel sama AUC kui tavapärane annus patsientidel kreatiniini kliirensiga 75 ml/min.

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

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

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

Lapsed

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

Manustamisviis

Intravenoosne.

Zoledronic acid Mylan'i 4 mg/5 ml infusioonilahuse kontsentraat, mis lahjendatakse hiljem 100 ml-s (vt lõik 6.6), tuleb manustada ühe intravenoosse infusioonina vähemalt 15 minuti kestel.

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

Juhend vähendatud annusega Zoledronic acid Mylan'i lahuse valmistamiseks

Võtke vajalik kogus kontsentraati:

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

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise juhised vt lõik 6.6. Vajaliku annuse valmistamiseks võetud kontsentraat tuleb lahjendada 100 ml steriilse 9 mg/ml (0,9%)

naatriumkloriidi- või 5% glükoosilahusega. Vajalik annus manustatakse ühekordse veenisisesse infusioonina, mille kestus peab olema vähemalt 15 minutit.

Zoledronic acid Mylan'i kontsentrati ei tohi segada kaltsiumi või teisi bivalentseid katioone sisaldavate infusioonilahustega, nt Ringeri laktaatlahusega, ja seda tuleb manustada ühe intravenoosse lahusega eraldi infusioonisüsteemi kaudu.

Patsiendid peavad enne ja pärast zoledroonhappe manustamist olema hästi hüdreeritud.

4.3. Vastunäidustused

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

4.4. Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üldine

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

Südamepuudulikkuse riskiga patsientidel tuleb vältida liigset hüdreerimist.

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

Zoledronic acid Mylan sisaldab sama toimeainet, mida leidub osteoporoosi ja Pageti luuhaiguse raviks näidustatud ravimites. Zoledronic acid Mylan'iga ravitavaid patsiente ei tohi samaaegselt ravida selliste ravimite ega ühegi teise bisfosfonaadiga, kuna ravimite koostoimed ei ole teada.

Neerupuudulikkus

Tuumorist indutseeritud hüperkaltseemiaga patsientidel ja neil, kelle neerufunktsioon on kahjustunud, tuleb hinnata zoledroonhappega ravi võimaliku kasu ja riski vahekorda.

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

Zoledroonhape võib halvendada neerufunktsiooni. Potentsiaalset neerufunktsiooni kahjustuse riski võivad suurendada patsiendi dehüdreeritus, olemasolev neerukahjustus, zoledroonhappe ja teiste bisfosfonaatide korduvad ravitsükliid, samuti teiste nefrotoksiliste ravimite kasutamine. Kuigi neerukahjustuse risk on väiksem 4 mg zoledroonhappe manustamisel 15 minuti jooksul, ei ole see siiski välistatud. Pärast 4 mg zoledroonhappe esimese või ühekordse annuse manustamist on patsientidel esinenud neerufunktsiooni kahjustust, mis progresseerus kuni neerupuudulikkuse ja dialüüsivajaduseni. Kreatiniini sisaldus seerumis võib tõusta patsiendil, kes on luustikuga seotud tüsistuste vältimiseks saanud pikemat aega soovitatud annuses zoledroonhappe't.

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

Arvestades kliiniliste ohutuse andmete puudumist zoledroonhappe kohta raske neerupuudulikkusega (kliinilistes uuringutes seerumi kreatiniinisalduse algväärtus ≥ 400 mikromol/l või $\geq 4,5$ mg/dl TIH

patsientidel ja ≥ 265 mikromol/l või $\geq 3,0$ mg/dl luukude haarava kaugelearenenud pahaloomulise kasvajaga patsientidel) ja väheste farmakokineetiliste andmete olemasolu ravimi kasutamisel raske neerupuudulikkusega (kreatiniini kliirensi algväärtus < 30 ml/min) patsientidel, ei soovitata neil zoledroonhapet kasutada.

Maksapuudulikkus

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

Osteonekroos

Lõualuu osteonekroos (LON)

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

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

Iga patsiendi LON tekkeriski hindamisel tuleb arvesse võtta järgmisi riskitegureid:

- Bisfosfonaadi tugevus (väga tugevate ainete korral on risk suurem), manustamisviis (parenteraalse manustamise korral on risk suurem) ja bisfosfonaadi kumulatiivne annus.
- Vähktõbi, kaasuvad haigused (nt aneemia, koagulopaatiad, infektsioon), suitsetamine.
- Kaasuvad ravid: kemoterapia, angiogeneesi inhibiitorid (vt lõik 4.5), pea- ja kaelapiirkonna kiiritusravi, kortikosteroidid.
- Hambahaigused, puudulik suuhügieen, periodondi haigused, invasiivsed hambaprotseduurid (nt hambaekstraktsioonid) ja halvasti sobivad hambaproteesid anamneesis.

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

Ravi ajal tuleb invasiivseid hambaprotseduure läbi viia ainult pärast hoolikat kaalumist ning protseduure vältida zoledroonhappe manustamisele lähedasel ajal. Patsientidel, kellel ravi ajal bisfosfonaatidega on tekkinud lõualuu osteonekroos, võib dentaalkirurgia järgselt seisund halveneda. Ei ole andmeid, mis lubaksid väita, et bisfosfonaatidega ravi lõpetamine vähendaks osteonekroosi tekkeriski dentaalseid protseduure vajavatel patsientidel.

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

Osteonekroos teistes kehapiirkondades

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

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

Lihaste ja luude valu

Turuletulekujärgselt on teatatud luude, liigeste ja/või lihaste tugevatest ning ajuti kuni teovõimetuks tegevatest valudest zoledroonhappe't saanud patsientidel. Sellised teated ei ole olnud siiski sagedased. Aeg ravi algusest kuni sümptomite tekkeni on olnud erinev ning see võis ulatuda ühest päevast kuni mitme kuuni. Enamusel patsientidest on need sümptomid pärast ravi katkestamist leevendunud. Osadel neist patsientidest taastekkisid sümptomid ravi jätkamisel kas zoledroonhappega või mõne teise bisfosfonaadiga.

