

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zoledronic acid Mylan 4 mg/5 ml koncentratas infuziniam tirpalui

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

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

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

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui

Skaidrus bespalvis tirpalas.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1. Terapinės indikacijos

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

### 4.2. Dozavimas ir vartojimo metodas

Zoledronic acid Mylan pacientui gali išrašyti ir skirti tik intraveninių bisfosfonatų vartojimo patirties turintis sveikatos priežiūros specialistas. Pacientai, gydomi Zoledronic acid Mylan, turi gauti pakuotės lapelį ir paciento priminimo kortelę.

#### Dozavimas

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

Suaugę ir senyvi žmonės

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

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

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

#### NSH gydymas

Suaugę ir senyvi žmonės

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

### *Inkstų pažeidimas*

#### *NSH:*

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

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

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

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

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

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

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

- pacientams, kurių pradinė kreatinino koncentracija serume buvo normali (< 1,4 mg/dl arba < 124 µmol/l), padidėjimas 0,5 mg/dl arba 44 µmol/l;
- pacientams, kurių pradinė kreatinino koncentracija serume buvo nenormali (> 1,4 mg/dl arba > 124 µmol/l), padidėjimas 1,0 mg/dl arba 88 µmol/l.

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

#### *Vaikų populiacija*

Zoledrono rūgštis saugumas ir veiksmingumas vaikams nuo 1 iki 17 metų dar neištirtas. Turimi duomenys pateikiami 5.1 skyriuje, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

#### Vartojimo metodas

Leisti į veną.

Zoledronic acid Mylan 4 mg/5 ml koncentratą infuziniam tirpalui paskui praskiestą 100 ml (žr. 6.6 skyrių), reikia skirti vienkartinę mažiausiai 15 minučių trukmės intravenine infuzija.

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

#### Nurodymai, kai paruošti sumažintą Zoledronic acid Mylan dozę

Pritraukti reikiamą koncentrato tūrį:

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

- 3,8 ml, jei dozė 3,0 mg

Vaistinio preparato skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje. Pritrauktą reikiama koncentrato tūrį toliau skiesti 100 ml sterilaus 9 mg/ml (0,9%) koncentracijos natrio chlorido injekcinio tirpalo arba 5% m/t gliukozės tirpalo. Dozę skirti vienkartinė mažiausiai 15 minučių intravenine infuzija.

Zoledronic acid Mylan koncentratas negali būti maišomas su kalcio arba kitais tirpalais, kurių sudėtyje yra divalentių katijonų, tokiu kaip Ringerio - laktato tirpalas, jo reikia skirti vienkartinė intravenine infuzija per atskirą infuzijų sistemą.

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

#### **4.3. Kontraindikacijos**

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

#### **4.4. Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

##### Bendros atsargumo priemonės

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

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

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

Zoledronic acid Mylan sudėtyje yra tos pačios veikliosios medžiagos, kaip ir vaistiniuose preparatuose, skiriamuose gydyti osteoparozę ir Pageto kaulų ligą. Zoledronic acid Mylan vartojantiems pacientams negalima kartu skirti gydymo tokiais vaistiniais preparatais arba bet kuriais kitais bisfosfonatais, kadangi šių preparatų poveikis vartojant kartu nežinomas.

##### Inkstų nepakankamumas

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

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

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

Pacientams būtina nustatyti kreatinino koncentraciją serume prieš kiekvieną zoledrono rūgšties dozę. Pradedant gydyti pacientus, kuriems yra metastazių kauluose ir nesunkus ar vidutinio sunkumo inkstų pažeidimas, rekomenduojama skirti mažesnes zoledrono rūgšties dozes. Pacientams, kuriems gydymo

zoledrono rūgštimi metu pablogėjo inkstų funkcija, gydymą zoledrono rūgštimi reikia nutraukti. Jį galima atnaujinti tik tada, kai kreatinino koncentracija serume nuo pradinio lygio skiriasi ne daugiau kaip 10%. Gydymą zoledrono rūgštimi reikia atnaujinti skiriant tą pačią dozę, kuri buvo vartojama prieš nutraukiant gydymą.

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

#### Kepenų nepakankamumas

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

#### Osteonekrozė

##### Žandikaulio osteonekrozė

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

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

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

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

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

Gydymo metu, invazinės dantų gydymo procedūros turėtų būti atliekamos tik kruopščiai apsvarsčius ir vengiant tiesioginio kontakto su zoledrono rūgštimi.

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

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

### Kitų anatominių sričių osteonekrozė

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

Be to, gauta pavienių pranešimų apie kitų anatominių sričių osteonekrozės atvejus, įskaitant klubo ir šlaunikaulio osteonekrozę, daugiausia vėžiu sergantiems suaugusiems pacientams, vartojusiems zoledrono rūgšties.

### Kaulų ir raumenų skausmas

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

### Atipiniai šlaunikaulio lūžiai

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

### Hipokalcemija

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

### Zoledronic acid Mylan sudėtyje yra natrio

Šio vaistinio preparato viename flakone yra mažiau nei 1 mmol (23 mg) natrio; t. y., šis preparatas iš esmės laikytinas vaistu, kurio sudėtyje nėra natrio.

