

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Zoledronska kislina Mylan 4 mg/5 ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala s 5 ml koncentrata vsebuje 4 mg zoledronske kisline (v obliki monohidrata).

En ml koncentrata vsebuje 0,8 mg zoledronske kisline (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje

bistra in brezbarvna raztopina

4. KLINIČNI PODATKI

4.1. Terapevtske indikacije

- Preprečevanje z okostjem povezanih dogodkov (patološki zlomi, spinalna kompresija, obsevanje ali operacija kosti ali tumorsko povzročena hiperkalcemija) pri odraslih bolnikih z napredovalimi malignimi boleznimi, ki zajamejo kosti.
- Zdravljenje odraslih bolnikov s tumorsko povzročeno hiperkalcemijo (TIH).

4.2. Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Zoledronska kislina Mylan smejo predpisovati in dajati bolnikom samo zdravstveni delavci, ki imajo izkušnje z uporabo intravenskih difosfonatov. Bolnikom, ki prejemajo zdravilo Zoledronska kislina Mylan, je treba izročiti navodilo za uporabo in opozorilno kartico za bolnika.

Odmerjanje

Preprečevanje z okostjem povezanih dogodkov pri bolnikih z napredovalimi malignimi boleznimi, ki zajamejo kosti

Odrasli in starejši ljudje

Priporočeni odmerek za preprečevanje z okostjem povezanih dogodkov pri bolnikih z napredovalimi malignimi boleznimi, ki zajamejo kosti, je 4 mg zoledronske kisline vsake 3 do 4 tedne.

Bolniki morajo prejeti tudi peroralni dodatek 500 mg kalcija in 400 i.e. vitamina D na dan.

Pri odločitvi za preprečevanje z okostjem povezanih dogodkov pri bolnikih z zasevki v kosteh je treba upoštevati, da začne zdravljenje učinkovati šele po 2 - 3 mesecih.

Zdravljenje tumorsko povzročene hiperkalcemije (TIH)

Odrasli in starejši ljudje

Priporočeni odmerek za hiperkalcemijo (za albumin korigirana vrednost serumskega kalcija $\geq 12,0$ mg/dl ali 3,0 mmol/l) je enkratni odmerek 4 mg zoledronske kisline.

Ledvična okvara

Tumorsko povzročena hiperkalcemija (TIH):

Zdravljenje z zoledronsko kislino pri bolnikih s TIH in pridruženo hudo ledvično okvaro, lahko pride v poštev šele po oceni nevarnosti in koristnih učinkov zdravljenja. Bolniki z vrednostmi serumskega kreatinina $> 400 \mu\text{mol/l}$ ali $> 4,5 \text{ mg/dl}$ so bili izključeni iz kliničnih študij. Pri bolnikih s tumorsko povzročeno hiperkalcemijo (TIH), z vrednostmi serumskega kreatinina $< 400 \mu\text{mol/l}$ ali $< 4,5 \text{ mg/dl}$, prilagajanje odmerjanja ni potrebno (glejte poglavje 4.4).

Preprečevanje z okostjem povezanih dogodkov pri bolnikih z napredovalimi malignimi boleznimi, ki zajamejo kosti:

Pri uvajanju zdravljenja z zoledronsko kislino pri bolnikih z multiplim mielomom ali metastatičnimi kostnimi lezijami zaradi čvrstih tumorjev je treba določiti vrednosti serumskega kreatinina in očistka kreatinina (CLCr). CLCr se izračuna iz vrednosti serumskega kreatinina s Cockcroft-Gaultovo formulo. Zoledronske kisline se ne priporoča bolnikom, ki imajo že pred uvedbo zdravljenja hudo ledvično okvaro, ki je za to skupino bolnikov opredeljena kot CLCr $< 30 \text{ ml/min}$. Bolniki z vrednostmi serumskega kreatinina $> 265 \mu\text{mol/l}$ ali $> 3,0 \text{ mg/dl}$ so bili iz kliničnih študij z zoledronsko kislino izključeni.

Pri bolnikih z zasevki v kosteh, ki imajo pred začetkom zdravljenja blago do zmerno okvaro ledvic (za to skupino bolnikov opredeljeno kot CLCr $30 - 60 \text{ ml/min}$), se priporoča naslednji odmerek zoledronske kisline (glejte tudi poglavje 4.4), kot sledi:

| Izhodiščna vrednost očistka kreatinina (ml/min) | Priporočeni odmerek zoledronske kisline* |
|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| > 60 | 4,0 mg zoledronske kisline |
| 50 - 60 | 3,5 mg* zoledronske kisline |
| 40 - 49 | 3,3 mg* zoledronske kisline |
| 30 - 39 | 3,0 mg* zoledronske kisline |

* Odmerke so izračunali tako, da so predpostavili tarčno AUC $0,66 \text{ (mg}\cdot\text{hr/l)}$ (CLCr = 75 ml/min). Pričakuje se, da bodo zmanjšani odmerki pri bolnikih z ledvičnimi okvarami dosegli iste AUC, kot jih vidimo pri bolnikih z očistkom kreatinina 75 ml/min .

Po uvedbi terapije je treba izmeriti vrednosti serumskega kreatinina pred vsakim odmerkom zoledronske kisline, terapijo pa je treba prekiniti v primeru poslabšanja funkcije ledvic. V kliničnih preskušanjih je bilo ledvično poslabšanje opredeljeno, kot sledi:

- pri bolnikih z normalnimi vrednostmi izhodiščnega serumskega kreatinina ($< 1,4 \text{ mg/dl}$ ali $< 124 \mu\text{mol/l}$), zvišanje za $0,5 \text{ mg/dl}$ ali $44 \mu\text{mol/l}$;
- pri bolnikih s patološkimi vrednostmi izhodiščnega kreatinina ($> 1,4 \text{ mg/dl}$ ali $> 124 \mu\text{mol/l}$), zvišanje za $1,0 \text{ mg/dl}$ ali $88 \mu\text{mol/l}$.

V kliničnih študijah so z zdravljenjem z zoledronsko kislino nadaljevali šele, ko se je vrednost kreatinina vrnila na raven, ki ne presega izhodiščne vrednosti za več kot 10 % (glejte poglavje 4.4). Zdravljenje z zoledronsko kislino je treba spet začeti z enakim odmerkom kot ga je bolnik prejemal pred prekinitvijo zdravljenja.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zoledronske kisline pri otrocih starih 1 do 17 let nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavju 5.1, vendar priporočil glede odmerjanja ni mogoče dati.

Način uporabe

intravenska uporaba

Zdravilo Zoledronska kislina Mylan 4 mg/5 ml koncentrat za raztopino za infundiranje, nadaljnje razredčeno v 100 ml (glejte poglavje 6.6), je treba dajati v obliki ene same intravenske infuzije, v času, ki ne sme biti krajši od 15 minut .

Za bolnike z blago do zmerno okvaro ledvic so priporočeni nižji odmerki zoledronske kisline (glejte poglavje "Odmerjanje" zgoraj in poglavje 4.4).

Navodila za pripravo zmanjšanih odmerkov zdravila Zoledronska kislina Mylan

Odvzemite ustrezní volumen potrebnega koncentrata, kot sledi:

- 4,4 ml za odmerek 3,5 mg
- 4,1 ml za odmerek 3,3 mg
- 3,8 ml za odmerek 3,0 mg

Za navodila glede rekonstitucije in redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6. Odvzeto količino koncentrata je potrebno dodatno redčiti v 100 ml 9 mg/ml (0,9 %) sterilne raztopine natrijevega klorida za injiciranje ali 5-odstotne (m/v) raztopine glukoze. Odmerek je potrebno dati v obliki ene same intravenske infuzije v času, ki ne sme biti krajši od 15 minut.

Koncentrata zdravila Zoledronska kislina Mylan se ne sme mešati z infuzijskimi raztopinami, ki vsebujejo kalcij ali druge dvovalentne katione, na primer z raztopino Ringerjevega laktata in jo je treba dajati kot samostojno intravensko raztopino z ločenim infuzijskim sistemom.

Bolniki morajo biti pred dajanjem zoledronske kisline in po njem dobro hidrirani.

4.3. Kontraindikacije

- preobčutljivost na zdravilno učinkovino, na druge difosfonate ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- dojenje (glejte poglavje 4.6)

4.4. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Pred uporabo zoledronske kisline je potrebno bolnike oceniti, za zagotovitev ustrezne hidratacije.

Bolniki, pri katerih obstaja nevarnost popuščanja srca, ne smejo biti prekomerno hidrirani.

Po začetku zdravljenja z zoledronsko kislino je treba skrbno spremljati standardne presnovne parametre, povezane s hiperkalcemijo, kot so: serumske koncentracije kalcija, fosfata in magnezija. Če nastopi hipokalcemija, hipofosfatemija ali hipomagneziemija, je treba uvesti kratkoročno dopolnilno zdravljenje. Bolniki z nezdravljeno hiperkalcemijo imajo na splošno bolj ali manj izraženo okvaro delovanja ledvic, zato je treba razmisliti o skrbnem spremljanju ledvične funkcije.

Zdravilo Zoledronska kislina Mylan vsebuje isto učinkovino (zoledronsko kislino) kot zdravila, ki so indicirana za zdravljenje osteoporoze in Pagetove bolezni kosti. Bolniki, ki prejemajo zdravilo Zoledronska kislina Mylan, ne smejo sočasno prejemati še teh zdravil ali kateregakoli od drugih difosfonatov, saj učinki kombinacije navedenih učinkovin niso znani.

Ledvična insuficienca

Bolnike s tumorsko povzročeno hiperkalcemijo (TIH) in z znaki poslabšanja ledvične funkcije, je treba ustrezno ovrednotiti in pri tem pretehtati, ali možna korist zdravljenja z zoledronsko kislino odtehta možno tveganje.

Pri odločanju glede zdravljenja bolnikov z zasevki v kosteh za preprečevanje z okostjem povezanih dogodkov je treba upoštevati, da nastopi učinek zdravljenja čez 2 - 3 mesece.

Zoledronsko kislino povezujejo s poročili o ledvični disfunkciji. Med dejavniki, ki utegnejo zvečati možnost poslabšanja ledvične funkcije so dehidracija, že obstoječa ledvična okvara, več ciklov zdravljenja z zoledronsko kislino in drugimi difosfonati, pa tudi uporaba drugih nefrotoksičnih zdravil. Čeprav se nevarnost zmanjša, če se 4-miligramski odmerek zoledronske kisline daje v času, ki ni krajši od 15 minut, lahko kljub temu nastopi poslabšanje ledvične funkcije. Poročali so o poslabšanju ledvične funkcije, napredovanju bolezni do ledvične odpovedi in dialize po začetnem odmerku ali po enkratnem odmerku 4 mg zoledronske kisline. Čeprav redkeje, se zvišanje vrednosti serumskega

kreatinina pojavlja tudi pri nekaterih bolnikih, ki kronično prejemajo zoledronsko kislino v priporočenih odmerkih za preprečevanje z okostjem povezanih dogodkov.