Reieluu atüüpilised murrud

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

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

Hüpokaltseemia

Zoledroonhappega ravitud patsientidel on teatatud hüpokaltseemia juhtudest. Teatatud on ka südame arütmiatest ja neuroloogilistest kõrvaltoimetest (sh krampid, hüpoesteesia ja tetaania), mis tekkisid sekundaarselt ägedate hüpokaltseemia juhtude tagajärjel. Teatatud on ka hospitaliseerimist vajavatest hüpokaltseemia rasketest juhtudest. Mõnedel juhtudel võib hüpokaltseemia olla eluohtlik (vt lõik 4.8) Ettevaatust nõuab Zoledronic acid Mylan manustamine koos teadaolevalt hüpokaleemiat põhjustavate ravimitega, sest sünergistliku toime tagajärjel võib tekkida tõsine hüpokaleemia (vt lõik 4.5). Mõõta tuleb seerumi kaltsiumisisaldust ning hüpokaltseemia tuleb korrigeerida enne Zoledronic acid Mylan-ravi alustamist. Patsiendid peavad kasutama piisavalt kaltsiumi ja D-vitamiini toidulisandeid.

Zoledronic acid Mylan sisaldab naatriumi

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

4.5. Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kliinilistes uuringutes ei ilmnud kliiniliselt olulisi koostoimeid zoledroonhappe kasutamisel samaaegselt teiste kasvavastaste ravimite, diureetikumide, antibiootikumide ja valuvaigistitega. Zoledroonhappe ei seonu olulisel määral plasmavalkudega ja *in vitro* uuringutes ei inhibeeri inimese P450 ensüüme (vt lõik 5.2). Spetsiaalseid kliinilisi koostoimeid ei ole uuritud.

Ettevaatust nõuab bisfosfonaatide manustamine koos aminoglükosiidide, kaltsitoniini või lingudiureetikumidega, sest nende ravimite koostoime tulemusena võib seerumi kaltsiumisisaldus langeda soovitatavast rohkem ja pikemaks ajaks (vt lõik 4.4).

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

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

Ettevaatust nõuab zoledroonhapet manustamine koos antiangiogeensete ravimitega, kuna patsientidel, kes on saanud neid ravimeid samaaegselt on täheldatud LON esinemissageduse suurenemist.

4.6. Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

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

Imetamine

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

Fertiilsus

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

4.7. Toime reaktsioonikiirusele

Kõrvaltoimed, nagu pearinglus ja unisus, võivad mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet, seetõttu tuleb Zoledronic acid Mylan'i kasutamise ajal autojuhtimisel ja masinate käsitsemisel olla ettevaatlik.

4.8. Kõrvaltoimed

Ohutusomaduste kokkuvõte

Kolme päeva jooksul pärast zoledroonhappe manustamist on sageli registreeritud akuutse faasi reaktsiooni, mille sümptomitena võivad esineda luuvalu, palavik, väsimus, aralgia, müalgia, külmavärinad ja artriit, millele järgneb liigeste turse. Need sümptomid taanduvad tavaliselt mõne päeva jooksul (vt „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“).

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

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Järgnevalt on tabelis 1 loetletud kõrvaltoimed, mis registreeriti 4 mg zoledroonhappe peamiselt pikemaajalise ravi kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgsetes teadetes.

Tabel 1

Kõrvaltoimed on toodud järgnevas tabelis vastavalt nende esinemissagedusele: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	
sage:	Aneemia
aeg-ajalt:	Trombotsütopeenia, leukopeenia
harv:	Pantsütopeenia
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	
aeg-ajalt:	Ülitundlikkusreaktsioon
harv:	Angioneurotiline turse
<i>Psühhiaatrilised häired</i>	
aeg-ajalt:	Ärevus, unehäired
harv:	Segasusseisund
<i>Närvisüsteemi häired</i>	
sage:	Peavalu
aeg-ajalt:	Pearinglus, paresteesia, düsgeusia, hüpoesteesia, hüperesteesia, treemor, unisus
väga harv:	Krambid, hüpoesteesia ja tetaaniam (sekundaarne hüpokaltseemiale)
<i>Silma kahjustused</i>	
sage:	Konjunktiviit
aeg-ajalt:	Hägune nägemine, skleriit ja orbita põletik
harv:	Uveit
väga harv:	Episkleriit
<i>Südame häired</i>	
aeg-ajalt:	Hüpertensioon, hüpotensioon, kodade virvendusarütmia, sünkooipi või vereringe seiskumist põhjustav hüpotensioon
harv:	Bradükardia, südame arütmia (sekundaarne hüpokaltseemiale)
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	
aeg-ajalt:	Düspnoe, köha, bronhokonstriksioon
harv:	Interstitsiaalne kopsuhaigus
<i>Seedetrakti häired</i>	
sage:	Iiveldus, oksendamine, söögiisu vähenemine
aeg-ajalt:	Kõhulahtisus, kõhukinnisus, kõhuvalu, düspepsia, stomatiit, suukuivus
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	
aeg-ajalt:	Kihelus, lööve (sh erütematoosne ja makulaarne lööve), suurenenud higistamine
<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</i>	
sage:	Luuvalu, müalgia, liigesvalu, generaliseerunud valu.
aeg-ajalt:	Lihasspasmid, lõualuu osteonekroos
väga harv:	Väliskuulmekanali osteonekroos (bifosfonaatide klassiefekt) ja osteonekroos teistes kehapiirkondades, sealhulgas puusa ja reieluu osteonekroos
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>	
sage:	Neerufunktsiooni häired
aeg-ajalt:	Äge neerupuudulikkus, hematuuria, proteiinuuria
harv:	Omandatud Fanconi sündroom

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
sage:	Palavik, gripitaoline sündroom (sh väsimus, lihasjäikus, halb enesetunne ja õhetus)
aeg-ajalt:	Asteenia, perifeersed tursed, reaktsioonid süstekohal (sh valu, nahaärritus, turse, induratsioon), valu rindkeres, kehakaalu suurenemine, anafülaktiline reaktsioon/šokk, urtikaaria
harv:	Artriit ja liigese turse akuutse faasi reaktsiooni sümptomina
Uuringud	
väga sage:	Hüpfosfateemia
sage:	Kreatiniini ja urea sisalduse tõus veres, hüpokaltseemia
aeg-ajalt:	Hüpomagneseemia, hüpokaleemia
harv:	Hüperkaleemia, hüpernatreemia