## **4.5. Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

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

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

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

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

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

#### **4.6. Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

##### Nėštumas

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

##### Žindymas

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

##### Vaisingumas

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

#### **4.7. Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

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

#### **4.8. Nepageidaujamas poveikis**

##### Saugumo duomenų santrauka

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

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

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

### Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

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

#### **1 lentelė**

Nepageidaujamų reakcijų atvejai suskirstyti pagal dažnį naudojant tokius dažnio apibūdinimus, pirmiausiai nurodyti dažniausi:

Labai dažni ( $\geq 1/10$ ), dažni (nuo  $\geq 1/100$  iki  $<1/10$ ), nedažni (nuo  $\geq 1/1.000$  iki  $<1/100$ ), reti (nuo  $\geq 1/10.000$  iki  $<1/1.000$ ), labai reti ( $<1/10.000$ ), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

<b><i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i></b>	
Dažni:	Anemija
Nedažni:	Trombocitopenija, leukopenija
Reti:	Pancitopenija
<b><i>Imuninės sistemos sutrikimai</i></b>	
Nedažni:	Padidėjusio jautrumo reakcijos
Reti:	Angioneurozinė edema
<b><i>Psichikos sutrikimai</i></b>	
Nedažni:	Nerimas, sutrikęs miegas
Reti:	Sumišimas
<b><i>Nervų sistemos sutrikimai</i></b>	
Dažni:	Galvos skausmas
Nedažni:	Svaigulys, parestezija, disgeuzija, hipestezija, hiperestezija, tremoras, mieguistumas
Labai reti:	Traukuliai, hipestezija ir tetanija (antriniai reiškiniai dėl hipokalcemijos)
<b><i>Akių sutrikimai</i></b>	
Dažni:	Konjunktyvitas
Nedažni:	Neryškus matymas, skleritas ir akiduobės uždegimas
Reti:	Uveitas
Labai reti:	Episkleritas
<b><i>Širdies sutrikimai</i></b>	
Nedažni:	Hipertenzija, hipotenzija, prieširdžių virpėjimas, dėl hipotenzijos pasireiškiantys sinkopė arba kolapsas
Reti:	Bradikardija, širdies aritmijos (antriniai reiškiniai dėl hipokalcemijos)
<b><i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i></b>	
Nedažni:	Dusulys, kosulys, bronchų konstrikcija
Reti:	Intersticinė plaučių liga
<b><i>Virškinimo trakto sutrikimai</i></b>	
Dažni:	Pykinimas, vėmimas, sumažėjęs apetitas
Nedažni:	Viduriavimas, vidurių užkietėjimas, pilvo skausmas, dispepsija, stomatitas, burnos džiūvimas
<b><i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i></b>	
Nedažni:	Niežulys, išbėrimas (įskaitant eriteminį ir makulinį), padidėjęs prakaitavimas



<b><i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i></b>	
Dažni:	Kaulų skausmas, mialgija, artralgija, išplitęs skausmas
Nedažni:	Raumenų spazmai, žandikaulio osteonekrozė
Labai reti:	Išorinio ausies kanalo osteonekrozė (bisfosfonatų grupės vaistams būdinga nepageidaujama reakcija) ir kitų vietų osteonekrozė, įskaitant šlaunikaulio ir klubo osteonekrozę
<b><i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i></b>	
Dažni:	Inkstų veiklos sutrikimas
Nedažni:	Ūminis inkstų nepakankamumas, hematurija, proteinurija
Reti:	Įgytas Fankoni sindromas
<b><i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i></b>	
Dažni:	Karščiavimas, į gripą panašus sindromas (t. y. nuovargis, stingulys, negalavimas ir karščio pylimas)
Nedažni:	Astenija, periferinė edema, injekcijos vietos reakcija (įskaitant skausmą, dirginimą, patinimą, sukietėjimą), krūtinės skausmas, kūno svorio didėjimas, anafilaksinė reakcija ar šokas, dilgėlinė
Reti:	Artritas ir sąnarių patinimas kaip ūminės fazės reakcijos simptomas
<b><i>Tyrimai</i></b>	
Labai dažni:	Hipofosfatemija
Dažni:	Padidėjusi kreatinino ir šlapalo koncentracija kraujyje, hipokalcemija
Nedažni:	Hipomagnezemija, hipokalemija
Reti:	Hiperkalemija, hipernatremija

#### Kai kurių nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

##### *Inkstų funkcijos sutrikimas*

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

##### *Žandikaulio osteonekrozė*

Kaulų rezorbciją slopinančių vaistinių preparatų, tokių kaip zoledrono rūgštis, vartojusiems pacientams, dažniausiai vėžiu sergantiems, registruoti kaulų nekrozės atvejai žandikaulių (žr. 4.4 skyrių). Daugeliui šių pacientų buvo skirta chemoterapija ir kortikosteroidai ir pasireiškė vietinės infekcijos, įskaitant osteomielitą, požymių ir dažniausiai tai pasireiškė vėžiu sergantiems pacientams po danties ištraukimo ar kitų odontologinių operacijų.