Bolnikom je treba pred vsakim odmerkom zoledronske kisline določiti vrednost serumskega kreatinina. Po uvedbi zdravljenja se pri bolnikih z zasevki v kosteh in blago do zmerno ledvično okvaro priporoča uporaba nižjih odmerkov zoledronske kisline. Bolnikom, pri katerih se med zdravljenjem pokažejo znaki poslabšanja ledvične funkcije, je treba zoledronsko kislino ukiniti. Zdravljenje z zoledronsko kislino se sme spet začeti šele, ko se vrednost serumskega kreatinina zniža na vrednost, ki od izhodiščne vrednosti ni višja od 10 %. Zdravljenje z zoledronsko kislino je treba ponovno začeti z enakim odmerkom kot ga je bolnik prejemal pred prekinitvijo zdravljenja.

Glede na možni vpliv zoledronske kisline na delovanje ledvic ob pomanjkanju kliničnih podatkov o varnosti pri bolnikih s hudo izhodiščno okvaro ledvic (v kliničnih študijah opredeljeno z vrednostmi serumskega kreatinina $\geq 400 \mu\text{mol/l}$ ali $\geq 4,5 \text{ mg/dl}$ za bolnike s tumorsko povzročeno hiperkalcemijo - TIH - oziroma z vrednostmi serumskega kreatinina $\geq 265 \mu\text{mol/l}$ ali $\geq 3,0 \text{ mg/dl}$ za bolnike z rakom in zasevki v kosteh) in glede na samo omejene farmakokinetične podatke pri bolnikih s hudo izhodiščno okvaro ledvic (očistek kreatinina $< 30 \text{ ml/min}$), se uporabe zoledronske kisline pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ne priporoča.

Insuficienca jeter

Ker so za bolnike s hudo insuficienco jeter na voljo le omejeni klinični podatki, za to skupino bolnikov specifičnih priporočil ni mogoče dati.

Osteonekroza

Osteonekroza čeljustnic

O osteonekrozi čeljustnic (ONJ) so občasno poročali pri bolnikih, ki so prejemali zoledronsko kislino v kliničnih preskušanjih. Izkušnje po začetku trženja zdravila in literatura kažejo na večjo pogostnost poročil o osteonekrozi čeljustnic glede na tip tumorja (napredovali rak dojk, diseminirani plazmocitom). Študija je pokazala, da je bila osteonekroza čeljustnic pogostejša pri bolnikih s plazmocitomom v primerjavi z bolniki z drugimi raki (glejte poglavje 5.1).

Pri bolnikih z nezaceljenimi odprtimi lezijami mehkih tkiv v ustih je treba začetek zdravljenja oziroma nov ciklus zdravljenja odložiti, razen v primeru nujnih stanj. Pri bolnikih s spremljajočimi dejavniki tveganja je pred začetkom zdravljenja z difosfonati priporočeno opraviti zobozdravniški pregled z ustreznimi preventivnimi zobozdravstvenimi ukrepi in oceniti razmerje med koristmi in tveganji pri vsakem posameznem bolniku.

Pri oceni tveganja za razvoj osteonekroze čeljustnic pri posamezniku je treba upoštevati naslednje dejavnike tveganja:

- potentnost difosfonatov (večje tveganje pri visoko potentnih učinkovinah), pot uporabe (večje tveganje pri parenteralni uporabi) in kumulativni odmerek difosfonata;
- sočasna prisotnost raka ali drugih bolezni (na primer anemije, koagulopatije, okužbe), kajenje;
- sočasno zdravljenje: kemoterapija, zaviralci angiogeneze (glejte poglavje 4.5), zdravljenje z obsevanjem vratu in glave, kortikosteroidi;
- zobozdravstvene bolezni v anamnezi, slaba ustna higiena, peridontalne bolezni, invazivni zobozdravstveni postopki (na primer ekstrakcija zoba) in slabo prileganje protez.

Vsem bolnikom je treba naročiti, naj v času zdravljenja z zdravilom Zoledronska kislina Mylan skrbijo za dobro ustno higieno in redno hodijo na preglede k zobozdravniku, v primeru simptomov v ustni votlini, kot so majavost zob, bolečine, otekline ali neceljenje ran ali vnetje, pa naj takoj obvestijo zdravnika.

Med zdravljenjem je potrebna previdnost pri izvajanju invazivnih zobozdravstvenih posegov, povsem pa se jim je treba izogibati v času blizu termina odmerjanja zoledronske kisline.

Pri bolnikih, pri katerih se med zdravljenjem z difosfonati razvije osteonekroza čeljustnic, utegne stomatološka operacija stanje poslabšati. Glede bolnikov, pri katerih so potrebni zobozdravstveni

postopki, ni na voljo nikakršnih podatkov, ki bi kazali na to, ali prekinitve difosfonatnega zdravljenja zmanjša tveganje za osteonekrozo čeljustnic.

Za bolnike, pri katerih se razvije osteonekroza čeljustnic, morata načrt zdravljenja v tesnem sodelovanju pripraviti lečeči zdravnik in zobozdravnik oziroma oralni kirurg, ki ima izkušnje z zdravljenjem osteonekroze čeljustnic. Razmisliti je treba o začasni prekinitvi zdravljenja z zoledronsko kislino, dokler se stanje ne razreši in dokler se ne zmanjša vpliv vpletenih dejavnikov tveganja, če je to mogoče doseči.

Osteonekroza na drugih anatomskih lokacijah

Pri zdravljenju z difosfonati so poročali o osteonekrozi zunanjega slušnega kanala, večinoma pri dolgoročnem zdravljenju. Med možne dejavnike tveganja za osteonekrozo zunanjega slušnega kanala spadajo uporaba steroidov in kemoterapija in/ali lokalni dejavniki tveganja, kot sta okužba in poškodba. Možnost osteonekroze zunanjega slušnega kanala je treba upoštevati pri bolnikih, ki prejemajo difosfonate in pri katerih se pojavljajo simptomi boleznih ušesa, vključno s kroničnimi vnetji ušesa.

Poročali so tudi o posameznih primerih osteonekroze na drugih lokacijah, vključno s kolkom in stegenico. O teh primerih so poročali predvsem pri odraslih bolnikih z rakom, ki so se zdravili z zoledronsko kislino.

Mišično-skeletne bolečine

Iz izkušenj v obdobju trženja pri bolnikih, ki so prejeli zoledronsko kislino, so poročali o hudih bolečinah v kosteh, sklepih in/ali mišicah. Te bolečine so bolnike občasno onesposobile, vendar so o takih primerih poročali le redko. Čas do pojava simptomov je bil različen: od enega dneva do nekaj mesecev po začetku zdravljenja. Pri večini bolnikov je prišlo do olajšanja po prekinitvi zdravljenja. Pri nekaterih od teh bolnikov so se simptomi ponovili ob ponovnem jemanju zoledronske kisline ali drugega difosfonata.

Atipični zlomi stegenice

Pri zdravljenju z difosfonati, še posebej pri dolgotrajnem zdravljenju osteoporoze, so poročali o atipičnih subtrohanternih zlomih stegenice in zlomih diafize stegenice. Ti prečni ali kratki poševni zlomi se lahko pojavljajo kjerkoli na stegenici, od mesta tik pod malim trohanterjem do tik nad suprakondilarno grčo. Zlomi so se pojavljali po minimalni poškodbi ali brez nje. Nekateri bolniki občutijo bolečino v stegnu ali dimljah, ki je pogosto povezana z značilnostmi stresnega zloma in se pojavi več tednov ali mesecev pred pojavom popolnega zloma stegenice. Zlomi so pogosto obojestranski; zato je treba pri bolnikih, ki so utrpeli zlom srednjega dela stegenice in se zdravijo z difosfonati, pregledati tudi kontralateralno stegenico. Poročali so tudi o slabem celjenju teh zlomov. Pri bolnikih, pri katerih obstaja sum na atipičen zlom stegenice, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z difosfonati do pregleda, na katerem bo ovrednoteno razmerje med koristmi in tveganji za posameznega bolnika.

Bolnikom je treba svetovati, naj v času zdravljenja z difosfonati sporočijo kakršnekoli bolečine v stegnu, kolku ali dimljah, vsakega bolnika z navedenimi simptomi pa je treba pregledati glede nepopolnega zloma stegenice.

Hipokalcemija

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Zoledronska kislina Mylan, so poročali o hipokalcemiji. Poročali so o razvoju aritmij in nevroloških neželenih učinkih (vključno s konvulzijami, hipestezijo in tetanijo), do katerih je prišlo zaradi hude hipokalcemije. Poročali so tudi o primerih hude hipokalcemije, zaradi katere je bilo treba bolnika hospitalizirati. Hipokalcemija je v nekaterih primerih lahko življenjsko ogrožujoča (glejte poglavje 4.8). Pri dajanju zdravila Zoledronska kislina Mylan skupaj z zdravili, za katera je znano, da povzročajo hipokalcemijo, je potrebna previdnost, saj lahko delujejo sinergistično in povzročijo hudo hipokalcemijo (glejte poglavje 4.5). Pred začetkom zdravljenja z zoledronsko kislino je treba izmeriti vrednost kalcija v serumu in odpraviti morebitno hipokalcemijo. Bolniki morajo prejemati zadostno količino kalcija in vitamina D.

Zdravilo Zoledronska kislina Mylan vsebuje natrij.

Ena viala zdravila vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) kar pomeni, da praktično "ne vsebuje natrija".

4.5. Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

V kliničnih študijah so zoledronsko kislino dajali sočasno z običajno uporabljanimi zdravili proti raku, diuretiki, antibiotiki in analgetiki, ne da bi prišlo do klinično očitnega medsebojnega delovanja.

Zoledronska kislina ne kaže znatne vezave na plazemske beljakovine in ne zavira humanih encimov P450 *in vitro* (glejte poglavje 5.2), niso pa izvedli formalnih kliničnih študij medsebojnega delovanja.

Kadar difosfonate dajemo sočasno z aminoglikozidi, kalcitoninom ali diuretiki Henlejeve zanke, je priporočljiva previdnost, ker utegnejo imeti navedene učinkovine aditiven učinek, kar bi imelo za posledico nižje koncentracije serumskega kalcija za dalj časa, kot je potrebno (glejte poglavje 4.4).

Ob sočasnem dajanju zoledronske kisline z drugimi potencialno nefrotoksičnimi zdravili, je potrebna previdnost. Pozornost je potrebna, saj med zdravljenjem obstaja možnost za razvoj hipomagneziemije.

Pri bolnikih z multiplim mielomom se utegne povečati tveganje za disfunkcijo ledvic, še posebno, ob kombiniranem zdravljenju zoledronske kisline in talidomida.

Pri uporabi zoledronske kisline skupaj z antiangiogenimi zdravili je potrebna previdnost, saj so pri bolnikih, ki so sočasno prejeli navedena zdravila, opažali povečano pogostnost osteonekroze čeljustnic.

4.6. Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi zoledronske kisline pri nosečnicah. Študije razmnoževanja na živalih z zoledronsko kislino so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Zdravila Zoledronska kislina Mylan ne smete uporabljati med nosečnostjo. Ženskam v rodni dobi je treba naročiti, naj pazijo, da ne bodo zanosile.