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Neerufunktsiooni kahjustus

Zoledroonhappe manustamise korral on teatatud neerufunktsiooni häiretest. Zoledroonhappe luustikuga seotud kõrvaltoimete ennetamiseks viidi kaugelearenenud halvloomuliste luukasvajatega patsientidel läbi registreerimisuuringud. Nende uuringute ohutusandmete kokkuvõtvas analüüsis oli tõenäoliselt zoledroonhappe[®]st tingitud neerukahjustusega seotud kõrvalnähtude (kõrvaltoimete) sagedus järgmine: hulgimüeloom (3,2%), eesnäärmevähk (3,1%), rinnavähk (4,3%), kopsu- ja teised soliidtuumorid (3,2%). Neerufunktsiooni võimalikku halvenemist soodustavad tegurid on dehüdratsioon, eelnev neerukahjustus, zoledroonhappe või teiste bisfosfonaatide mitu ravitsükli, samuti nefrotoksiliste ravimite samaaegne kasutamine või soovituslikust lühema infusioonaja kasutamine. Pärast 4 mg zoledroonhappe algannuse või ühekordse annuse manustamist on patsientidel registreeritud neerufunktsiooni halvenemist, neerukahjustuse ja dialüüsivajaduse teket (vt lõik 4.4).

Lõualuu osteonekroos

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

Kodade virvendusarütmia

Ühes kolmeaastas randomiseeritud topeltblindas kontrollitud uuringus, kus uuriti üks kord aastas manustatud 5 mg zoledroonhappe efektiivsust ja ohutust postmenopausaalse osteoporoosi (PMO) ravis võrreldes platseeboga, oli kodade virvendusarütmia üldine esinemissagedus 5 mg zoledroonhappe või platseebot saanud patsientide seas vastavalt 2,5% (96 patsiendil 3862-st) ja 1,9% (75 patsiendil 3852-st). Kodade virvendusarütmia tõsiste kõrvaltoimete esinemissagedus oli 5 mg zoledroonhappe või platseebot saanud patsientide seas vastavalt 1,3% (51 patsiendil 3862-st) ja 0,6% (22 patsiendil 3852-st). Kõnealusel uuringus täheldatud erinevust ei ole registreeritud teistes zoledroonhappe uuringutes, sealhulgas nendes, kus onkoloogiapatsientidele manustati 4 mg zoledroonhappe[®]t iga 3...4 nädala tagant. Nimetatud ühes kliinilises uuringus täheldatud kodade virvendusarütmia suurenenud esinemissageduse põhjus ei ole teada.

Ägeda faasi reaktsioon

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

Reieluu atüüpilised murrud

Toetudes turuletulekujärgsele kogemusele, on teatatud järgnevatest kõrvaltoimetest (sagedus - harv): Atüüpilised reieluu subtrohhantheersed ja diafüüsi murrud (bisfosfonaatide klassi kõrvaltoime).

Hüpokaltseemiaga seotud kõrvaltoimed

Zoledroonhapet kasutamisel vastavalt tema kinnitatud näidustustele on täheldatud olulise riskina hüpokaltseemia teket. Nii kliinilistes uuringutes kui turuletulekujärgselt kirjeldatud juhtude põhjal on piisavalt tõendeid, mis toetavad seost zoledroonhapet ravi, kirjeldatud hüpokaltseemia ja sekundaarselt tekkinud südame arütmiate vahel. Samuti kinnitavad andmed seost hüpokaltseemia ning sekundaarselt tekkivate neuroloogiliste kõrvaltoimete vahel, sh krampid, hüpoesteesia ja tetaania (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9. Üleannustamine

Zoledroonhappe ägeda üleannustamise kliiniline kogemus on vähene. Teatatud on kuni 48 mg suuruste zoledroonhappe annuste ekslikust manustamisest. Hoolega tuleb jälgida patsiente, kes on saanud soovitatust suuremaid annuseid (vt lõik 4.2), kuna täheldatud on neerufunktsiooni häireid (sh neerupuudulikkust) ja seerumi elektrolüütide (sh kaltsiumi, fosfori ja magneesiumi) sisalduse muutusi. Hüpokaltseemia korral peab kliinilise näidustuse korral manustama kaltsiumglükonaati infusioonina.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1. Farmakodünaamilised omadused

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

Zoledroonhape kuulub bisfosfonaatide rühma, mis toimivad peamiselt luukoosse. Ta on osteoklastilise luuresorptsiooni inhibiitor.

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

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

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

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

Esimeses randomiseeritud, topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus võrreldi 4 mg zoledroonhappe ja plastebo efektiivsust luustikuga seotud tüsistuste - LST (*Skeletal Related Events - SREs*) vältimises prostata vähiga patsientidel. 4 mg zoledroonhapet vähendas oluliselt patsientide osakaalu, kellel tekkis vähemalt üks LST, pikendas aega esimese LST tekkimiseni keskmiselt > 5 kuu võrra ning vähendas tüsistuste arvu patsiendi kohta aastas - luustiku haigestumuse taset. Tulemuste analüüs näitas LST

tekkeriski vähenemist 36% 4 mg zoledroonhappe grupis võrrelduna platseeboga. 4 mg zoledroonhappet saanud patsientidel esines vähem valu tugevnemist, see erinevus oli oluline 3., 9., 21. ja 24. kuul. 4 mg zoledroonhappe grupi patsientidel esines vähem patoloogilisi luumurde. Ravi oli väiksema tulemuslikkusega osteoblastsete luukahjustustega patsientidel. Uuringu tulemuste kokkuvõte on toodud tabelis 2.

Teises uuringus patsientidel, kellel olid soliidtuumorid (v.a. prostata- ja rinnavähk), vähendas 4 mg zoledroonhappe kasutamine oluliselt LST'ide arvu ja pikendas aega esimese LST-ni > 2 kuu võrra ning vähendas LST juhtude arvu patsiendi kohta aastas. Tulemuste analüüs näitas LST tekkeriski vähenemist 30,7% 4 mg zoledroonhappe grupis võrrelduna platseeboga. Uuringu tulemuste kokkuvõte on toodud tabelis 3.