##### *Prieširdžių virpėjimas*

Vieno 3 metų trukmės, randomizuoto, dvigubai aklo, kontroliuojamo tyrimo, kuriuo buvo vertinamas kartą per metus vartojamos 5 mg zoledrono rūgšties, palyginti su placebo, veiksmingumas ir saugumas gydant pomenopauzine osteoporozę sergančias moteris, duomenimis bendras prieširdžių virpėjimo

pasireiškimo dažnis pacientams, vartojusiems 5 mg zoledrono rūgšties arba placebo, buvo atitinkamai 2,5% (pasireiškė 96 iš 3 862 pacienčių) ir 1,9% (pasireiškė 75 iš 3 852 pacienčių). Sunkių prieširdžių virpėjimo nepageidaujamų reiškinų dažnis pacientams, vartojusiems 5 mg zoledrono rūgšties arba placebo, buvo atitinkamai 1,3% (pasireiškė 51 iš 3 862 pacienčių) ir 0,6% (pasireiškė 22 iš 3 852 pacienčių). Šio tyrimo metu nustatytas skirtumas nebuvo stebėtas kitų zoledrono rūgšties tyrimų metu, įskaitant tuos, kurių metu onkologinėmis ligomis sergantiems pacientams kas 3-4 savaitės buvo atliekamos 4 mg zoledrono rūgšties infuzijos. Prieširdžių virpėjimo pasireiškimo dažnio padidėjimo šio vieno klinikinio tyrimo metu mechanizmas nežinomas.

#### Ūminės fazės reakcija

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

#### Atipiniai šlaunikaulio lūžiai

Nustatytos nepageidaujamos reakcijos vaistinį preparatą vartojant po rinkodaros teisės suteikimo (reti):

Atipiniai šlaunikaulio pogūbriniai ir diafizės lūžiai (nepageidaujama reakcija į bisfosfonatų klasės preparatus).

#### Su hipokalcemija susijusios nepageidaujamos reakcijos

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

#### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

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

## **4.9. Perdozavimas**

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

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1. Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė - kaulų ligų gydymas, bisfosfonatai, ATC kodas - M05BA08

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

Selektyvus bisfosfonatų poveikis kaulams pagrįstas dideliu jų afinitetu mineralizuotiems kaulams, tačiau tikslus molekulinis veikimo mechanizmas, dėl kurio slopinamas osteoklastų aktyvumas, dar

nežinomas. Ilgalaikiai gyvūnų tyrimai rodo, kad zoledrono rūgštis slopina kaulų rezorbciją, neigiamai neveikdama jų formavimosi, mineralizacijos bei mechaninių savybių.

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

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

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

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

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

**2 lentelė.** Efektyvumo rezultatai (pacientų, sergančių prostatos vėžiu ir gydomų hormonais)

	<u>Bet koks SP (+NSH)</u>		<u>Lūžiai*</u>		<u>Spindulinis kaulų gydymas</u>	
	zoledrono rūgštis 4 mg	Placebas	zoledrono rūgštis 4 mg	Placebas	zoledrono rūgštis 4 mg	Placebas
N	214	208	214	208	214	208
Pacientų, kuriems nustatyta SP, dalis (%)	38	49	17	25	26	33
p reikšmė	0,028		0,052		0,119	
Vidurinis laikas iki SP (dienos)	488	321	NP	NP	NP	640
p reikšmė	0,009		0,020		0,055	
Sergamumas skeleto pažeidimu	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
p reikšmė	0,005		0,023		0,060	
Dauginių reiškinių rizikos sumažėjimas** (%)	36	-	NT	NT	NT	NT
p reikšmė	0,002		NT		NT	

\* Apima slankstelių ir ne slankstelių lūžius.

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

NP Nepasiekta

NT Netaikytina.

**3 lentelė.** Efektyvumo rezultatai (solidiniai augliai, išskyrus krūtis ar prostatos vėžį)

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

\* Apima slankstelių ir ne slankstelių lūžius.

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

NP Nepasiekta.

NT Netaikytina.

Trečiojo III fazės randomizuoto, dvigubai aklo tyrimo, kuriame dalyvavo mielomine liga ar krūtis vėžiu sergantys ligoniai, kuriems yra bent vienas kaulų pažeidimas, metu buvo lygintas 4 mg

zoledrono rūgšties ir 90 mg pamidronato, vartojamo kas 3-4 savaites, poveikis. Rezultatai rodo, kad 4 mg zoledrono rūgšties efektyvumas saugant nuo SP yra panašus į 90 mg pamidronato. Dauginių reiškinų analizė atskleidė reikšmingą 16% rizikos sumažėjimą pacientams, vartojusiems 4 mg zoledrono rūgšties, palyginti su pacientais, kurie vartojo pamidronato. Efektyvumo rezultatai pateikti 4 lentelėje.