Dojenje

Ni znano, ali se zoledronska kislina izloča v materino mleko. Pri doječih ženskah je uporaba zdravila Zoledronska kislina Mylan kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

Možne neželene učinke zoledronske kisline na plodnost generacije staršev in prve generacije potomcev so ocenjevali na podganah. Prišlo je do poudarjenega farmakološkega delovanja, domnevno zaradi zaviranja mobilizacije kalcija iz kosti, ki je v obdobju okrog poroda povzročalo hipokalcemijo (kar je značilno za celotno skupino difosfonatov), distocijo in predčasno prekinitev študije. Na podlagi teh rezultatov ni mogoče določiti dejanskega vpliva zoledronske kisline na plodnost pri ljudeh.

4.7. Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Neželena učinka, kot sta na primer vrtoglavica in zaspanost, lahko vplivata na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji, zato je ob uporabi zdravila Zoledronska kislina Mylan potrebna previdnost.

4.8. Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila zdravila

Pogosto so poročali o reakciji akutne faze, do katere pride v prvih treh dneh po vnosu zoledronske kisline simptomi pa vključujejo bolečine v kosteh, zvišano telesno temperaturo, utrujenost, artralgijsko, mialgijsko, okorelost in artritis, ki povzroči otekline sklepov. Navedeni simptomi običajno izzvenijo v nekaj dneh (glejte opis izbranih neželenih učinkov).

Pri uporabi zoledronske kisline za odobrene indikacije so ugotovili naslednja pomembna tveganja: moteno delovanje ledvic, osteonekrozo čeljustnic, reakcijo akutne faze, hipokalcemijo, atrijsko fibrilacijo, anafilaksijo, intersticijsko bolezen pljuč. Pogostnosti vsakega od navedenih ugotovljenih tveganj so prikazane v preglednici 1.

Tabelarni pregled neželenih učinkov

Naslednji neželeni učinki, navedeni v preglednici 1, so zbrani iz kliničnih študij in iz poročanj v obdobju trženja, ki so sledili pretežno kroničnemu zdravljenju s 4-miligramsko zoledronsko kislino:

Preglednica 1

Neželeni učinki so razvrščeni glede na padajočo pogostnost, najprej najpogostejši, skladno z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

| | |
|----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema | |
| pogosti: | anemija |
| občasni: | trombocitopenija, levkopenija |
| redki: | pancitopenija |
| Bolezni imunskega sistema | |
| občasni: | preobčutljivostna reakcija |
| redki: | angionevrotični edem |
| Psihiatrične motnje | |
| občasni: | anksioznost, motnje spanja |
| redki: | zmedenost |
| Bolezni živčevja | |
| pogosti: | glavobol |
| občasni: | vtroglavica, parestezija, disgevizija, hipestezija, hiperestezija, tremor, somnolenca |
| zelo redki: | konvulzije, hipestezija in tetanija (zaradi hipokalciemije) |
| Očesne bolezni | |
| pogosti: | konjunktivitis |
| občasni: | zamegljen vid, skleritis in orbitalno vnetje |
| redki: | uveitis |
| zelo redki: | episkleritis |
| Srčne bolezni | |
| občasni: | hipertenzija, hipotenzija, atrijska fibrilacija, hipotenzija, ki povzroči sinkopo ali cirkulacijski kolaps |
| redki: | bradikardija, aritmija (zaradi hipokalciemije) |
| Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora | |
| občasni: | dispneja, kašelj, bronhokonstrikcija |
| redki : | intersticijska bolezen pljuč |
| Bolezni prebavil | |
| pogosti: | navzea, bruhanje, zmanjšan apetit |
| občasni: | driska, zaprtje, bolečine v trebuhu, dispepsija, stomatitis, suha usta |
| Bolezni kože in podkožja | |
| občasni: | srbenje, izpuščaj (vključno z eritematoznim in makularnim izpuščajem), povečano potenje |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva | |
| pogosti: | bolečine v kosteh, mialgija, artralgija, bolečine po celem telesu |
| občasni: | mišični spazmi, osteonekroza čeljustnic |
| zelo redki: | osteonekroza zunanjega slušnega kanala (neželeni učinek skupine disfosfonatov) in osteonekroza na drugih anatomskih lokacijah, vključno s stegenico in kolkom |

| | |
|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Bolezni sečil</i> | |
| pogosti: | ledvična okvara |
| občasni: | akutna odpoved ledvic, hematurija, proteinurija |
| redki: | pridobljen Fanconijev sindrom |
| <i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i> | |
| pogosti: | zvišana telesna temperatura, gripi podoben sindrom (z utrujenostjo, okorelostjo, splošnim slabim počutjem in zardevanjem) |
| občasni: | astenija, periferni edemi, reakcije na mestu injiciranja (vključno z bolečino, iritacijo, otekanjem, zatrdlino), bolečina v prsih, zvečanje telesne mase, anafilaktična reakcija/šok, urtikarija |
| redki: | artritis in otekline sklepov kot simptoma reakcije akutne faze |
| <i>Preiskave</i> | |
| zelo pogosti: | hipofosfatemija |
| pogosti: | zvišanje vrednosti kreatinina in sečnine v krvi, hipokalciemija |
| občasni: | hipomagneziemija, hipokaliemija |
| redki: | hiperkaliemija, hipernatriemija |

Opis izbranih neželenih učinkov

Okvara ledvične funkcije

Zoledronsko kislino povezujejo s poročili o poslabšanju delovanja ledvic. V združeni analizi podatkov o varnosti zdravila iz registracijskih preskušanj zoledronske kisline pri preprečevanju z okostjem povezanih dogodkov pri bolnikih z napredovalimi malignimi boleznimi, ki zajemajo kosti, so bile pogostnosti neželenih dogodkov, ki so vključevali okvaro ledvic in pri katerih je obstajal sum, da so povezani z zoledronsko kislino, (torej neželenih učinkov), naslednje: multipli mielom (3,2 %), rak prostate (3,1 %), rak dojke (4,3 %), tumor na pljučih in drugi čvrsti tumorji (3,2 %). Med dejavniki, ki lahko povečajo možnost poslabšanja delovanja ledvic, so dehidracija, predhodna ledvična okvara, večkratni ciklusi zdravljenja z zoledronsko kislino ali drugimi difosfonati, kot tudi sočasna uporaba nefrotoksičnih zdravil ali čas infundiranja, ki je krajši od priporočenega. Poslabšanje delovanja ledvic, napredovanje do ledvične odpovedi in dialize so opisovali pri bolnikih po začetnem oziroma enkratnem odmerku 4 mg zoledronske kisline (glejte poglavje 4.4).

Osteonekroza čeljustnic

O osteonekrozi čeljustnic so poročali predvsem pri bolnikih z rakom, zdravljenih z zdravili, ki zavirajo resorpcijo kosti, kot je zoledronska kislina (glejte poglavje 4.4). Izmed teh bolnikov so številni prejeli tudi kemoterapijo in kortikosteroide in imeli znake lokalne infekcije, vključno z osteomielitisom. Večina poročil se nanaša na bolnike z rakom po ekstrakciji zoba ali drugih zobozdravniških operativnih posegih.

Atrijska fibrilacija

V enem 3-letnem randomiziranem dvojno slepem kontroliranem preskušanju, v katerem so vrednotili učinkovitost in varnost zoledronske kisline pri zdravljenju pomenopavzalne osteoporoze (PMO), in sicer v odmerku 5 mg enkrat na leto v primerjavi s placebom, je bila skupna pojavnost atrijske fibrilacije pri bolnicah, ki so prejemale 5 mg zoledronske kisline, 2,5 % (pri 96 od 3.862 bolnic), pri bolnicah, ki so prejemale placebo, pa 1,9 % (pri 75 od 3.852 bolnic). Delež atrijske fibrilacije, ki so jo opredelili kot resen neželen dogodek, je bil pri bolnicah, ki so prejemale 5 mg zoledronske kisline, 1,3 % (pri 51 od 3.862 bolnic), pri bolnicah, ki so prejemale placebo, pa 0,6 % (pri 22 od 3.852 bolnic). Neravnovesja, ki so ga opažali v tem preskušanju, niso opažali v drugih preskušanjih z zoledronsko kislino, vključno s preskušnji z zoledronsko kislino v odmerku 4 mg vsake 3 - 4 tedne pri onkoloških bolnikih. Mehanizem, na katerem temelji zvišana pojavnost atrijske fibrilacije v tem edinem kliničnem preskušanju, ni znan.

Reakcija akutne faze

Ta neželeni učinek zdravila zajema sklop simptomov, ki vključujejo zvišano telesno temperaturo, mialgijo, glavobol, bolečine v okončinah, navzeo, bruhanje, diarejo, artralgijo in artritis, ki povzroči oteklino sklepov. Do navedenih simptomov pride v ≤ 3 dneh po infuziji zoledronske kisline. Omenjeno reakcijo opisujejo tudi z izrazoma "gripi podobni simptomi" in "simptomi po odmerjanju".

Atipičen zlom stegenice

Med izkušnjami v obdobju trženja so redko poročali o naslednjih neželenih učinkih: atipičnih subtrohanternih zlomih stegenice in zlomih diafize stegenice (za difosfonate značilen neželeni učinek).

Neželeni učinki zaradi hipokalcemije

Hipokalcemija predstavlja pomembno tveganje, ki ga opažajo pri uporabi zoledronske kisline za odobrene indikacije. Po pregledu podatkov kliničnih preskušanj in primerov, ki so jih opažali v obdobju trženja zdravila, je na voljo dovolj dokazov, ki povezujejo zdravljenje z zoledronsko kislino, opisane primere hipokalcemije in posledičen razvoj aritmije. Poleg tega obstajajo dokazi o povezanosti hipokalcemije in posledičnih nevroloških dogodkov, o katerih so poročali v teh primerih in so vključevali konvulzije, hipestezijo in tetanijo (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9. Preveliko odmerjanje

Klinične izkušnje z akutnim prevelikim odmerjanjem zoledronske kisline so omejene. Poročali so o dajanju odmerkov zoledronske kisline do 48 mg po pomoti. Bolnike, ki so dobili večje odmerke od priporočenih (glejte poglavje 4.2), je treba skrbno spremljati, saj so opažali slabše delovanje ledvic (vključno z ledvično odpovedjo) in nepravilnosti elektrolitov v serumu (vključno s kalcijem, fosforjem in magnezijem). V primeru hipokalcemije je treba dati infuzijo kalcijevega glukonata v skladu s klinično indikacijo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1. Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje bolezni kosti, difosfonati, oznaka ATC: M05BA08.

Zoledronska kislina pripada skupini difosfonatov in deluje primarno na kost. Je zaviralec osteoklastne resorpcije kosti.

Selectivno delovanje difosfonatov na kost temelji na njihovi veliki afiniteti do mineralizirane kosti, vendar je natančen molekularni mehanizem, ki privede do inhibicije osteoklastne aktivnosti, še nejasen. V dolgoročnih raziskavah na živalih zoledronska kislina zavira resorpcijo kosti, ne da bi neugodno vplivala na oblikovanje, mineralizacijo ali mehanske lastnosti kosti.