Tabel 2: Kliinilise uuringu tulemuste kokkuvõte (hormoonravi saavad prostatavähi patsiendid)

	<u>Kõik LST (+TIH)</u>		<u>Luumurrud*</u>		<u>Radioteraapia luustikule</u>	
	zoledroon- happe 4 mg	Platseebo	zoledroon- happe 4 mg	Platseebo	zoledroon- happe 4 mg	Platseebo
Patsientide arv	214	208	214	208	214	208
Patsiente LSTdega (%)	38	49	17	25	26	33
p-väärtus	0,028		0,052		0,119	
Aja mediaan LSTni (päevad)	488	321	Ei saabunud	Ei saabunud	Ei saabunud	Ei saabunud
p-väärtus	0,009		0,020		0,055	
Luustiku haigestumuse tase	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
p-väärtus	0,005		0,023		0,060	
Tüsistuste riski vähenemine** (%)	36	-	NA	NA	NA	NA
p-väärtus	0,002		NA		NA	

* sh vertebraal- ja mittevertebraalmurrud

** Arvestades kõiki luustikuga seotud tüsistusi, nii koguarv kui ka aeg tüsistuse tekkeni uuringu jooksul

NA Pole kohaldatav

Tabel 3: Kliinilise uuringu tulemuste kokkuvõte (soliidtuumoritega patsiendid, v.a. prostata- ja rinnavähk)

	<u>Kõik LST (+TIH)</u>		<u>Luumurrud*</u>		<u>Radioteraapia luustikule</u>	
	zoledroon- hape 4 mg	Platseebo	zoledroon- hape 4 mg	Platseebo	zoledroon- hape 4 mg	Platseebo
Patsientide arv	257	250	257	250	257	250
Patsientide hulk LSTdega (%)	39	48	16	22	29	34
p-väärtus	0,039		0,064		0,173	
Aja mediaan LST-ni (päevad)	236	155	Ei saabunud	Ei saabunud	424	307
p-väärtus	0,009		0,020		0,079	
Luustiku haigestumuse tase	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
p-väärtus	0,012		0,066		0,099	
Tüsistuste riski vähenemine** (%)	30,7	-	NA	NA	NA	NA
p-väärtus	0,003		NA		NA	

* sh vertebraal- ja mittevertebraalmurrud

** Arvestades kõiki luustikuga seotud tüsistusi, nii koguarv kui ka aeg tüsistuse tekkeni uuringu jooksul

NA Pole kohaldatav

Kolmandas, III faasi randomiseeritud, topeltpimedas kliinilises uuringus võrreldi 4 mg zoledroonhappe ja 90 mg pamidronaadi efektiivsust, manustatuna iga 3...4 nädala järel kaugelearenenud hulgimüeloomi ja luumetastaasidega rinnavähiga patsientidel. Uuringu tulemused näitasid, et 4 mg zoledroonhapet on sama efektiivne kui 90 mg pamidronaati LST ennetamisel. Tulemuste analüüsil ilmnis 4 mg zoledroonhapet saanud patsientidel riski vähenemine 16% võrreldes pamidronaatravi saanud patsientidega. Uuringu tulemuste kokkuvõte on toodud tabelis 4.

Tabel 4: Kliinilise uuringu tulemuste kokkuvõte (hulgimüeloomi ja rinnavähiga patsiendid)

	<u>Kõik LST (+TIH)</u>		<u>Luumurrud*</u>		<u>Radioteraapia luustikule</u>	
	zoledroon-hape 4 mg	Pamidro-naat 90 mg	zoledroon-hape 4 mg	Pamidro-naat 90 mg	zoledroon-hape 4 mg	Pamidro-naat 90 mg
Patsientide arv	561	555	561	555	561	555
Patsientide hulk LSTdega (%)	48	52	37	39	19	24
p-väärtus	0,198		0,653		0,037	
Aja mediaan LSTni (päevad)	376	356	Ei saanud	714	Ei saanud	Ei saanud
p-väärtus	0,151		0,672		0,026	
Luustiku haigestumuse tase	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
p-väärtus	0,084		0,614		0,015	
Tüsistuste riski vähenemine** (%)	16	-	NA	NA	NA	NA
p-väärtus	0,030		NA		NA	

* sh vertebraal- ja mittevertebraalmurrud

** Arvestades kõiki luustikuga seotud tüsistusi, nii koguarv kui ka aeg tüsistuse tekkeni uuringu jooksul

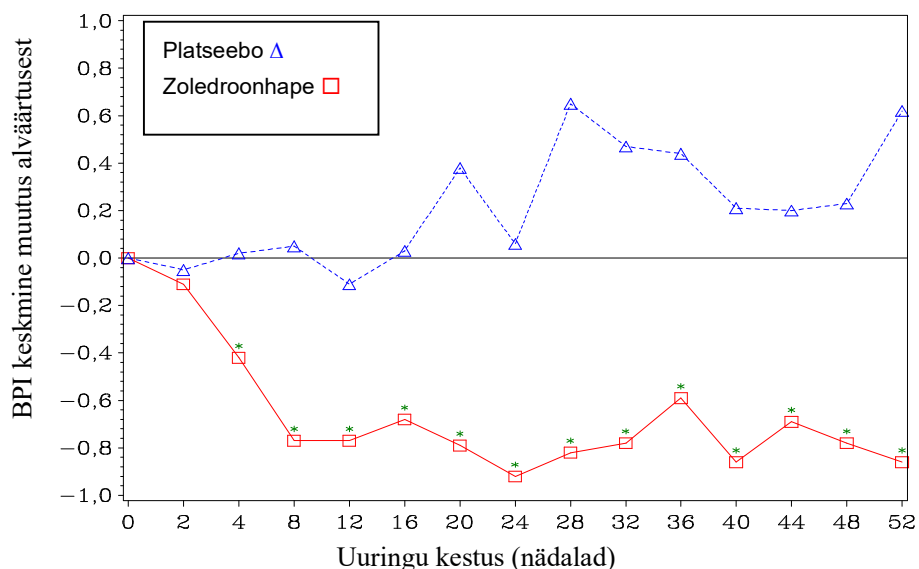
NA Pole kohaldatav

4 mg zoledroonhappe toime hindamiseks luustikuga seotud tüsistuste (LST) suhte määrale, mille arvutamiseks LST (välja arvatud hüperkaltseemia ja täpsustatud varasem luumurd) koguarvu jagatuna riskiperioodiga, uuriti topeltpimedas, randomiseeritud platseebokontrolliga uuringus 228 patsienti, kelle rinnavähi metastaaside esinemine luukoos oli dokumenteeritud. Patsientidele manustati kas 4 mg zoledroonhapet või platseebot üks kord iga nelja nädala järel ühe aasta jooksul. Patsiendid jagunesid zoledroonhappe ja platseeborühma vahel võrdseks.