**4 lentelė.** Efektyvumo rezultatai (krūties vėžiu ar mielomine liga sergantiems pacientams)

	<u>Bet koks SP (+NSH)</u>		<u>Lūžiai*</u>		<u>Spindulinis kaulų gydymas</u>	
	zoledrono rūgštis 4 mg	Pam 90 mg	zoledrono rūgštis 4 mg	Pam 90 mg	zoledrono rūgštis 4 mg	Pam 90 mg
N	561	555	561	555	561	555
Pacientų, kuriems nustatyta SP, dalis (%)	48	52	37	39	19	24
p reikšmė	0,198		0,653		0,037	
Vidurinis laikas iki SP (dienos)	376	356	NP	714	NP	NP
p reikšmė	0,151		0,672		0,026	
Sergamumas skeleto pažeidimu	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
p reikšmė	0,084		0,614		0,015	
Dauginių reiškinų rizikos sumažėjimas ** (%)	16	-	NT	NT	NT	NT
p reikšmė	0,030		NT		NT	

\* Apima slankstelių ir ne slankstelių lūžius.

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

NP Nepasiekta.

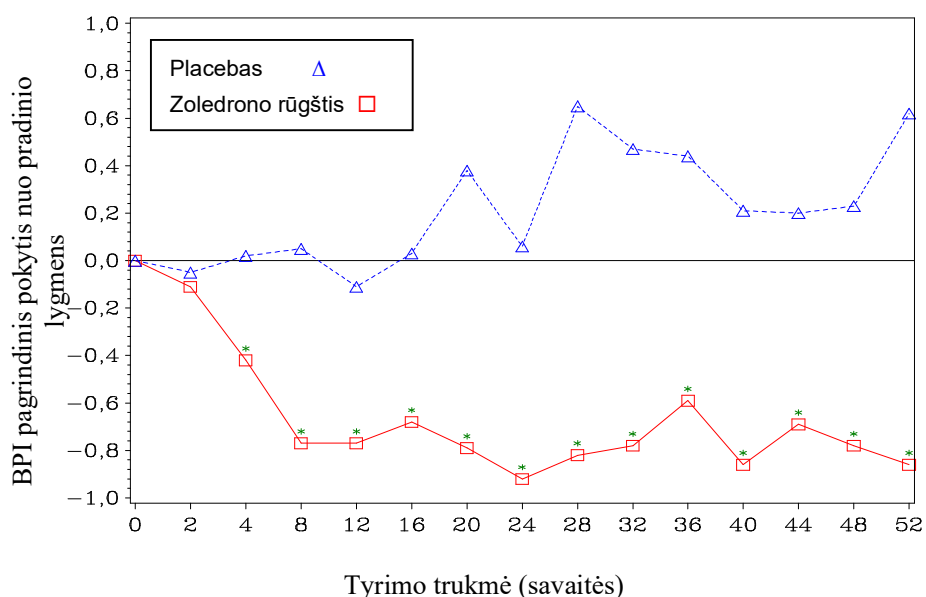
NT Netaikytina.

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

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

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

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



Klinikinis tyrimas CZOL446EUS122/SWOG

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

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

NSH gydymo klinikinių tyrimų rezultatai

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

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

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

	4-oji diena	7-oji diena	10-oji diena
Zoledrono rūgštis 4 mg (N=86)	45,3% (p=0,104)	82,6% (p=0,005)*	88,4% (p=0,002)*
Zoledrono rūgštis 8 mg (N=90)	55,6% (p=0,021)*	83,3% (p=0,010)*	86,7% (p=0,015)*
Pamidronato 90 mg (N=99)	33,3%	63,6%	69,7%

\*p reikšmė lyginant su pamidronatu

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

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

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

### Vaikų populiacija

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

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

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

Šios populiacijos pacientams pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų tipas buvo panašus į anksčiau nustatytas nepageidaujamas reakcijas suaugusiesiems, sergantiems pažengusiomis piktybinėmis ir į kaulus išplitusiomis ligomis (žr. 4.8 skyrių). 6 lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos, suskirstytos pagal dažnį, naudojant įprastinę dažnių klasifikaciją: labai dažni ( $\geq 1/10$ ), dažni (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažni (nuo  $\geq 1/1.000$  iki  $< 1/100$ ), reti (nuo  $\geq 1/10.000$  iki  $< 1/1.000$ ), labai reti ( $< 1/10.000$ ), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

**6 lentelė.** Sunkia nebaigtine osteogeneze (*osteogenesis imperfecta*) sergantiems vaikams pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos<sup>1</sup>

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

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

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

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

## 5.2. Farmakokinetinės savybės

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

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

Į veną pavartotos zoledrono rūgšties eliminacija yra trifazė: greitas dvifazis išsiskyrimas iš sisteminės cirkuliacijos su pusinės eliminacijos periodu atitinkamai  $t_{1/2\alpha}$  0,24 ir  $t_{1/2\beta}$  1,87 val., paskui ilga