Poleg tega, da je zoledronska kislina močan inhibitor resorpcije kosti, ima tudi več protitumorskih lastnosti, ki bi lahko prispevale k njeni celotni učinkovitosti v zdravljenju metastatične bolezni kosti. V predkliničnih raziskavah so dokazali sledeče lastnosti:

- *In vivo*: Inhibicijo osteoklastne resorpcije kosti, ki spremeni mikrookolje kostnega mozga, tako da je le-to manj ugodno za rast tumorskih celic, protiangiogeno aktivnost in protibolečinsko aktivnost.

- *In vitro*: Inhibicijo proliferacije osteoblastov, neposredno citostatično in pro-apoptično aktivnost pri tumorskih celicah, sinergističen citostatični učinek z drugimi zdravili proti raku, anti-adhezijsko in anti-invazijsko aktivnost.

Rezultati kliničnih preskušanj v preprečevanju z okostjem povezanih dogodkov pri bolnikih z napredujočimi malignimi boleznimi, ki zajemajo kosti

V prvi randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji, so primerjali zoledronsko kislino 4 mg s placebom glede preprečevanja z okostjem povezanih dogodkov (SREs - skeletal related events) pri bolnikih z rakom prostate. Zoledronska kislina 4 mg je značilno (signifikantno) zmanjšala delež bolnikov, ki so doživeli vsaj po en z okostjem povezan dogodek (SRE), odložila mediano časa nastopa prvega z okostjem povezanega dogodka (SRE) za > 5 mesecev in zmanjšala letno incidenco dogodkov na bolnika - stopnjo obolevnosti skeleta. Analiza večkratnih dogodkov je pokazala za 36 % zmanjšano tveganje za razvoj z okostjem povezanih dogodkov (SREs) v skupini, ki je prejela zoledronsko kislino 4 mg, v primerjavi s placebom. Bolniki, ki so dobivali zoledronsko kislino 4 mg, so poročali o manjšem porastu bolečin kot tisti, ki so dobivali placebo, ta razlika pa je dosegla statistično značilnost v 3., 9., 21. in 24. mesecu. Manj bolnikov, ki so prejeli zoledronsko kislino 4 mg, je imelo patološke zlome. Učinki zdravljenja so bili manj izraziti pri bolnikih z blastnimi lezijami. Rezultate učinkovitosti kaže preglednica 2.

V drugi študiji, v katero so bili vključeni bolniki s čvrstimi tumorji, razen raka dojke in prostate, je zoledronska kislina 4 mg pomembno zmanjšala delež bolnikov, ki so doživeli z okostjem povezani dogodek (SRE), podaljšala mediano časa do prvega z okostjem povezanega dogodka (SRE) za > 2 meseca in zmanjšala stopnjo obolevnosti skeleta. Analiza večkratnih dogodkov je pokazala za 30,7 % zmanjšano tveganje za razvoj z okostjem povezanih dogodkov (SREs) v skupini, ki je prejela zoledronsko kislino 4 mg, v primerjavi s placebom. Rezultate učinkovitosti kaže preglednica 3.

Preglednica 2 Rezultati učinkovitosti (bolniki z rakom prostate, ki so prejeli hormonsko zdravljenje)

| | <u>Kateri koli SRE (+TIH)</u> | | <u>zlomi*</u> | | <u>zdravljenje kosti z obsevanjem</u> | |
|--------------------------------------------------------|-------------------------------|---------|--------------------------|---------|---------------------------------------|---------|
| | zoledronska kislina 4 mg | placebo | zoledronska kislina 4 mg | placebo | zoledronska kislina 4 mg | placebo |
| N | 214 | 208 | 214 | 208 | 214 | 208 |
| delež bolnikov s SREs (%) | 38 | 49 | 17 | 25 | 26 | 33 |
| vrednost p | 0,028 | | 0,052 | | 0,119 | |
| mediana časa do SRE (dnevi) | 488 | 321 | NR | NR | NR | 640 |
| vrednost p | 0,009 | | 0,020 | | 0,055 | |
| stopnja obolevnosti skeleta | 0,77 | 1,47 | 0,20 | 0,45 | 0,42 | 0,89 |
| vrednost p | 0,005 | | 0,023 | | 0,060 | |
| zmanjšanje tveganja za pojav večkratnih dogodkov** (%) | 36 | - | NA | NA | NA | NA |
| vrednost p | 0,002 | | NA | | NA | |

* zajema vertebralne in nevertebralne zlome;

** velja za vse skeletne dogodke, tako za njihovo celotno število kot za trajanje vsakega dogodka med preskušanjem;

NR ni bil dosežen;

NA ne velja za ta primer.

Preglednica 3: Rezultati učinkovitosti (čvrsti tumorji, razen raka dojke in prostate)

| | <u>Kateri koli SRE (+TIH)</u> | | <u>zlomi*</u> | | <u>zdravljenje kosti z obsevanjem</u> | |
|---------------------------------------------------------|-------------------------------|---------|--------------------------|---------|---------------------------------------|---------|
| | zoledronska kislina 4 mg | placebo | zoledronska kislina 4 mg | placebo | zoledronska kislina 4 mg | placebo |
| N | 257 | 250 | 257 | 250 | 257 | 250 |
| delež bolnikov s SREs (%) | 39 | 48 | 16 | 22 | 29 | 34 |
| vrednost p | 0,039 | | 0,064 | | 0,173 | |
| mediana časa do SRE (dnevi) | 236 | 155 | NR | NR | 424 | 307 |
| vrednost p | 0,009 | | 0,020 | | 0,079 | |
| stopnja obolevnosti skeleta | 1,74 | 2,71 | 0,39 | 0,63 | 1,24 | 1,89 |
| vrednost p | 0,012 | | 0,066 | | 0,099 | |
| zmanjšanje tveganja za pojav večkratnih dogodkov ** (%) | 30,7 | - | NA | NA | NA | NA |
| vrednost p | 0,003 | | NA | | NA | |

* zajema vertebralne in nevertebralne zlome;

** velja za vse skeletne dogodke, tako za njihovo celotno število kot za trajanje vsakega dogodka med preskušanjem;

NR ni bil dosežen;

NA ne velja za ta primer.

V tretjem, randomiziranem, dvojno slepem preskušanju faze III so pri bolnicah/bolnikih z multiplim mielomom ali rakom dojke z vsaj po eno lezijo v kosteh primerjali zoledronsko kislino 4 mg in 90 mg pamidronata vsake 3 do 4 tedne. Rezultati so dokazali, da je zoledronska kislina 4 mg pokazala učinkovitost za preprečevanje z okostjem povezanih dogodkov (SREs), ki je bila primerljiva z učinkovitostjo 90 mg pamidronata. Analiza večkratnih dogodkov je pokazala pomembno zmanjšanje tveganja za 16 % pri bolnikih, zdravljenih z zoledronsko kislino 4 mg, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli pamidronat. Rezultate učinkovitosti kaže preglednica 4.

Preglednica 4: Rezultati učinkovitosti (bolnice/bolniki z rakom dojke in multiplim mielomom)

| | <u>katerikoli SRE (+TIH)</u> | | <u>zlomi*</u> | | <u>zdravljenje kosti z obsevanjem</u> | |
|--------------------------------------------------------|------------------------------|-----------|--------------------------|-----------|---------------------------------------|-----------|
| | zoledronska kislina 4 mg | Pam 90 mg | zoledronska kislina 4 mg | Pam 90 mg | zoledronska kislina 4 mg | Pam 90 mg |
| N | 561 | 555 | 561 | 555 | 561 | 555 |
| delež bolnic/bolnikov s SREs (%) | 48 | 52 | 37 | 39 | 19 | 24 |
| vrednost p | 0,198 | | 0,653 | | 0,037 | |
| mediana časa do SRE (dnevi) | 376 | 356 | NR | 714 | NR | NR |
| vrednost p | 0,151 | | 0,672 | | 0,026 | |
| stopnja obolevnosti skeleta | 1,04 | 1,39 | 0,53 | 0,60 | 0,47 | 0,71 |
| vrednost p | 0,084 | | 0,614 | | 0,015 | |
| zmanjšanje tveganja za pojav večkratnih dogodkov** (%) | 16 | - | NA | NA | NA | NA |
| vrednost p | 0,030 | | NA | | NA | |

* zajema vertebralne in nevertebralne zlome;

** velja za vse skeletne dogodke, tako za njihovo celotno število kot za trajanje vsakega dogodka med preskušanjem;

NR ni bil dosežen;

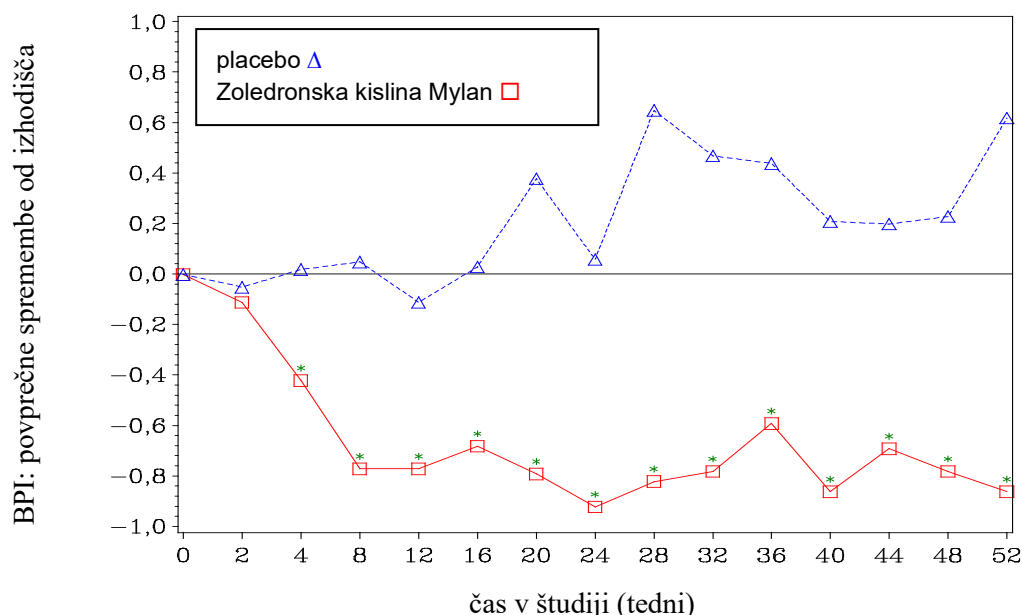
NA ne velja za ta primer.

Zoledronska kislina 4 mg so proučevali tudi v dvojno slepem, randomiziranem, s placebom nadzorovanem preskušanju pri 228 bolnicah z dokazanimi kostnimi zasevki raka dojke, da bi ocenili učinek 4 mg zoledronske kisline na razmerje pogostnosti z okostjem povezanih dogodkov (SRE), izračunano iz celotnega števila SRE dogodkov (brez hiperkalcemije; prilagojenega na predhodne zlome), deljenega s celotnim obdobjem tveganja. Bolnice so v obdobju enega leta prejemale bodisi 4 mg zoledronske kisline bodisi placebo vsake štiri tedne. V obe skupini, zdravljeni bodisi z zoledronska kislino bodisi s placebom, so bile bolnice razporejene enakomerno.