LST määr (juhtusid isiku kohta aastas) oli zoledroonhappe grupis 0,628 ja platseebogrupis 1,096. Vähemalt üks LST (välja arvatud hüperkaltseemia) esines 29,8% zoledroonhappe grupis võrrelduna 49,6% platseebogrupis (p=0,003). Keskmise aeg kuni esimese LST tekkimiseni oli zoledroonhappe grupis pikem uuringu kestvusest ning oli oluliselt pikem kui platseebogrupis (p=0,007). Erinevate juhtude analüüsis vähendas zoledroonhappe 4 mg LST riski võrrelduna platseeboga 41% (riski määr =0,59, p=0,019).

Zoledroonhappega ravi saanud grupis oli statistiliselt oluline paranemine valu skoorides (kasutati BPI, Brief Pain Inventory) täheldatav nelja nädala järel ning jätkuvalt oli see platseebost parem kõikides uuringu vaheetappides (vt joonis 1). Valu skoor oli zoledroonhappe grupis püsivalt alla selle algväärtust ning valu vähenemisega kaasnes analgeesia skoori vähenemine.

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



Uuring CZOL446EUS122/SWOG

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

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

Kliiniliste uuringute tulemused tuumorist indutseeritud hüperkaltseemia (TIH) ravis

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

4 mg zoledroonhappe efektiivsuse hindamiseks võrreldes 90 mg pamidronaadiga hinnati kahe mitmekeskuselise hüperkaltseemia uuringu tulemusi. Korregeeritud seerumi kaltsiumisisaldus normaliseerus kiiremini 4. päevaks 8 mg zoledroonhappe grupis ja 7. päevaks 4 mg ja 8 mg zoledroonhappe grupis. Ravivastused on esitatud järgnevalt:

Tabel 5: Ravile täielikult reageerinute osakaal kombineeritud TIH uuringutes

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

* p-väärtused võrrelduna pamidronaadiga

Seerumi kaltsiumisisalduse normaliseerumiseks kulunud aja mediaan oli 4 päeva. Aja mediaan hüperkaltseemia taastekkeni (albumiinkorrigeeritud seerumi kaltsiumisisalduse tõus $\geq 2,9$ mmol/l) oli zoledroonhappe grupis 30..40 päeva ja pamidronaadi 90 mg grupis 17 päeva (p-väärtused: 4 mg zoledroonhappe puhul 0,001 ja 8 mg zoledroonhappe puhul 0,007). Zoledroonhappe erinevate annustega ravitud gruppide vahel ei olnud statistiliselt olulist erinevust.

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

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

Lapsed

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

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

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

Selles populatsioonis täheldatud kõrvaltoimed olid oma olemuselt sarnased kaugelarenenud pahaloomuliste luukasvajatega täiskasvanutel eelnevalt kirjeldatud kõrvaltoimetega (vt lõik 4.8). tabelis 6 on kõrvaltoimed loetletud esinemissageduse järgi. Kasutatakse järgmist kokkuleppelist klassifikatsiooni: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

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

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

¹ Kõrvaltoimed esinemissagedusega < 5% olid meditsiiniliselt hinnatud ning näidatud, et need juhtumid on kooskõlas zoledroonhappe ohutusandmetega (vt lõik 4.8).

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

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama viidatav ravim, mis sisaldab zoledroonhapet läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta, kes saavad ravi tuumorist indutseeritud hüperkaltseemia (TIH) korral ja luukude haarava kaugelearenenud pahaloomulise kasvajaga patsientidel luustikuga seotud tüsistuste vältimise korral (teave lastel kasutamise kohta, vt lõik 4.2).

5.2. Farmakokineetilised omadused

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

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

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

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

Andmed zoledroonhappe farmakokineetikast hüperkaltseemia ja maksapuudulikkusega patsientidel puuduvad. *In vitro* ei inhibeeri zoledroonhappe inimese P450 ensüüme, ei biotransformeeru ning loomkatsetes tuvastati väljajäetised vaid < 3% manustatud annusest, mis viitab sellele, et maksal ei ole olulist osa zoledroonhappe farmakokineetikas.

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

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

Eripopulatsioonid

Lapsed

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

5.3. Prekliinilised ohutusandmed

Äge toksilisus

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

Subkrooniline ja krooniline toksilisus

Zoledroonhappe annused kuni 0,02 mg/kg päevas manustatuna 4 nädala jooksul subkutaanselt rottidele ja intravenoosselt koertele olid hästi talutavad. Rottidele subkutaanselt manustatud annused 0,001 mg/kg/päevas ja koertele intravenoosselt manustatud 0,005 mg/kg iga 2...3 päeva järel 52 nädala jooksul olid samuti hästi talutavad.

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

Ohutusandmed pikaajalistest korduva parenteraalse manustamisega uuringutest, mis selgitaksid toimet neerudele, on ebapiisavad. Kumulatiivne kõrvaltoimete puudumise tase (NOAEL, *cumulative no adverse event level*) üksikannustega (1,6 mg/kg) ja kuni üks kuu kestvatel korduvmanustamisega (0,06...0,6 mg/kg/päevas) uuringutes ei näidanud toimet neerudele, kui kasutati annuseid, mis on ekvivalentsed või suuremad inimestel kasutatavatest maksimaalsetest terapeutilistest annustest. Zoledroonhappe pikaajalised korduvmanustamised annustes, mis olid inimestel kasutatavate maksimaalsete terapeutiliste annuste piires, põhjustasid toksikoloogilisi nähte teistes organites, sealhulgas seedetraktis, maksas, põrnas, kopsudes ning veenide punktsioonikohtades.

Reproduktiivne toksilisus

Zoledroonhappe osutus teratogeenseks kasutatuna rottidel subkutaanselt annuses ≥ 0,2 mg/kg. Kuigi külikutel ei täheldatud teratogeensust ja lootetoksilisust, esines siiski toksiline toime emasloomale. Väikseim uuritud annus (0,01 mg/kg) põhjustas rottidel düstookiat.