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

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

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

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

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

### Specialios pacientų populiacijos

#### Vaikų populiacija

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

### **5.3. Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

#### Ūminis toksiškumas

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

#### Poūmis ir lėtinis toksiškumas

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

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

Saugumo, susijusio su poveikiu inkstams, ribos buvo siauros. Tai nustatyta gyvūnų ilgalaikio kartotinių parenterinių dozių tyrimo metu, tačiau vienkartinės dozės (1,6 mg/kg) ir kartotinių dozių (0,06-0,6 mg/kg per parą) tyrimų iki 1 mėnesio metu kumuliacinis, nesukeliantis nepageidaujamo

poveikio lygis (*no adverse event levels*, NOAELs) nerodo poveikio inkstams, vartojant dozes, ekvivalentiškas ar didesnes už didžiausią žmogaus gydomąją dozę. Ilgalaikis kartotinis dozių, atitinkančių didžiausią žmogui skiriamą zoledrono rūgšties dozę, vartojimas sukėlė toksinius kitų organų, iš jų virškinimo trakto, kepenų, blužnies, plaučių ir injekcijos į veną vietos pokyčius.

#### Toksinis poveikis reprodukcijai

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

#### Mutageniškumas ir kancerogeniškumas

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

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1. Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Natrio citratas  
Natrio hidroksidas  
Vandenilio chlorido rūgštis  
Injekcinis vanduo

### **6.2. Nesuderinamumas**

Kad būtų išvengta galimo nesuderinamumo, Zoledronic acid Mylan koncentratą reikia skiesti 9 mg/ml (0,9%) koncentracijos natrio chlorido injekciniu tirpalu arba 5% m/t gliukozės tirpalu.

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

Studijose su poliiolefino maišeliais (užpildytais 9 mg/ml (0,9%) koncentracijos natrio chlorido injekciniu tirpalu arba 5% gliukozės tirpalu) nesuderinamumo su Zoledronic acid Mylan nepastebėta.

### **6.3. Tinkamumo laikas**

2 metai.

Po praskiedimo: Cheminiu ir fiziniu požiūriu, paruoštas vartoti preparatas išlieka stabilus 48 val. jį laikant 2°C-8°C temperatūroje ir 25°C temperatūroje po praskiedimo 100 ml 9 mg/ml (0,9%) koncentracijos natrio chlorido injekciniu tirpalu arba 5% m/t gliukozės tirpalu (minimali koncentracija: 3 mg/100 ml; maksimali koncentracija: 4 mg/100 ml).

Mikrobiologiniu požiūriu preparatą reikia suvartoti nedelsiant. Jeigu jis iš karto nevartojamas, už paruošto vartoti preparato laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas. Paprastai laikymo 2°C-8°C temperatūroje trukmė neturi būti ilgesnė nei 24 val, išskyrus atvejus, kai atskiestas tirpalas laikomas kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis. Jei tirpalas laikomas šaldytuve, tai prieš vartojimą tirpalui reikia leisti sušilti iki kambario temperatūros.

### **6.4. Specialios laikymo sąlygos**

Šiam vaistiniui preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

## **6.5. Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

15 ml skaidraus I tipo stiklo flakonas su bromobutilo gumos kamščiu ir užspaustu aliuminio dangteliu su nuplėšiama plastikine dalimi.

Kiekviename flakone yra 5 ml koncentrato.

Pakuotėje yra 1, 4 arba 10 flakonų arba sudėtinės pakuotės, kuriose yra 4 (4 pakuotės po vieną dėžutę) flakonai.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

## **6.6. Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti**

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

Papildoma informacija apie Zoledronic acid Mylan ruošimą, įskaitant mažesnės dozės ruošimo rekomendacijas, pateikiama 4.2 skyriuje.

Ruošiantis infuzijai reikia laikytis aseptikos reikalavimų. Tik vienkartiniam vartojimui.

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

Sveikatos priežiūros specialistams rekomenduojama neišpilti nepanaudoto Zoledronic acid Mylan tirpalo į buitinę kanalizaciją.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

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

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/12/786/001-004

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2012 m. rugpjūčio 23 d.

Paskutinio perregistravimo data 2017 m. gegužės 27 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

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

## **II PRIEDAS**

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

## **A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Gamintojo (-u), atsakingo (-u) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

HIKMA FARMACÊUTICA (PORTUGAL) S.A.  
Estradra do Rio da M6, n°8  
8-A e 8-B, Fervença  
Terrugem SNT, 2705-906  
Portugalija

VIATRIS SANTE  
1 Rue de Turin,  
69007 Lyon,  
Prancūzija

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

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

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

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

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje, nustatytais reikalavimais.

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

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

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

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

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

### **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

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

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ 1 FLAKONUI  
DĖŽUTĖ 4 FLAKONAMS  
DĖŽUTĖ 10 FLAKONŲ

### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zoledronic acid Mylan 4 mg/5 ml koncentratas infuziniam tirpalui  
Acidum zoledronicum

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

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

### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Jame taip pat yra natrio citrato, natrio hidroksido, vandenilio chlorido rūgšties ir injekcinio vandens.

### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui

1 flakonas, kuriame yra 5 ml koncentrato  
4 flakonai, kuriuose yra po 5 ml koncentrato  
10 flakonų, kuriuose yra po 5 ml koncentrato

### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Tik vienkartinio vartojimo.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Praskiedus leisti į veną.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

### 8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

### 9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS



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

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/12/786/001	1 flakonas
EU/1/12/786/002	4 flakonai
EU/1/12/786/003	10 flakonai

**13. SERIJOS NUMERIS**

Seriija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS (BE MĒLYNOS DĖŽUTĖS)**

**DĖŽUTĖ 1 FLAKONUI – GRUPINĖ PAKUOTĖ, KURIAJĄ SUDARO 4 FLAKONAI**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Zoledronic acid Mylan 4 mg/5 ml koncentratas infuziniam tirpalui  
Acidum zoledronicum

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

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

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Jame taip pat yra natrio citrato, natrio hidroksido, vandenilio chlorido rūgšties ir injekcinio vandens.

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Koncentratas infuziniam tirpalui

1 flakonas, kuriame yra 5 ml koncentrato. Grupinės pakuotės komponentas. Atskirai neparduodamas.

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Tik vienkartinio vartojimo.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Praskiedus leisti į veną.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

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

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/12/786/004 Sudėtinė pakuotė: 4 flakonai (4 pakuotės po 1 flakoną)

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS (SU MĖLYNAJA DĖŽUTE)**

**GRUPINĖS PAKUOTĖS SU 4 FLAKONAIŠ (4 PAKUOTĖS PO 1 FLAKONĄ) , ĮPAKUOTOS Į PERMATOMĄ FOLIJĄ ETIKETĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Zoledronic acid Mylan 4 mg/5 ml koncentratas infuziniam tirpalui  
Acidum zoledronicum

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

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

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Jame taip pat yra natrio citrato, natrio hidroksido, vandenilio chlorido rūgšties ir injekcinio vandens.

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Koncentratas infuziniam tirpalui

Sudėtinė pakuotė: 4 (4 pakuotės po 1 flakoną) flakonai po 5 ml

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Tik vienkartinio vartojimo.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Praskiedus leisti į veną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPAŠTEBIMOJE IR NEPAŠIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

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

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/12/786/004 Sudėtinė pakuotė: 4 flakonai (4 pakuotės po 1 flakoną)

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**FLAKONO ETIKETĖ**

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

Zoledronic acid Mylan 4 mg/5 ml koncentratas infuziniam tirpalui  
Acidum zoledronicum  
Parskiedus leisti į veną

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

**6. KITA**

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

### Zoledronic acid Mylan 4 mg/5 ml koncentratas infuziniam tirpalui Zoledrono rūgštis (*acidum zoledronicum*)

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš Jums skiriant šį vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas) kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

#### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

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

#### 1. Kas yra Zoledronic acid Mylan ir kam jis vartojamas

Zoledronic acid Mylan veikioji medžiaga yra zoledrono rūgštis, kuri priklauso medžiagų, vadinamų bisfosfonatais, grupei. Zoledrono rūgštis jungiasi prie kaulų ir lėtina kaulų pokyčių atsiradimo greitį. Šis vaistas vartojamas:

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

#### 2. Kas žinotina prieš jums skiriant Zoledronic acid Mylan

Tiksliai laikykitės visų gydytojo nurodymų.

Prieš Jums pradėdant skirti Zoledronic acid Mylan, Jūsų gydytojas atliks kraujo tyrimus, o vėliau reguliariai tikrins Jūsų organizmo reakciją į gydymą.

#### Zoledronic acid Mylan Jums skirti negalima:

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

#### Įspėjimai ir atsargumo priemonės

##### Pasitarkite su gydytoju prieš Jums skiriant Zoledronic acid Mylan:

- jeigu sirgote ar sergate **inkstų liga**;
- jeigu **skaudėjo ar skauda** žandikaulį, jis **patinęs ar sustingęs**, jaučiate sunkumą žandikaulio srityje ar, jeigu kliba dantis, Gydytojas gali paprašyti Jūsų pasitikrinti dantis, prieš pradėdamas gydymą Zoledronic acid Mylan;
- jeigu **gydotės dantis** ar Jums numatyta atlikti odontologinę operaciją, pasakykite odontologui, kad Jums skiriamas gydymas Zoledronic acid Mylan ir pasakykite apie dantų gydymą savo gydytojui.



Zoledronic acid Mylan gydymo metu, Jūs turite palaikyti gerą burnos ertmės higieną (taip pat reguliariai valyti dantis) ir profilaktiškai juos tikrintis.

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

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

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

### **65 metų ir vyresniems pacientams**

65 metų ir vyresniems žmonėms Zoledronic acid Mylan vartoti galima. Nėra duomenų, rodančių, kad jiems reiktų laikytis papildomų atsargumo priemonių.

### **Vaikams ir paaugliams**

Zoledronic acid Mylan nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 18 metų paaugliams ir vaikams.