Pogostnost SRE (dogodki/osebe-leta) je bila 0,628 z zoledronska kislino in 1,096 s placebom. Delež bolnic z vsaj enim SRE (razen hiperkalcemije) je bil v skupini, zdravljeni z zoledronska kislino 29,8 % v primerjavi s skupino s placebom, kjer je bil 49,6 % (p = 0,003). V skupini, zdravljeni z zoledronska kislino, mediana časa do pojava prvega SRE ob koncu študije še ni bila dosežena, bila je signifikantno podaljšana v primerjavi s placebom (p = 0,007). Pri analizi večkratnih dogodkov se je pokazalo, da je zoledronska kislina zmanjšala tveganje za SRE za 41 % (razmerje tveganj = 0,59, p = 0,019) v primerjavi s placebom.

V skupini, zdravljeni z zoledronska kislino, so opažali statistično značilno izboljšanje na bolečinskih lestvicah (uporabili so Brief Pain Inventory, BPI) po 4 tednih in ob vseh nadaljnjih terminih primerjave s placebom v študiji (slika 1). Z zoledronska kislino so bile vrednosti na bolečinski lestvici ves čas pod izhodiščno vrednostjo, zmanjšanje bolečine je spremljal trend zmanjševanja na lestvici analgezije.

Slika 1. Povprečne spremembe od izhodišča na BPI lestvici, označene so statistično značilne vrednosti p (*p< 0,05) za primerjavo med obema vrstama zdravljenja (4 mg zoledronska kislina v primerjavi s placebom)



Študija CZOL446EUS122/SWOG

Primarni cilj te opazovalne študije je bil ocena kumulativne incidence osteonekroze čeljustnic po 3 letih pri bolnikih z rakom in kostnimi zasevki, ki prejemajo zoledronska kislina. Zdravljenje z zaviranjem osteoklastov, druga protitumorska zdravljenja in zobozdravstvena oskrba so potekali, kot je bilo klinično indicirano, z namenom čim boljše ponazoriti študijsko oskrbo in oskrbo v skupnosti. Začetni osnovni zobozdravstveni pregled je bil priporočen, ni pa bil obvezen.

Med 3491 za oceno primernimi bolniki, je bila v 87 primerih potrjena diagnoza osteonekroze čeljustnic. Celokupna ocenjena kumulativna incidenca potrjenih primerov osteonekroze čeljustnic po 3 letih je bila 2,8 % (95 % IZ: 2,3-3,5 %). Po 1 letu je bil delež 0,8 %, po 2 letih pa 2,0 %. Delež potrjene osteonekroze čeljustnic po 3 letih je bil najvišji pri bolnikih s plazmocitomom (4,3 %) in najnižji pri bolnikih z rakom dojke (2,4 %). Primeri potrjene osteonekroze čeljustnic so bili statistično značilno pogostejši pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom (p=0,03) v primerjavi s skupino bolnikov z ostalimi raki.

Rezultati kliničnih preskušanj v zdravljenju tumorsko povzročene hiperkalcemije (TIH)

Klinične študije hiperkalcemije, povzročene s tumorjem (TIH), so pokazale, da je za učinek zoledronske kisline značilno znižanje serumskega kalcija in zmanjšanje izločanja kalcija z urinom. V študijah faze I za ugotavljanje odmerka pri bolnikih z blago do zmerno hiperkalcemijo, povzročeno s tumorjem (TIH), so bili testirani učinkoviti odmerki v razponu približno 1,2 - 2,5 mg.

Za oceno učinkov 4 mg zoledronske kisline v primerjavi s 90 mg pamidronatom so vnaprej načrtovani analizi združili rezultate dveh ključnih multicentričnih študij pri bolnikih s tumorsko povzročeno hiperkalcemijo (TIH). Korigirani serumski kalcij se je hitreje normaliziral 4. dne (8 mg zoledronske kisline) in 7. dne (4 mg in 8 mg zoledronske kisline). Ugotovili so naslednje stopnje odzivnosti:

Preglednica 5: Delež bolnikov s popolnim odzivom po dnevih v združenih raziskavah tumorsko povzročene hiperkalcemije (TIH)

| | 4. dan | 7. dan | 10. dan |
|---------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| 4 mg zoledronska kislina (N=86) | 45,3 % (p=0,104) | 82,6 % (p=0,005)* | 88,4 % (p=0,002)* |
| 8 mg zoledronska kislina (N=90) | 55,6 % (p=0,021)* | 83,3 % (p=0,010)* | 86,7 % (p=0,015)* |
| 90 mg pamidronat (N=99) | 33,3 % | 63,6 % | 69,7 % |

*vrednosti p v primerjavi s pamidronatom.

Mediana časa do normalne vrednosti kalcija je bila 4 dni. Mediana časa do ponovnega pojava bolezni (ponovno zvišanje za albumin korigiranega serumskega kalcija $\geq 2,9$ mmol/l) je bila pri bolnikih, zdravljenih z zoledronske kislino, 30 do 40 dni, pri tistih, ki so bili zdravljeni s pamidronatom 90 mg, pa 17 dni (vrednosti p: 0,001 za 4 mg in 0,007 za 8 mg zoledronske kisline). Med obema odmerkoma zoledronske kisline ni bilo statistično značilnih razlik.

V kliničnih preskušanjih je bilo 69 bolnikov, pri katerih se je bolezen ponovno pojavila ali so bili odporni proti začetnemu zdravljenju (4 mg, 8 mg zoledronska kislina ali 90 mg pamidronat), ponovno zdravljenih z 8 mg zoledronske kisline. Stopnja odzivnosti pri teh bolnikih je bila okrog 52 %. Ker so bili ti bolniki ponovno zdravljeni samo z odmerkom 8 mg, ni na voljo podatkov, ki bi omogočali primerjavo z odmerkom 4 mg zoledronske kisline.

V kliničnih preskušanjih pri bolnikih s tumorsko povzročeno hiperkalcemijo (TIH) je bil celotni varnostni profil v vseh treh zdravljenih skupinah (4 mg, 8 mg zoledronska kislina in 90 mg pamidronat) podoben glede na vrste in izraženost.

Pediatrična populacija

Rezultati kliničnih preskušanj zdravljenja hude oblike osteogenesis imperfecta pri pediatričnih bolnikih, starih od 1 do 17 let

Delovanje intravenske zoledronske kisline pri zdravljenju pediatričnih bolnikov (starih od 1 leta do 17 let) s hudo obliko osteogenesis imperfecta (tipov I, III in IV) so primerjali z intravenskim pamidronatom v eni mednarodni, multicentrični, randomizirani, odprti študiji s 74 oziroma 76 bolniki v vsaki od zdravljenih skupin. Obdobje zdravljenja v študiji je trajalo 12 mesecev, pred tem so imeli bolniki 4- do 9-tedensko obdobje presejanja (screening), v katerem so bolniki vsaj 2 tedna jemali vitamin D in nadomestke z elementarnim kalcijem. V kliničnem programu so bolniki v starosti od 1 leta do < 3 leta prejeli 0,025 mg/kg zoledronske kisline (do največ 0,35 mg v enkratnem odmerku) vsake 3 mesece, bolniki v starosti od 3 do 17 let pa so prejeli 0,05 mg/kg zoledronske kisline (do največ 0,83 mg v enkratnem odmerku) vsake 3 mesece. Pri otrocih, ki so zaključili enoletno zdravljenje z bodisi zoledronske kislino ali s pamidronatom v osnovni študiji, so izvedli še podaljšanje študije, da bi dolgoročno preverili splošno varnost in varnost za ledvice pri odmerjanju zoledronske kisline enkrat ali dvakrat na leto v 12-mesečnem obdobju podaljšanja.

Primarni cilj opazovanja v študiji je bila odstotna sprememba mineralne gostote kosti ledvenega dela hrbtenice po 12 mesecih zdravljenja. Ocenjeni učinki zdravljenja na mineralno gostoto kosti so bili podobni pri obeh učinkovinah, vendar zasnova preskušanja ni bila dovolj robustna, da bi lahko potrdili ne-inferiorno učinkovitost zoledronske kisline. V študiji namreč niso mogli jasno potrditi učinkovitosti na pogostnost zlomov ali na bolečino. O zlomih dolgih kosti spodnjih okončin so pri bolnikih s hudo obliko osteogenesis imperfecta, ki so prejeli zoledronske kislino, poročali v približno 24 % (zlom stegenice) in v 14 % (zlom golenice) v primerjavi z enakovrednimi bolniki, ki so prejeli pamidronat, pri katerih so o zlomu stegenice poročali v 12 %, o zlomu golenice pa v 5 %. Do teh neželenih dogodkov je pri bolnikih prihajalo neodvisno od vrste bolezni oziroma od vzročne povezanosti z zdravilom. Pogostnost vseh zlomov skupaj je bila pri bolnikih, ki so prejeli zoledronske kislino, primerljiva s pogostnostjo vseh zlomov pri bolnikih, ki so prejeli pamidronat: 43 % (32/74) v primerjavi z 41 % (31/76). Tveganje za zlom je težko pojasniti, saj na to vpliva dejstvo, da so zlomi pri bolnikih s hudo obliko osteogenesis imperfecta pogosti že zaradi osnovne bolezni.

Vrste neželenih dogodkov, ki so jih opažali v tej populaciji, so bile večinoma podobne tistim, ki so jih prej opažali pri odraslih z napredovalimi malignimi boleznimi, ki zajamejo kosti (glejte poglavje 4.8). V preglednici 6 so prikazani po padajoči pogostnosti razvrščeni neželeni učinki. Kategorije pogostnosti so opredeljene z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 6: Neželeni učinki, ki so jih opažali pri pediatričnih bolnikih s hudo obliko osteogenesis imperfecta¹

| | | |
|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| <i>Bolezni živčevja</i> | pogosti: | glavobol |
| <i>Srčne bolezni</i> | pogosti: | tahikardija |
| <i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i> | pogosti: | nazofaringitis |
| <i>Bolezni prebavil</i> | zelo pogosti: pogosti: | bruhanje, navzea bolečine v trebuhu |
| <i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i> | pogosti: | bolečine v okončinah, bolečine v sklepih, mišično-skeletne bolečine |
| <i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i> | zelo pogosti: pogosti: | zvišana telesna temperatura, utrujenost reakcija akutne faze, bolečina |
| <i>Preiskave</i> | zelo pogosti: pogosti: | hipokalcemija hipofosfatemija |

¹ Neželene učinke s pogostnostjo $< 5\%$ so ocenili z medicinskega vidika in pokazalo se je, da se ujemajo z že ugotovljenim varnostnim profilom zoledronske kisline (glejte poglavje 4.8).

Kaže, da je pri pediatričnih bolnikih s hudo obliko osteogenesis imperfecta uporaba zoledronske kisline povezana z večjim tveganjem za reakcijo akutne faze, hipokalcemijo in nepojasnjeno tahikardijo kot uporaba pamidronata, vendar se je z nadaljnimi infuzijami ta razlika zmanjševala.