Mutageensus ja kartsinogeensus

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1. Abiainete loetelu

naatriumtsitraat
naatriumhüdrosiid
vesinikkloriidhape
süstevesi

6.2. Sobimatus

Sobimatuse vältimiseks tuleb Zoledronic acid Mylan'i kontsentraati lahjendada 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega või 5%glükoosi lahusega.

Seda ravimpreparaati ei tohi segada kaltsiumi või teisi bivalentseid katioone sisaldavate infusioonilahustega, nt Ringeri laktaatlahusega, ja peab manustama üksiku intravenoosse lahuse eraldi infusioonivooliku kaudu.

Uuringutest polüolefiinkottidega (eeltäidetud 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega või 5% glükoosi lahusega) ei ilmnenud sobimatust Zoledronic acid Mylan'iga.

6.3. Kõlblikusaeg

2 aastat.

Pärast lahjendamist: ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 48 tunni jooksul temperatuuril 2°C...8°C ja kuni 25°C pärast lahjendamist 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega või 5% glükoosi lahusega (minimaalne kontsentratsioon: 3 mg/100 ml; maksimaalne kontsentratsioon: 4 mg/100 ml). Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja - tingimuste eest kasutaja . Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistest tingimustes. Jahutatud lahuse temperatuur peab enne manustamist võrdsustuma toatemperatuuriga.

6.4. Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Säilitamistingimised pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5. Pakendi iseloomustus ja sisu

15 ml värvitu I tüüpi klaasviaal, millel on bromobutüülkummist kork ning alumiiniumist kate plastikust äratõmmatava osaga.
Üks viaal sisaldab 5 ml kontsentraati.

Pakend sisaldab 1, 4 või 10 viaali või rühmapakendid, mis sisaldavad 4 (4 karpi 1 viaaliga) viaali. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6. Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Enne manustamist tuleb viaalis olev 5 ml kontsentraat või sellest võetud vajalik osa lahjendada 100 ml kaltsiumit mittesisaldava infusioonilahusega (9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahus või 5% glükoosi lahus).

Lisainfo Zoledronic acid Mylan'i käsitlemise kohta, sealhulgas juhend vähendatud annusega lahuse valmistamiseks, on esitatud lõigus 4.2.

Infusioonilahuse valmistamisel tuleb kasutada aseptilisi töövõtteid. Ainult ühekordseks kasutamiseks.

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

Tervishoiutöötajatel soovitatakse kasutamata Zoledronic acid Mylan'i lahust mitte kallata kanalisatsioonisüsteemi.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/786/001-004

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 23.08.2012

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 24.05.2017

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

II LISA

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

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

HIKMA FARMACÊUTICA (PORTUGAL) S.A.
Estradra do Rio da Mó, n°8
8 - A e 8 - B, Fervença
Terrugem SNT, 2705 - 906
Portugal

VIATRIS SANTE
1 Rue de Turin,
69007 Lyon
Prantsusmaa

STERISCIENCE Sp. z o.o.
ul. Daniszewska 10
03-230 Warszawa
Poola

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE - JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

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

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

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

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

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

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

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

Riski minimeerimise lisameetmed

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

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

1 VIAALI SISALDAV KARP
4 VIAALI SISALDAV KARP
10 VIAALI SISALDAV KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zoledronic acid Mylan 4 mg/5 ml infusioonilahuse kontsentraat
Acidum zoledronicum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 4 mg zoledroonhapet (monohüdraadina).

3. ABIAINED

Viaal sisaldab naatriumtsitraati, naatriumhüdroksiidi, vesinikkloriidhapet ja süstevett.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat

1 viaal 5 ml
4 viaali 5 ml
10 viaali 5 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne pärast lahustamist.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/786/001	1 viaal
EU/1/12/786/002	4 viaali
EU/1/12/786/003	10 viaali

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-võõtkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED (ILMA „BLUE BOX’-ITA)

1 VIAALI SISALDAV KARP 4 VIAALI SISALDAVAS MITMIKPAKENDIS

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zoledronic acid Mylan 4 mg/5 ml infusioonilahuse kontsentraat
Acidum zoledronicum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 4 mg zoledroonhapet (monohüdraadina).

3. ABIAINED

Viaal sisaldab naatriumtsitraati, naatriumhüdroksiidi, vesinikkloriidhapet ja süstevett.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat

1 viaal 5 ml. Mitmikpakendi osa, ei müüda eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne pärast lahustamist.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKINUD JÄÄTME-MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/786/004 Mitmikpakend: 4 viaali (1 viaaliga 4 pakendit)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED (KOOS "BLUE BOX"-IGA)

**LÄBIPAISTVASSE KILESSSE PAKITUD 4 VIAALIGA MITMIKPAKENDI ETIKETT
(1 VIAALIGA 4 PAKENDIT)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zoledronic acid Mylan 4 mg/5 ml infusioonilahuse kontsentraat
Zoledroonhape

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 4 mg zoledroonhapet (monohüdraadina).

3. ABIAINED

Viaal sisaldab naatriumtsitraati, naatriumhüdroksiidi, vesinikkloriidhapet ja süstevett.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat

Mitmikpakend: 4 viaali (1 viaaliga 4 pakendit) 5 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne pärast lahustamist.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/786/004 Mitmikpakend: 4 viaali (1 viaaliga 4 pakendit)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

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

VIAALI ETIKETIL OLEVAD ANDMED

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Zoledronic acid Mylan 4 mg/5 ml infusioonilahuse kontsentraat
Acidum zoledronicum
Intravenoosne pärast lahustamist

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi Infoleht: teave kasutajale

Zoledronic acid Mylan 4 mg/5 ml infusioonilahuse kontsentraat Zoledroonhape (*Acidum zoledronicum*)

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

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

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Zoledronic acid Mylan ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Zoledronic acid Mylan'i manustamist
3. Kuidas Zoledronic acid Mylan'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Zoledronic acid Mylan'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Zoledronic acid Mylan ja milleks seda kasutatakse

Zoledronic acid Mylan'i toimeaine on zoledroonhape, mis kuulub bisfosfonaatideks nimetatud ravimite rühma. Zoledroonhape seondub luukoega ning aeglustab seal toimuvaid protsesse. Seda kasutatakse:

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

2. Mida on vaja teada enne Zoledronic acid Mylan'i manustamist

Järgige täpselt arstilt saadud juhiseid.