### **Kiti vaistai ir Zoledronic acid Mylan**

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

- aminoglikozidų (vaistų, vartojamų sunkiai infekcinei ligai gydyti), kalcitonino (tam tikro tipo vaisto, vartojamo osteoporozėi po menopauzės ir hiperkalcemijai gydyti), kilpinių diuretikų (tam tikro tipo vaistų, vartojamų padidėjusiam kraujospūdžiui ar edemai mažinti) arba kitų kalcio kiekį mažinančių vaistų, nes jų derinys su bisfosfonatais gali per daug sumažinti kalcio kiekį kraujyje;
- talidomido (vaisto, vartojamo tam tikro tipo kraujo vėžiui, apimančiui kaulus, gydyti) ar bet kurių kitų vaistų, kurie gali pažeisti inkstus;
- kitų vaistų, kurių sudėtyje taip pat yra zoledrono rūgšties ir kurie vartojami gydyti osteoporozę ir kitas nevēžines kaulų ligas) ar bet kurių kitų bisfosfonatų, kadangi bendrasis poveikis, šių vaistų vartojant kartu su Zoledronic acid Mylan, nežinomas;
- antiangiogeninių vaistinių preparatų (vartojamų gydyti vėžį), nes vartojant šių vaistų kartu su zoledrono rūgštimi buvo pastebėta padidinta žandikaulio osteonekrozės (ŽON) rizika.

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Zoledronic acid Mylan negalima skirti nėštumo metu. Jeigu esate nėščia arba manote, kad galbūt esate nėščia, pasakykite gydytojui.

Zoledronic acid Mylan negalima skirti žindymo laikotarpiu.

Jeigu esate nėščia arba žindote kūdikį, prieš vartodama bet kokį vaistą, pasitarkite su gydytoju.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Vartojant zoledrono rūgštį labai retais atvejais pastebėtas mieguistumas ir apsnūdimas. Todėl būtina laikytis atsargumo vairuojant, valdant mechanizmus ir atliekant kitus dėmesio koncentracijos reikalaujančius veiksmus.

### **Zoledronic acid Mylan sudėtyje yra natrio**

Šio vaistinio preparato viename flakone yra mažiau nei 1 mmol (23 mg) natrio; t. y., šis preparatas iš esmės laikytinas vaistu, kurio sudėtyje nėra natrio.

### **3. Kaip vartoti Zoledronic acid Mylan**

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

### **Kiek Zoledronic acid Mylan skiriama**

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

### **Kaip dažnai Zoledronic acid Mylan skiriama**

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

### **Kaip skiriama Zoledronic acid Mylan**

- Zoledronic acid Mylan per mažiausiai 15 minučių lašiniu būdu (infuzija) skiriama į veną ir turėtų būti skiriama kaip vienietinė intraveninė tirpalo infuzija per atskirą infuzijų sistemą.

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

### **Ką daryti, jeigu Jums skyrė per didelę Zoledronic acid Mylan dozę**

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

### **4. Galimas šalutinis poveikis**

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

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

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

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

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

- burnos, dantų ir (arba) žandikaulio skausmas, burnos ertmės gleivinės patinimas ar žaizdų negijimas burnoje ar žandikaulyje, išskyros, žandikaulio srities tirpimo ar sunkumo pojūtis arba išklibęs dantis. Tai gali būti žandikaulio kaulinio audinio pažeidimo (osteonekrozės) požymiai. Jeigu Jums pasireikštų tokių simptomų Zoledronic acid Mylan gydymo metu ar po jo, nedelsiant pasakykite savo gydytojui arba odontologui;

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

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

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

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

- kaip sumažėjusio kalcio kiekio pasekmė: traukuliai, tirpimo pojūtis ir tetanija (antriniai dėl hipokalcemijos);
- Pasikalbėkite su savo gydytoju, jeigu Jums skauda ausį, iš ausies teka išskyros ir (arba) Jums prasidėjęs ausies uždegimas. Tai gali būtų ausyje esančio kaulo pažeidimo požymiai;
- osteonekrozė taip pat labai retai buvo pastebėta pasireiškusi kituose kauluose nei žandikaulio, ypač klubo arba šlaunikaulio. Nedelsdami pasakykite gydytojui, jei Jums pasireiškė tokie simptomai, kaip naujai atsiradęs ar pasunkėjęs skausmas, skausmas ar sustingimas gydymo Zolendronic acid Mylan metu arba nutraukus gydymą.

**Apie toliau nurodytą šalutinį poveikį gydytojui pasakykite nedelsiant:**

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

- sumažėjęs fosfatų kiekis kraujyje.

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

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

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

- padidėjusio jautrumo reakcijos;
- sumažėjęs kraujospūdis;
- krūtinės skausmas;
- infuzijos vietos odos reakcijos (paraudimas ir patinimas), bėrimas, niežulys;
- padidėjęs kraujospūdis, dusulys, galvos svaigimas, nerimas, sutrikęs miegas, pakitęs skonio pojūtis;
- drebėjimas, plaštakų ar pėdų dilgčiojimas ir tirpimas, viduriavimas, vidurių užkietėjimas, pilvo skausmas, burnos sausmė;
- sumažėjęs baltųjų kraujo kūnelių ir trombocitų skaičius;
- sumažėjęs magnio ir kalio kiekis kraujyje; gydytojas tai stebės ir prireikus ims reikiamų priemonių;
- padidėjęs kūno svoris;
- sustiprėjęs prakaitavimas;
- mieguistumas;
- neryškus matymas, akių ašarojimas, akių jautrumas šviesai;
- staigus silpnumas, alpimas, suglebumas ar sąmonės netekimas;
- apsunkintas kvėpavimas su švokštimu ar kosuliu;
- dilgėlinė.