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z referenčnim zdravilom, ki vsebuje zoledronsko kislino, za vse podskupine pediatrične populacije glede zdravljenja tumorsko povzročene hiperkalcemije in preprečevanja z okostjem povezanih dogodkov pri bolnikih z napredovalimi malignimi boleznimi, ki zajamejo kosti (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2. Farmakokinetične lastnosti

Pri posameznih in večkratnih 5-minutnih in 15-minutnih infuzijah 2, 4, 8 in 16 mg zoledronske kisline pri 64 bolnikih z zasevki v kosteh so dobili spodnje farmakokinetične podatke, za katere so ugotovili, da so neodvisni od odmerka.

Po začetku infuzije zoledronske kisline so se plazemske koncentracije zoledronske kisline hitro zvišale, dosegle ob koncu obdobja infuzije vrh, ki mu je sledilo hitro znižanje na $< 10\%$ najvišje koncentracije po 4 urah in na $< 1\%$ najvišje koncentracije po 24 urah, čemur je sledilo dolgotrajno obdobje zelo nizkih koncentracij, ki pred drugo infuzijo zoledronske kisline na 28. dan niso presegle 0,1 % maksimalne koncentracije.

Intravensko aplicirana zoledronska kislina se odstranjuje iz telesa s trifaznim procesom: hitro dvofazno izginotje iz sistemskega krvnega obtoka z razpolovnima časoma $t_{1/2\alpha}$ 0,24 ure in $t_{1/2\beta}$ 1,87 ure, ki mu sledi dolga eliminacijska faza s terminalnim eliminacijskim razpolovnim časom $t_{1/2\gamma}$

146 ur. Po več odmerkih, danih vsakih 28 dni, se zoledronska kislina ni kopičila v plazmi. Zoledronska kislina se ne presnavlja in se izloča nespremenjena skozi ledvice. V prvih 24 urah se izloči v urin 39 ± 16 % danega odmerka, preostanek pa se predvsem veže v kostno tkivo. Iz kostnega tkiva se zelo počasi sprošča nazaj v sistemski krvni obtok in se odstranjuje iz telesa skozi ledvice. Skupni telesni očistek je $5,04 \pm 2,5$ l/h, je neodvisen od odmerka in nanj ne vplivajo spol, starost, rasa in telesna masa. Podaljšanje časa infundiranja s 5 na 15 minut je povzročilo 30-odstotno znižanje koncentracije zoledronske kisline ob koncu infuzije, ni pa vplivalo na površino pod krivuljo plazemske koncentracije proti času.

Variabilnost farmakokinetičnih parametrov zoledronske kisline med posameznimi bolniki je bila velika, podobno kot pri drugih difosfonatih.

O zoledronski kislini pri bolnikih s hiperkalcemijo ali pri bolnikih z insuficienco jeter ni farmakokinetičnih podatkov. Zoledronska kislina *in vitro* ne zavira humanih encimov s P450, ne kaže biotransformacije, v raziskavah na živalih pa so iz blata prestregli < 3 % danega odmerka, kar kaže, da funkcija jeter nima pomembne vloge v farmakokinetiki zoledronske kisline.

Ledvični očistek zoledronske kisline je bil postavljen v soodnosnost z očistkom kreatinina, ledvični očistek je predstavljal 75 ± 33 % očistka kreatinina, ki je pri 64 proučevanih bolnikih z rakom kazal povprečje 84 ± 29 ml/min (razpon od 22 do 143 ml/min). Analize na populaciji so pokazale, da bi bil pri bolniku z očistkom kreatinina 20 ml/min (težka ledvična okvara) ali 50 ml/min (zmerna okvara) ustrezni napovedani očistek zoledronske kisline 37 % oziroma 72 % tistega pri bolniku, ki bi imel očistek kreatinina 84 ml/min. Pri bolnikih s težko ledvično insuficienco (očistek kreatinina < 30 ml/min) so na voljo le omejeni farmakokinetični podatki.

V študiji *in vitro* je imela zoledronska kislina nizko afiniteto za celične sestavine humane krvi, pri čemer je znašala povprečna vrednost razmerja med koncentracijo v krvi in koncentracijo v plazmi 0,59 v razponu koncentracij od 30 ng/ml do 5.000 ng/ml. Vezava na beljakovine v plazmi je majhna, tako da nevezana frakcija predstavlja od 60 % pri koncentraciji zoledronske kisline 2 ng/ml do 77 % pri koncentraciji 2.000 ng/ml.

Posebne skupine bolnikov

Pediatrični bolniki

Majhno število podatkov o farmakokinetiki pri bolnikih s hudo obliko osteogenesis imperfecta kaže, da so farmakokinetične lastnosti zoledronske kisline pri otrocih v starosti od 3 do 17 let podobne tistim pri odraslih pri enakovredni ravni odmerjanja v mg/kg. Kaže, da starost, telesna masa, spol in očistek kreatinina ne vplivajo na sistemsko izpostavljenost zoledronski kislini.

5.3. Predklinični podatki o varnosti

Akutna toksičnost

Največji neletalni posamezni intravenski odmerek je bil 10 mg/kg telesne mase pri miših in 0,6 mg/kg pri podganah.

Subkronična in kronična toksičnost

Zoledronska kislina, dano subkutano, so dobro prenašale podgane, intravensko dano pa psi, v odmerkih do 0,02 mg/kg na dan 4 tedne dolgo. Podgane so dobro prenašale tudi do 52-tedensko subkutano dajanje po 0,001 mg/kg/dan, psi pa enako dolgo intravensko dajanje po 0,005 mg/kg enkrat na 2 - 3 dni.

Najpogostejša ugotovitev v študijah večkratnih odmerkov je bilo zvečanje primarne spongiozne kostne substance v metafazah dolgih kosti pri rastočih živalih pri skoraj vseh odmerkih; ta ugotovitev odseva farmakološki antiresorpcijski učinek zdravila.

Varno območje, glede na učinke na ledvici, je bilo v dolgoročnih študijah večkratnih parenteralnih odmerkov na živalih ozko, vendar kumulativne koncentracije brez neželenih učinkov (NOAEL) pri enkratnih odmerkih (1,6 mg/kg) in pri do en mesec trajajočih študijah večkratnih odmerkov

(0,06-0,6 mg/kg/dan) niso kazale na učinke na ledvici v odmerkih, ki so bili enakovredni največjemu nameravanemu človeškemu terapevtskemu odmerku ali ki so le-tega presegali. Dolgoročnejše večkratno dajanje v odmerkih okrog največjega nameravanega humanega terapevtskega odmerka zoledronske kisline je povzročilo toksične učinke v drugih organih z gastrointestinalnim traktom, jetri, vranico in pljuči vred, in na mestih intravenskega injiciranja.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

Zoledronska kislina je bila teratogena pri podganah pri subkutanih odmerkih $\geq 0,2$ mg/kg. Čeprav pri kuncu niso opazili teratogenosti ali fetotoksičnosti, je bila ugotovljena toksičnost za mater. Pri najmanjšem odmerku, preskušenem pri podganah (0,01 mg/kg telesne mase), so opazili distocijo.

Mutagenost in kancerogeni potencial

V opravljenih testih mutagenosti zoledronska kislina ni bila mutagena, testiranje kancerogenosti pa ni dalo nikakršnih dokazov o kancerogenem potencialu.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1. Seznam pomožnih snovi

natrijev citrat
natrijev hidroksid
klorovodikova kislina
voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnosti

Da se izognete možnim nezdružljivostim, redčite koncentrat zdravila Zoledronska kislina Mylan s sterilno raztopino 9 mg/ml (0,9 %) natrijevega klorida za injiciranje ali 5-odstotno m/V raztopino glukoze.

Tega zdravila ne smete mešati z infuzijskimi raztopinami, ki vsebujejo kalcij ali druge dvovalentne katione, na primer z raztopino Ringerjevega laktata, in jo je treba dajati kot samostojno intravensko raztopino z ločenim infuzijskim sistemom.

Študije s poliolefinskimi vrečkami (vnaprej napolnjenimi z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje ali 5-odstotno m/V raztopino glukoze niso pokazale inkompatibilnosti z zdravilom Zoledronska kislina Mylan.

6.3. Rok uporabnosti

2 leti.

Po redčenju: Med uporabo je bila dokazana kemična in fizikalna stabilnost 48 ur, pri temperaturi od 2°C – 8°C in pri temperaturi 25°C po redčenju v 100 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje ali 5 % m/V raztopini glukoze (minimalna koncentracija: 3 mg/100 ml; maksimalna koncentracija: 4 mg/100 ml).

Z mikrobiološkega stališča je razredčeno raztopino za infundiranje najbolje uporabiti takoj. Če zdravstveni delavec raztopine ne uporabi takoj, je sam odgovoren za trajanje in pogoje shranjevanja pred uporabo, kar ponavadi ne traja dalj kot 24 ur pri temperaturi 2°C – 8°C, razen, če je bilo redčenje izvedeno v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih. Ohlajeno raztopino je treba pred uporabo pustiti, da se ogreje na sobno temperaturo.

6.4. Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Za pogoje shranjevanja rekonstituirane raztopine za infundiranje glejte poglavje 6.3.

6.5. Vrsta ovojnine in vsebina

15-mililitrska brezbarvna steklena viala, tipa I, z brombutilnim gumijastim zamaškom in aluminijasto zaporko s plastičnim zaščitnim pokrovčkom.

Vsaka viala vsebuje 5 ml koncentrata.

Pakiranje vsebuje 1, 4 ali 10 vial ali skupno pakiranje s 4 vialami (od katerih vsako vsebuje škatlo s po 1 vialo).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6. Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Pred uporabo je treba 5 ml koncentrata iz ene viala oziroma ustrezeni volumen odvzetega koncentrata dodatno razredčiti s 100 ml infuzijske raztopine v kateri ni kalcija (9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje ali s 5-odstotno m/V raztopino glukoze).

Nadaljnje informacije o ravnanju z zdravilom Zoledronska kislina Mylan, vključno z navodili za pripravo nižjih odmerkov, so navedene v poglavju 4.2.

Pri pripravljanju infuzije je treba uporabljati aseptične tehnike. Samo za enkratno uporabo.

Za uporabo je primerna samo bistra raztopina brez delcev in nespremenjene barve.