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

Teile ei tohi manustada Zoledronic acid Mylan'i:

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Zoledronic acid Mylan'i kasutamist pidage nõu oma arstiga:

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

Zoledronic acid Mylan'ga ravi ajal tuleb teil säilitada korralikku suuhügieeni (sealhulgas regulaarne hammaste pesemine) ning käia regulaarselt hammaste kontrollis.

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

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

Zoledroonhappega ravitud patsientidel on teatatud kaltsiumisisalduse vähenemisest veres (hüpokaltseemiast), mis võib mõnikord tekitada lihaskrampe, naha kuivust, põletustunnet. Teatud on ka südame rütmihäiretest (südame arütmia), krampidest, spasmidest ja kangestuskrampidest (tetaania), mis tekkisid hüpokaltseemia raskete juhtude tagajärjel. Mõningatel juhtudel võib hüpokaltseemia olla eluohtlik. Kui teil esineb mis tahes nendest loetletud kõrvaltoimetest, rääkige sellest oma arstile otsekohe. Kui teil esineb varasemalt hüpokaltseemia, tuleb see korrigeerida enne esimese Zoledronic acid Mylan annusega alustamist. Teile määratakse piisavas koguses kaltsiumi ja D-vitamiini toidulisandeid.

Eakad patsiendid (65-aastased ja vanemad)

Zoledronic acid Mylan'i võivad kasutada ka 65-aastased ja vanemad patsiendid. Seniste tulemuste põhjal ei ole täiendavad ettevaatusabinõud vajalikud.

Lapsed ja noorukid

Zoledronic acid Mylan'i ei ole soovitatav kasutada alla 18-aastastel lastel ja noorukitel.

Muud ravimid ja Zoledronic acid Mylan

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

- Aminoglükosiide (ravimid, mida kasutatakse raskete infektsioonide korral), kaltsitoniini (ravim, mida kasutatakse postmenopausaalse osteoporoosi ja hüperkaltseemia raviks), lingudiureetikume (ravim, mida kasutatakse kõrge vererõhu ja tursete raviks) ja teisi kaltsiumisisaldust vähendavaid ravimeid, kuna nende kasutamisel koos bisfosfonaatidega võib kaltsiumisisaldus veres langeda liiga madalale.
- Talidomiidi (ravim, mida kasutatakse teatud liiki verevähi, mis kahjustab luid, raviks) või mõnda muud ravimit, mis võib kahjustada neerude tööd.
- Teisi ravimeid, mis sisaldavad samuti zoledroonhapet ning mida kasutatakse osteoporoosi ja teiste mittekasvajaliste luuhaiguste raviks või mis tahes teist bisfosfonaati, kuna nende ravimite koosmõju Zoledronic acid Mylan'iga ei ole teada.
- Antiangiogeenseid ravimeid (kasutatakse vähi ravimiseks), kuna nende kombinatsiooni zoledroonhappega on seostatud suurenenud lõualuu osteonekroosi (LON) tekke riskiga.

Rasedus ja imetamine

Raseduse ajal ei tohi Zoledronic acid Mylan'i kasutada. Informeerige arsti juhul, kui te olete rase või arvate, et olete rasestunud.

Imetamise ajal ei tohi Zoledronic acid Mylan'i kasutada.

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

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Väga harvadel juhtudel on zoledroonhappe kasutamisel esinenud uimasust ja unisust. Seetõttu peate te olema ettevaatlik auto juhtimisel, masinate käsitsemisel või suurt tähelepanu nõudvate tegevuste sooritamisel.

Zoledronic acid Mylan sisaldab naatriumi.

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

3. Kuidas Zoledronic acid Mylan'i kasutada

- Zoledronic acid Mylan'i võivad manustada ainult bisfosfonaatide intravenoosse, st veeni kaudu, manustamise koolituse läbinud tervishoiutöötajad.
- Arst soovitab enne iga ravi juua piisavalt vedelikku, vältimaks organismi vedelikupuudust.
- Järgige hoolikalt ka kõiki teisi arstilt, apteekrilt või meditsiiniõelt saadud juhiseid.

Milline on tavaline Zoledronic acid Mylan'i annus

- Tavaline ühekordne annus on 4 mg zoledroonhapet.
- Kui teil on neeruhaigus, võib arst määrata väiksema annuse sõltuvalt neerude seisundist.

Kui tihti Zoledronic acid Mylan'i manustatakse

- Kui teid ravitakse luumetastaasidest põhjustatud luutüüstuste ennetamiseks, manustatakse teile üks Zoledronic acid Mylan'i infusioon iga kolme kuni nelja nädala tagant.
- Kui teid ravitakse vere kaltsiumisisalduse vähendamiseks, manustatakse teile üldjuhul ainult üks Zoledronic acid Mylan'i infusioon.

Kuidas Zoledronic acid Mylan'i manustatakse

- Zoledronic acid Mylan manustatakse veeninfusiooni teel, mis peab kestma vähemalt 15 minutit ja seda tuleb manustada üksiku intravenoosse lahusega eraldi infusioonisüsteemi kaudu.

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

Kui teile manustatakse Zoledronic acid Mylan'i rohkem kui ette nähtud

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Tavaliselt on need kerged ja mööduvad kiiresti.

Rääkige oma arstile mis tahes järgneva tõsise kõrvaltoime esinemisest otsekohe.

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st):

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

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st):

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

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

Harv (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st):

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

Väga harv (võivad esineda kuni 1 inimesel 10 000-st):

- Madal kaltsiumisisaldus veres võib põhjustada: krampe, tuimust ja tetaaniat (sekundaarsena hüpokaltseemiast).
- Pidage nõu oma arstiga, kui teil on kõrvavalu, eritis kõrvast ja/või kõrvapõletik. Need võivad olla kõrva luukahjustuse nähud.
- Osteonekroosi on täheldatud väga harva ka mujal kui lõualuus, eriti puusas või reies. Kui teil esinevad Zoledronic acid Mylan-ravi ajal või pärast ravi lõppu sümptomitena valu, valuhoogude või jäikuse teke või ägenemine, rääkige sellest kohe oma arstile.

Informeerige kohe oma arsti, kui teil tekib mõni järgmistest kõrvaltoimetest:

Väga sage (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- Madal fosfaaditase veres.