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

- sulėtėjęs širdies plakimas;

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

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

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

#### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

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

### **5. Kaip laikyti Zoledronic acid Mylan**

Gydytojas, vaistininkas ar slaugytoja žino, kaip tinkamai laikyti Zoledronic acid Mylan.

### **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

#### **Zoledronic acid Mylan sudėtis**

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

#### **Zoledronic acid Mylan išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Zoledronic acid Mylan yra skaidrus ir bespalvis koncentratas infuziniam tirpalui. Koncentratas tiekiamas skaidraus ir bespalvio stiklo flakonuose su guminiu kamščiu ir plastikiniu nuplėšiamu dangteliu.

Viename flakone yra 5 ml koncentrato.

Zoledronic acid Mylan tiekiamas pakuotėse, kuriose yra 1, 4 arba 10 flakonų arba kaip sudėtinės pakuotės, kurias sudaro 4 pakuotės po vieną flakoną.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

#### **Registruotojas**

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

#### **Gamintojas**

Hikma Farmacêutica S.A.  
Estrada do Rio da M6 , n6 8, 8-A e 8-B  
Fervença, Terrugem SNT, 2705-906  
Portugalija

VIATRIS SANTE  
1 Rue de Turin,  
69007 Lyon,  
Prancūzija

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

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

**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 ΕΠΕ  
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

**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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Varnavas Hadjipanayis Ltd  
Τηλ: +357 2220 7700

**Latvija**

Mylan Healthcare SIA  
Tel: +371 676 055 80

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Viartis Oy  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Limited  
Tel: +353 18711600

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

**Kiti informacijos šaltiniai**

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

## **Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams**

### **Kaip paruošti ir suleisti Zoledronic acid Mylan**

- Infuzijos tirpalui, kurio sudėtyje būtų 4 mg zoledronic acid, paruošti koncentratą (5 ml) reikia praskiesti 100 ml infuzinio tirpalo be kalcio ar kitu infuziniu tirpalu, kurio sudėtyje yra divalentinių katijonų. Jeigu reikia mažesnės Zoledronic acid Mylan dozės, pirmiausiai reikia pritraukti reikiamą tirpalo tūrį, kaip nurodyta toliau, o po to jį praskiesti 100 ml infuzinio tirpalo. Kad būtų išvengta galimo nesuderinamumo, tirpalą galima skiesti 9 mg/ml (0,9%) koncentracijos natrio chlorido injekciniu tirpalu arba 5% m/t gliukozės tirpalu.

**Zoledronic acid Mylan koncentrato negalima maišyti su kalcio turinčiais tirpalais ar kitu infuziniu tirpalu, kurio sudėtyje yra divalentinių katijonų, tokiu, kaip laktatinis Ringerio tirpalas.**

Nurodymai, kaip paruošti mažesnę Zoledronic acid Mylan dozę:  
Pritraukti reikiamą skystojo koncentrato tūrį:

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

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

- Mikrobiologiniu požiūriu praskiestą infuzinį tirpalą reikia suvartoti nedelsiant. Jeigu jis iš karto nevartojamas, už laikymo sąlygas ir trukmę prieš vartojimą atsako vartotojas. Paprastai laikymo 2°C-8°C temperatūroje trukmė neturi būti ilgesnė kaip 24 val. Prieš vartojimą atšaldytam tirpalui reikia leisti sušilti iki kambario temperatūros. Cheminiu ir fiziniu požiūriu, paruoštas vartoti preparatas išlieka stabilus 48 val. jį laikant 2°C-8°C temperatūroje ir 25°C temperatūroje po praskiedimo 100 ml 9 mg/ml (0,9%) koncentracijos natrio chlorido injekciniu tirpalu arba 5% m/t gliukozės tirpalu (minimali koncentracija: 3 mg/100 ml; maksimali koncentracija: 4 mg/100 ml).

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

- Studijose su poliiolefino maišeliais (užpildytais 9 mg/ml (0,9%) koncentracijos natrio chlorido injekciniu tirpalu arba 5% gliukozės tirpalu) nesuderinamumo su Zoledronic acid Mylan nepastebėta.

- Duomenų apie Zoledronic acid Mylan suderinamumą su kitais į veną vartojamais vaistais nėra, todėl medikamento negalima maišyti su kitais vaistais bei medžiagomis, visada jį reikia lašinti per atskirą infuzijos liniją.

### **Kaip laikyti Zoledronic acid Mylan**

Zoledronic acid Mylan laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant flakono ir kartoninės dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus Zoledronic acid Mylan vartoti negalima.

Neatidarytam flakonui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Praskiesto tirpalo laikymo sąlygos nurodytos ankstesnėje pastraipoje (žr. „Kaip paruošti ir suleisti Zoledronic acid Mylan“).