Zdravstvenim delavcem svetujemo, da neporabljenega zdravila Zoledronska kislina Mylan ne izlijejo v gospodinjske odplake.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/12/786/001-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 23.08.2012

Datum zadnjega podaljšanja: 24.05.2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sprostitev serije

HIKMA FARMACÊUTICA (PORTUGAL) S.A.
Estradra do Rio da M3, n38
8-A e 8-B, Ferven7a
Terrugem SNT, 2705-906
Portugalska

VIATRIS SANTE
1 Rue de Turin,
69007 Lyon
FRANCIJA

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

Natisnjeno Navodilo za uporabo mora vsebovati ime in naslov imetnika dovoljenja za izdelavo zdravila, odgovornega za sproščanje serij tega zdravila.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Zdravilo, namenjeno izključno za uporabo na točno določenih specializiranih področjih (glejte Priloga I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2. dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljeni RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo zagotovil uvedbo opozorilne kartice za bolnika z opozorili glede osteonekroze čeljustnic.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA Z 1 VIALO****ŠKATLA S 4 VIALAMI****ŠKATLA Z 10 VIALAMI****1. IME ZDRAVILA**

Zoledronska kislina Mylan 4 mg/5 ml koncentrat za raztopino za infundiranje
zoledronska kislina

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 4 mg zoledronske kisline (v obliki monohidrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi natrijev citrat, natrijev hidroksid, klorovodikovo kislino in vodo za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje

Ena viala s 5 ml
Štiri viala s 5 ml
Deset vial s 5 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Samo za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
Po redčenju intravenska uporaba.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

| | |
|-----------------|---------------------|
| EU/1/12/786/001 | Škatla z 1 vialo |
| EU/1/12/786/002 | Škatla s 4 vialami |
| EU/1/12/786/003 | Škatla z 10 vialami |

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI (BREZ PODATKOV ZA "BLUE BOX")

ŠKATLA ZA 1 VIALO KOT DEL SKUPNEGA PAKIRANJA S 4 VIALAMI

1. IME ZDRAVILA

Zoledronska kislina Mylan 4 mg/5 ml koncentrat za raztopino za infundiranje
zoledronska kislina

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 4 mg zoledronske kisline (v obliki monohidrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi natrijev citrat, natrijev hidroksid, klorovodikovo kislino in vodo za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje

Ena viala s 5 ml. Sestavni del skupnega pakiranja. Ni za posamezno prodajo.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Samo za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
Po redčenju intravenska uporaba.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/12/786/004 Skupno pakiranje: 4 viale (od katerih vsako vsebuje po 1 vialo)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI (VKLJUČENI PODATKI ZA "BLUE BOX")

ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA S 4 VIALAMI (4 x po 1 VIALO) , ZAVITIMI V PROZORNO FOLIJO

1. IME ZDRAVILA

Zoledronska kislina Mylan 4 mg/5 ml koncentrat za raztopino za infundiranje
zoledronska kislina

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 4 mg zoledronske kisline (v obliki monohidrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi natrijev citrat, natrijev hidroksid, klorovodikovo kislino in vodo za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje

Skupno pakiranje: 4 (4 pakiranja po 1 vialo) vial s 5 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Samo za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
Po redčenju intravenska uporaba.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/12/786/004 Skupno pakiranje: 4 viale (od katerih vsako vsebuje po 1 vialo)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA VIALE

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Zoledronska kislina Mylan 4 mg/5 ml koncentrat za raztopino za infundiranje
zoledronska kislina
Po redčenju intravenska uporaba.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Zoledronska kislina Mylan 4 mg/5 ml koncentrat za raztopino za infundiranje zoledronska kislina

Natančno preberite navodilo, preden vam dajo zdravilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.

Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Zoledronska kislina Mylan in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Zoledronska kislina Mylan
3. Kako jemati zdravilo Zoledronska kislina Mylan
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Zoledronska kislina Mylan
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Zoledronska kislina Mylan in za kaj ga uporabljamo

Zdravilna učinkovina v zdravilu Zoledronska kislina Mylan je zoledronska kislina, ki sodi v skupino snovi, ki se imenujejo difosfonati. Zoledronska kislina deluje tako, da se pripne na kost in upočasni hitrost spreminjanja kosti. Uporabljamo jo za:

- **preprečevanje zapletov na kosteh**, na primer zlomov, pri odraslih bolnikih z metastazami v kosteh (z razširitvijo raka s prvotnega mesta na kosti),
- **zniževanje količine kalcija** v krvi pri odraslih, kadar je ta prevelika zaradi prisotnosti tumorja. Tumorji lahko pospešijo normalno spreminjanje kosti, tako da se poveča sproščanje kalcija iz kosti. To stanje imenujemo tumorsko povzročena hiperkalcemija (TIH).

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Zoledronska kislina Mylan

Skrbno se ravnajte po vseh navodilih, ki vam jih je dal vaš zdravnik.

Predn začnete zdravljenje z zdravilom Zoledronska kislina Mylan, vam bo zdravnik opravil preiskave krvi in v rednih presledkih preverjal vaš odziv na zdravljenje.

Zdravila Zoledronska kislina Mylan ne smete dobiti:

- če dojíte.
- če ste alergični na zoledronsko kislino, kak drug difosfonat (skupina snovi, ki ji pripada zoledronska kislina) ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Predn vam dajo zdravilo Zoledronska kislina Mylan se posvetujte z zdravnikom:

- če imate ali ste imeli **težave z ledvicami**.
- če imate ali ste imeli **bolečino, oteklino ali odrevenelost** čeljusti, občutek pritiska v čeljusti ali če se vam maje zob. Zdravnik vam bo morda svetoval, da pred začetkom zdravljenja z zdravilom Zoledronska kislina Mylan opravite zobozdravstveni pregled.
- če si **zdravite zobe** ali če boste imeli zobozdravstveno operacijo, povejte svojemu zobozdravniku, da se zdravite z zdravilom Zoledronska kislina Mylan in obvestite svojega zdravnika o zdravljenju zob.

V času zdravljenja z zdravilom Zoledronska kislina Mylan morate skrbeti za dobro ustno higieno (kar vključuje redno čiščenje zob) in redno hoditi na rutinske preglede k zobozdravniku.

Zdravnika in zobozdravnika morate obvestiti takoj, če pride do kakršnih koli težav v ustih oziroma z zobmi, na primer do majanja zoba, bolečin ali otekline, neceljenja ran ali vnetja, saj so to lahko znaki stanja, ki ga imenujemo osteonekroza čeljustnic.

Pri bolnikih, ki se zdravijo s kemoterapijo in/ali obsevanjem, ki jemljejo steroide, imajo zobozdravstveno operacijo, ki nimajo redne zobozdravstvene oskrbe, ki imajo obolenje dlesni, ki kadijo ali ki so se v preteklosti zdravili z difosfonati (uporabljajo se za zdravljenje ali preprečevanje obolenj kosti), je lahko tveganje za pojav osteonekroze čeljustnic večje.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zoledronsko kislino, so poročali o znižani koncentraciji kalcija v krvi (hipokalcemiji), zaradi katere v nekaterih primerih lahko pride do mišičnih krčev, suhe kože in pekočega občutka. Poročali so tudi o motnjah srčnega ritma (aritmiji), napadih krčev, posameznih krčih in trzanju (tetaniji), do katerih pride zaradi hude hipokalcemije. Hipokalcemija je v nekaterih primerih lahko življenjsko ogrožujoča. Če se pri vas razvije kar koli od navedenega, takoj obvestite svojega zdravnika. Če imate hipokalcemijo, jo je treba odpraviti preden prejmete prvi odmerek zoledronske kisline. Prejeli boste dodaten kalcij in vitamin D v ustreznem odmerku.

Bolniki, stari 65 let ali več

Zdravilo Zoledronska kislina Mylan se lahko daje ljudem, ki so stari 65 let ali več. Ni dokazov, ki bi kazali, da so potrebni kakšni posebni varnostni ukrepi.

Otroci in mladostniki

Pri otrocih in mladostnikih, ki so stari manj kot 18 let, uporaba zdravila Zoledronska kislina Mylan ni priporočljiva.

Druga zdravila in Zoledronska kislina Mylan

Obvestite zdravnika, če jemljete ali ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta. Zelo pomembno je, da zdravniku poveste, če sočasno jemljete katerega od naslednjih zdravil:

- aminoglikozide (zdravila za zdravljenje težkih okužb), kalcitonin (vrsta zdravila, ki ga uporabljamo za zdravljenje pri postmenopavzalni osteoporozi in hiperkalcemiji), diuretike Henlejeve zanke (vrsta zdravila za zdravljenje visokega krvnega tlaka ali otekanja) ali druga zdravila, ki znižujejo koncentracijo kalcija, saj kombinacija le-teh z difosfonati lahko preveč zniža koncentracijo kalcija v krvi,
- talidomid (zdravilo za zdravljenje določenih vrst krvnega raka, ki zajemajo kosti) ali druga zdravila, ki lahko škodujejo ledvicam,
- ostala zdravila, ki prav tako vsebujejo zoledronsko kislino (za zdravljenje osteoporoze in drugih nerakavih bolezni kosti), ali kateregakoli od drugih difosfonatov, saj učinki navedenih zdravil v kombinaciji z zdravilom Zoledronska kislina Mylan niso znani,
- antiangiogena zdravila (za zdravljenje raka), ker kombinacijo le-teh z zdravilom Zoledronska kislina Mylan povezujejo s povečanim tveganjem za osteonekrozo čeljustnic (ONJ).

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči, vam ne bi smeli dati zdravila Zoledronska kislina Mylan. Povejte zdravniku, če mislite, da ste noseči ali da bi utegnili zanositi.

Če dojite, vam ne smejo dati zdravila Zoledronska kislina Mylan.

Če ste noseči ali če dojite, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete katero koli zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ob uporabi zoledronske kisline je v zelo redkih primerih prišlo do dremavosti in zaspanosti. Zato morate biti previdni pri upravljanju motornih vozil, uporabi strojev in opravljanju drugih nalog, ki zahtevajo vašo celotno pozornost.

Zdravilo Zoledronska kislina Mylan vsebuje natrij.

Ena viala zdravila vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) kar praktično pomeni, da "ne vsebuje natrija".

3. Kako uporabljati zdravilo Zoledronska kislina Mylan

- Zdravilo Zoledronska kislina Mylan vam sme dati samo zdravstveni delavec, ki je usposobljen za intravensko (kar pomeni v veno) dajanje difosfonatov.
- Zdravnik vam bo priporočil, da pred vsako infuzijo spijete dovolj vode, kar bo pomagalo preprečiti dehidracijo.
- Skrbno se ravnajte tudi po vseh drugih navodilih, ki jih dobite od svojega zdravnika, farmacevta ali medicinske sestre.

Koliko zdravila Zoledronska kislina Mylan boste prejeli

- Običajni posamezni odmerek je 4 mg zoledronske kisline.
- Če imate težave z ledvicami, vam bo zdravnik dal manjši odmerek, ki bo odvisen od tega, kako hude so vaše težave z ledvicami.

Kako pogosto boste prejeli zdravilo Zoledronska kislina Mylan

- Če prejemate zdravilo za preprečevanje zapletov na kosteh zaradi kostnih metastaz, boste prejeli eno infuzijo zdravila Zoledronska kislina Mylan vsake tri do štiri tedne.
- Če prejemate zdravilo za zniževanje količine kalcija v krvi, boste običajno prejeli samo eno infuzijo zdravila Zoledronska kislina Mylan.

Kako boste prejeli zdravilo Zoledronska kislina Mylan

- Zdravilo Zoledronska kislina Mylan dobijo bolniki v obliki infuzije v veno, ki naj traja vsaj 15 minut, in sicer kot samostojna intravenska raztopina z ločenim infuzijskim sistemom.