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- Peavalu ja gripitaoline sündroom (palavik, väsimus, nõrkus, uimasus, külmavärinad ning luu-, liiges- ja/või lihasvalu). Enamikel juhtudel ei ole eriravi vajalik ja sümptomid kaovad lühikese aja (mõne tunni või päeva) jooksul.
- Mao-seedetrakti häired, nt iiveldus, oksendamine ja isutus.
- Konjunktiviit.
- Punaste vereliblede vähesus (aneemia).

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st):

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

Harv (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st):

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

Väga harv (võivad esineda kuni 1 inimesel 10 000-st):

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

Kõrvaltoimetest teavitamine

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

5. Kuidas Zoledronic acid Mylan'i säilitada

Teie raviarst, apteeker ja meditsiiniõde teavad, kuidas Zoledronic acid Mylan'i õigesti säilitada.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Zoledronic acid Mylan sisaldab

- Toimeaine on zoledroonhape. Üks viaal sisaldab 4 mg zoledroonhapet (monohüdraadina).
- Teised koostisained on naatriumtsitraat, naatriumhüdrosiid, vesinikkloriidhape ja süstevesi.

Kuidas Zoledronic acid Mylan välja näeb ja pakendi sisu

Zoledronic acid Mylan on läbipaistev ja värvitu infusioonilahuse kontsentraat. Seda turustatakse läbipaistvas, värvitust klaasist viaalis, millel on kummist kork ning plastikust äratõmmatav kate. Üks viaal sisaldab 5 ml kontsentraati.

Zoledronic acid Mylan turustatakse pakendites, mis sisaldavad 1, 4 või 10 viaali või mitmikpakendis, mis sisaldab 4 pakendit, igas 1 viaal. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Iirimaa

Tootja

Hikma Farmacêutica S.A.
Estrada do Rio da Mó, n° 8, 8-A e 8-B
Fervença, Terrugem SNT, 2705-906
Portugal

VIATRIS SANTE

1 Rue de Turin,
69007 Lyon
Prantsusmaa

STERISCIENCE Sp. z o.o.
ul. Daniszewska 10
03-230 Warszawa
Poola

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

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България

Майлан ЕООД
Тел.: + 359 2 44 55 400

Česká republika

Viatrix CZ s.r.o.
Tel: +420 222 004 400

Danmark

Viatrix ApS
Tlf: + 45 28 11 69 32

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas EΠE
Τηλ: +30 210 993 6410

España

Viatrix Pharmaceuticals, S.L.U.
Tel: + 34 900 102 712

France

Viatrix Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatrix Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Mylan Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország

Mylan EPD Kft.
Tel.: 36 1 465 2100

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland

Mylan B.V
Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge

Viatrix AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

Polska

Mylan Healthcare Sp. z.o.o
Tel.: +48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatrix d.o.o.
Tel: +386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatrix Slovakia s.r.o
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatrix Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: +357 2220 7700

Sverige

Viatrix AB
Tel: + 46 (08) 630 19 00

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

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

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Kuidas valmistada ja manustada Zoledronic acid Mylan'i

- 4 mg zoledroonhapet sisaldava infusioonilahuse valmistamiseks lahjendage kontsentraat (5 ml) 100 ml kaltsiumi või muid bivalentseid katioone mittesisaldava infusioonilahusega. Kui vajalik on väiksem Zoledronic acid Mylan'i annus, võtke vastavalt väiksem kogus kontsentraati nagu kirjeldatud allpool ja seejärel lahjendage see 100 ml infusioonilahusega. Võimalike sobimatuste vältimiseks tuleks lahjendamiseks kasutada 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahust või 5% glükoosi lahust.

Ärge lahjendage Zoledronic acid Mylan'i kontsentraati kaltsiumi või muid bivalentseid katioone sisaldava lahusega, nt Ringeri laktaatlahusega.

Juhend vähendatud annusega Zoledronic acid Mylan'i lahuse valmistamiseks

Võtke vajalik kogus kontsentraati:

- 4,4 ml kontsentraati 3,5 mg annuse valmistamiseks
- 4,1 ml kontsentraati 3,3 mg annuse valmistamiseks
- 3,8 ml kontsentraati 3,0 mg annuse valmistamiseks
- Ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata lahus tuleb hävitada. Kasutada võib ainult selget lahust, mis ei sisalda osakesi ja mille värvus ei ole muutunud. Infusioonilahuse valmistamisel tuleb kasutada aseptilisi töövõtteid.
- Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb lahjendatud infusioonilahus koheselt ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C. Jahutatud lahuse temperatuur peab enne manustamist võrdsustuma toatemperatuuriga. Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 48 tunni jooksul temperatuuril 2°C...8°C ja kuni 25°C pärast lahjendamist 100 ml 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega või 5% glükoosi lahusega (minimaalne kontsentratsioon: 3 mg/100 ml; maksimaalne kontsentratsioon: 4 mg/100 ml).
- Zoledroonhappe lahus manustatakse ühekordse 15-minutilise veenisisesse infusioonina eraldi infusioonivooliku kaudu. Enne ja pärast Zoledronic acid Mylan'i manustamist tuleb kontrollida, kas patsient on piisavalt hüdreeritud.
- Uuringutest polüolefiinkottidega (eeltäidetud 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega või 5% glükoosi lahusega) ei ilmnenud sobimatust Zoledronic acid Mylan'iga.
- Andmeid Zoledronic acid Mylan'i sobivusest manustamiseks koos teiste veenisiseselt manustatavate ainetega on ebapiisavalt, seetõttu ei tohi Zoledronic acid Mylan'i lahust segada teiste ravimite/ainetega ja selle manustamiseks tuleb kasutada eraldi infusioonisüsteemi.

Kuidas Zoledronic acid Mylan'i säilitada

- Zoledronic acid Mylan tuleb hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Pärast vialil ja karbil märgitud kõlblikkusaja lõppu Zoledronic acid Mylan'i mitte kasutada.
- Avamata vial ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Zoledronic acid Mylan'i lahjendatud infusioonilahus tuleb pärast avamist bakteriaalse saastuse vältimiseks kohe ära kasutada (vt lõiku „Kuidas valmistada ja manustada Zoledronic acid Mylan'i“).