Bolnikom, ki nimajo previsoke koncentracije kalcija v krvi, bo zdravnik predpisal nadomestke kalcija in vitamina D, ki jih bodo jemali vsak dan.

Če ste prejeli večji odmerek zdravila Zoledronska kislina Mylan, kot bi smeli

Če ste prejeli odmerek, ki je večji od priporočenega, vas mora zdravnik natančno nadzorovati, zato ker lahko pride do nepravilnosti elektrolitov v serumu (do nepravilnih koncentracij kalcija, fosforja in magnezija) in/ali do spremenjenega delovanja ledvic, vključno z ledvično odpovedjo. Če se vam koncentracija kalcija preveč zniža, vam bodo morda morali nadomeščati kalcij z infuzijo.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Najpogostejši so navadno blagi in bodo verjetno v kratkem času izzveneli.

Nemudoma povejte zdravniku, če imate katerega od naslednjih resnih neželenih učinkov:

Pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov):

- huda okvara ledvic (običajno jo ugotovi zdravnik z določenimi specifičnimi krvnimi preiskavami),
- nizka raven kalcija v krvi.

Občasni (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov):

- bolečina v ustih, zobeh in/ali čeljusti, oteklost ali neceljenje ran v ustni votlini ali čeljusti, izcedek, odrevelenost ali občutek pritiska v čeljusti ali majanje zoba, kar so lahko znaki poškodbe kosti v čeljusti (osteonekroze). Če med zdravljenjem ali po zaključku zdravljenja z zdravilom Zoledronska kislina Mylan pride do navedenih simptomov, takoj obvestite svojega zdravnika in zobozdravnika.

- pri bolnicah, ki so prejemale zoledronsko kislino zaradi pomenopavzalne osteoporoze, so opažali nepravilno bitje srca (atrijsko fibrilacijo). Zaenkrat ni jasno, ali to nepravilno bitje srca povzroča zoledronska kislina, kljub temu pa morate zdravniku sporočiti, če pri vas pride do takih simptomov po tem, ko ste prejeli zoledronsko kislino.
- huda alergijska reakcija: zadihanost, otekanje zlasti obraza in žrela oziroma grla.

Redki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 1.000 bolnikov):

- zaradi nizke vrednosti kalcija: motnje srčnega ritma (aritmija, razvije se zaradi hipokalcemije).
- okvara v delovanju ledvic, imenovana Fanconijev sindrom (običajno jo ugotovi zdravnik s pomočjo določenih preiskav urina).

Zelo redki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10.000 bolnikov):

- zaradi nizke vrednosti kalcija: napadi krčev, otrplost in tetanija (zaradi hipokalcemije).
- V primeru bolečine v ušesu, izcedka iz ušesa in/ali okužbe ušesa se posvetujte s svojim zdravnikom. To so lahko znaki poškodbe kosti v ušesu.
- Osteonekrozo so zelo redko opažali tudi na drugih kosteh in ne le na čeljustnici, še posebej na kolku in stegnu. Če se med zdravljenjem ali po zaključku zdravljenja z zdravilom Zoledronska kislina Mylan pojavijo simptomi kot so pojav bolečine, ki je prej ni bilo, poslabšanje obstoječe bolečine ali okornost, takoj obvestite zdravnika.

Čimprej povejte zdravniku za katerega koli od naslednjih neželenih učinkov:

Zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- nizka raven fosfata v krvi.

Pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov):

- glavobol in gripi podoben sindrom, ki ga sestavljajo zvišana telesna temperatura, utrujenost, šibkost, zaspanost, mraženje in bolečine v kosteh, sklepih in/ali mišicah. V večini primerov ni potrebno nikakršno specifično zdravljenje in simptomi v kratkem (čez nekaj ur ali dni) izzvenijo.
- reakcije prebavil, na primer slabost s siljenjem na bruhanje (navzea) in bruhanje, pa tudi izguba teka,
- konjunktivitis (vnetje očesne veznice),
- nizka raven rdečih krvnih celic (anemija).

Občasni (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov):

- preobčutljivostne reakcije,
- nizek krvni tlak,
- bolečina v prsih,
- kožne reakcije (rdečina in otekanje) na mestu infuzije, izpuščaj, srbenje,
- visok krvni tlak, zadihanost, omotičnost, tesnoba, motnje spanja, motnje okušanja, tresenje, mravljinčenje ali odrevenelost rok ali stopal, driska, zaprtje, bolečine v trebuhu, suha usta,
- nizka koncentracija levkocitov in trombocitov,
- nizki koncentraciji magnezija in kalija v krvi. Zdravnik bo spremljal te vrednosti in ustrezno ukrepal,
- zvečanje telesne mase,
- zvečano znojenje,
- zaspanost,
- zamegljen vid, solzenje oči, občutljivost oči na svetlobo,
- nenaden občutek hladu z izgubo zavesti, mlahavost ali kolaps (padec zaradi nenadnega znižanja krvnega tlaka),
- oteženo dihanje s piskanjem ali kašljem,
- koprivnica.

Redki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 1.000 bolnikov):

- počasno bitje srca,
- zmedenost,

- redko se lahko pojavijo neobičajni zlomi stegenice, še posebno pri bolnikih, ki so na dolgotrajnem zdravljenju osteoporoze. Posvetujte se z zdravnikom, če občutite bolečine, šibkost ali nelagodje v stegnu, kolku ali dimljah, saj so to lahko zgodnji znaki možnega zloma stegenice,
- intersticijska bolezen pljuč (vnetje tkiva okoli zračnih mešičkov v pljučih),
- simptomi, ki spominjajo na gripo, vključno z artritidom in oteklina mišic,
- boleča rdečina in/ali oteklina očesa.

Zelo redki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10.000 bolnikov):

- izguba zavesti zaradi nizkega krvnega tlaka,
- hude bolečine v kosteh, sklepih in/ali mišicah, ki bolnika včasih onesposobijo.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Zoledronska kislina Mylan

Vaš zdravnik, farmacevt ali medicinska sestra vedo, kako je treba zdravilo Zoledronska kislina Mylan pravilno shranjevati.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Zoledronska kislina Mylan

- Zdravilna učinkovina zdravila Zoledronska kislina Mylan je zoledronska kislina. Ena viala vsebuje 4 mg zoledronske kisline (v obliki monohidrata).
- Pomožne snovi so natrijev citrat, natrijev hidroksid, klorovodikova kislina in prečiščena voda za injekcije.

Izgled zdravila Zoledronska kislina Mylan in vsebina pakiranja

Zoledronska kislina Mylan je bister in brezbarven koncentrat za raztopino za infundiranje. Koncentrat je pakiran v vialo iz prozornega brezbarvnega stekla z gumijastim zamaškom in plastičnim zaščitnim pokrovčkom. Ena viala vsebuje 5 ml koncentrata.

Zdravilo Zoledronska kislina Mylan je na voljo v ovojnicah, ki vsebuje 1 vialo, 4 vial ali 10 vial ali v obliki skupnega pakiranja s 4 vialami, od katerih vsako vsebuje po 1 vialo. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdelovalec

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

VIATRIS SANTE
1 Rue de Turin,

69007 Lyon
Francija

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

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

Suomi/Finland

Viatrix Finland Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

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

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju

Kako pripraviti in dajati zdravilo Zoledronska kislina Mylan

- Infuzijsko raztopino, ki vsebuje 4 mg zoledronske kisline, pripravite tako, da dodatno razredčite koncentrat (5 ml) s 100 ml infuzijske raztopine, ki ne vsebuje kalcija ali drugih dvovalentnih kationov. Če je potreben manjši odmerek zdravila Zoledronska kislina Mylan, najprej odvezemite ustrezeni volumen, kot je navedeno spodaj, in ga nato dodatno razredčite s 100 ml infuzijske raztopine. Da ne bi prišlo do možnih inkompatibilnosti, mora biti infuzijska raztopina, ki se uporablja za redčenje, bodisi raztopina natrijevega klorida za injiciranje 9 mg/ml (0,9-odstotna ut/vol raztopina) bodisi 5-odstotna ut/vol raztopina glukoze.

Ne mešajte rekonstituirane raztopine zdravila Zoledronska kislina Mylan z raztopinami, ki vsebujejo kalcij ali druge dvovalentne katione, na primer z raztopino Ringerjevega laktata.

Navodila za pripravo zmanjšanih odmerkov zdravila Zoledronska kislina Mylan:

Odvzemite ustrezeni volumen rekonstituirane raztopine (4 mg/5 ml), kot sledi:

- 4,4 ml za odmerek 3,5 mg
- 4,1 ml za odmerek 3,3 mg
- 3,8 ml za odmerek 3,0 mg
- Zdravilo je namenjeno samo za enkratno uporabo. Neuporabljeni ostanek raztopine je treba zavreči. Za uporabo je primerna samo bistra raztopina brez delcev in nespremenjene barve. Pri pripravljanju infuzije je treba uporabljati aseptične tehnike.
- Z mikrobiološkega stališča je rekonstituirano in razredčeno raztopino za infundiranje najbolje uporabiti takoj. Če zdravstveni delavec raztopine ne uporabi takoj, je sam odgovoren za trajanje in pogoje shranjevanja pred uporabo, kar ponavadi ne traja dalj kot 24 ur pri temperaturi 2 °C - 8 °C. Ohlajeno raztopino je treba pred uporabo pustiti, da se ogreje na sobno temperaturo. Med uporabo je bila dokazana kemična in fizikalna stabilnost 48 ur, pri temperaturi od 2 °C – 8 °C in pri temperaturi 25°C po redčenju v 100 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje ali 5 % m/V raztopini glukoze (minimalna koncentracija: 3 mg/100 ml; maksimalna koncentracija: 4 mg/100 ml).
- Raztopino, ki vsebuje zoledronsko kislino, dajemo v obliki ene same 15-minutne intravenske infuzije z ločenim infuzijskim sistemom. Status hidracije bolnikov mora zdravnik oceniti pred in po dajanju zdravila Zoledronska kislina Mylan, da se prepriča, da so ustrezno hidrirani.
- Študije s poliolefinjskimi vrečkami (vnaprej napolnjenimi z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje ali 5-odstotno m/V raztopino glukoze niso pokazale inkompatibilnosti z zdravilom Zoledronska kislina Mylan.
- Ker o združljivosti zdravila Zoledronska kislina Mylan z drugimi intravensko dajanimi snovmi ni na voljo nikakršnih podatkov, zdravila Zoledronska kislina Mylan ne smete mešati z drugimi zdravili ali snovmi in jo morate vedno dajati po ločenem infuzijskem sistemu.

Shranjevanje zdravila Zoledronska kislina Mylan

- Zdravilo Zoledronska kislina Mylan shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Zdravilo Zoledronska kislina Mylan ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na viali in škatli za oznako EXP:.
- Za shranjevanje neodprte vial niso potrebna posebna navodila.
- Pogoji shranjevanja raztopine po redčenju so opisani v zgornjem odstavku (glejte "Kako pripraviti in dajati zdravilo Zoledronska kislina Mylan").