

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zoledronic acid Teva 4 mg/5 ml infusioonilahuse kontsentraat

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks vial 5 ml kontsentraadiga sisaldab 4 mg zoledroonhapet.

Üks ml kontsentraati sisaldab 0,8 mg zoledroonhapet (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat).

Selge ja värvitu lahus.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

- Luukude haarava kaugelearenenud pahaloomulise kasvajaga täiskasvanud patsientidele luustikuga seotud tüsistuste (patoloogilised luumurrud, seljaaju kompressioon, luude kiiritusravi või operatsioon, tuumorist indutseeritud hüperkaltseemia) vältimiseks.
- Tuumorist indutseeritud hüperkaltseemiaga (TIH) täiskasvanud patsientidele.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Zoledronic acid Teva't võivad patsientidele määrata ja manustada ainult intravenoosse bisfosfonaadi manustamises kogenud tervishoiutöötajad. Zoledronic acid Teva'ga ravi saavatele patsientidele tuleb anda pakendi infoleht ja patsiendi meeldetuletuskaart.

#### Annustamine

#### Luustikuga seotud tüsistuste vältimine luukude haarava kaugelearenenud pahaloomulise kasvajaga patsientidel

##### *Täiskasvanud ja eakad*

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

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

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

#### Tuumorist indutseeritud hüperkaltseemia (TIH) ravi

##### *Täiskasvanud ja eakad*

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

## Neerukahjustus

### Tuumorist indutseeritud hüperkaltseemia:

Raske neerukahjustusega TIH patsientidel võib ravi Zoledronic acid Teva'ga alustada vaid pärast võimaliku riski/eeldatava kasu suhte hindamist. Kliinilistest uuringutest arvati välja patsiendid, kellel kreatiniinisaldus seerumis oli >400 mikromol/l või >4,5 mg/dl. Annuse kohaldamine ei ole vajalik TIH patsientidel seerumi kreatiniinisaldusega <400 mikromol/l või <4,5 mg/dl (vt lõik 4.4).

### Luustikuga seotud tüsistuste vältimine luukude haarava kaugelearenenud pahaloomulise kasvajaga patsientidel:

Hulgimüeloomi või soliidtuumori luumetastaasidega patsientide ravi alustamisel Zoledronic acid Teva'ga tuleb määrata seerumi kreatiniini sisaldus ja kreatiniini kliirens (CL<sub>Cr</sub>). Kreatiniini kliirensi arvutamiseks lähtuvalt seerumi kreatiniini sisaldusest kasutatakse Cockcroft-Gault valemit. Zoledronic acid Teva't ei soovitata kasutada raske neerukahjustusega patsientidel, kellel kreatiniini kliirens on <30 ml/min. Zoledroonhappe kliinilistest uuringutest arvati välja patsiendid, kellel seerumi kreatiniinisaldus oli >265 mikromol/l või >3,0 mg/dl.

Kerge kuni keskmise raskusega neerukahjustusega luumetastaasidega patsientidele kreatiniini kliirensiga 30...60 ml/min on ravi alustamiseks soovitatavad järgmised Zoledronic acid Teva annused (vt lõik 4.4):

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

\*annused on arvestatud lähtuvalt soovitavast AUC väärtusest 0,66 (mg•h/l) (CL<sub>Cr</sub> = 75 ml/min).

Vähendatud annus tagab neerukahjustusega patsientidel sama AUC kui tavapärane annus patsientidel kreatiniini kliirensiga 75 ml/min.

Pärast ravi alustamist tuleb seerumi kreatiniinisaldus määrata enne iga Zoledronic acid Teva annuse manustamist ning kui neerufunktsioon on halvenenud, tuleb ravi katkestada. Kliinilistes uuringutes määratleti neerufunktsiooni halvenemist järgmiselt:

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

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

## Lapsed

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

## Manustamisviis

### Intravenoosne.

Zoledronic acid Teva 4 mg/5 ml infusioonilahuse kontsentratsioon, 100 milliliitri lahjendatud (vt lõik 6.6), tuleb manustada ühe intravenoosse infusioonina vähemalt 15 minuti kestel.

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

## Juhend vähendatud annusega Zoledronic acid Teva lahuse valmistamiseks

Võtke vajalik kogus kontsentrati:

- 4,4 ml lahust 3,5 mg annuse valmistamiseks
- 4,1 ml lahust 3,3 mg annuse valmistamiseks

- 3,8 ml lahust 3,0 mg annuse valmistamiseks

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise juhised vt lõik 6.6. Vajaliku annuse valmistamiseks võetud lahus tuleb lahjendada 100 ml steriilse 0,9% naatriumkloriidi- või 5% glükoosilahusega. Vajalik annus manustatakse ühekordse veenisise infusioonina, mille kestus peab olema vähemalt 15 minutit.

Zoledronic acid Teva kontsentraati ei tohi segada kaltsiumi või teisi bivalentseid katioone sisaldavate infusioonilahustega, nt Ringeri laktaatlahusega ja seda tuleb manustada ühe intravenoosse lahusega eraldi infusioonistüsteemi kaudu.

Patsiendid peavad enne ja pärast zoledroonhappe manustamist olema hästi hüdreeritud.

### 4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine, mõne bisfosfonaadi või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Imetamine (vt lõik 4.6).

### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

#### Üldine

Enne Zoledronic acid Teva manustamist tuleb jälgida, et patsient oleks piisavalt hüdreeritud.

Südamepuudulikkuse riskiga patsientidel tuleb vältida liigset hüdreerimist.

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

Osteoporoosi näidustusel ja Pageti luutõve raviks on saadaval teisi toimeainena zoledroonhapet sisaldavaid ravimeid. Zoledronic acid Teva'ga ravitavaid patsiente ei tohi samaaegselt ravida ühegi teise bisfosfonaadiga, kuna ravimite koostoimed ei ole teada.

#### Neerupuudulikkus

Tuumorist indutseeritud hüperkaltseemiaga patsientidel ja neerufunktsiooni halvenemise nähtudega patsientidel tuleb hinnata, kas Zoledronic acid Teva'st saadav kasu kaalub üles võimalikud riskid.

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

Zoledroonhape võib halvendada neerufunktsiooni. Potentsiaalset neerufunktsiooni kahjustuse riski võivad suurendada patsiendi dehüdreeritus, olemasolev neerukahjustus, zoledroonhappe ja teiste bisfosfonaatide korduvad ravitsükliid, samuti teiste nefrotoksiliste ravimite kasutamine. Kuigi neerukahjustuse risk on väiksem 4 mg zoledroonhappe manustamisel 15 minuti jooksul, ei ole see siiski välistatud. Pärast 4 mg zoledroonhappe esimese või ühekordse annuse manustamist on patsientidel esinenud neerufunktsiooni kahjustust, mis progresseerus kuni neerupuudulikkuse ja dialüüsivajaduseni. Kreatiini sisaldus seerumis võib tõusta patsiendil, kes on luustikuga seotud tüsistuste vältimiseks saanud pikemat aega soovitatud annuses zoledroonhapet, kuigi seda väiksema sagedusega.

Enne iga zoledroonhappe annuse manustamist tuleb määrata patsiendil seerumi kreatiiniisisaldus. Kerge kuni keskmise neerukahjustusega luumetastaasidega patsientidele soovitatakse manustada väiksemad zoledroonhappe annused. Kui Zoledronic acid Teva ravi jooksul neeru funktsioon halveneb, tuleb ravi katkestada. Ravi võib jätkata vaid siis, kui seerumi kreatiiniisisaldus ei erine rohkem kui 10% algväärtusest. Ravi Zoledronic acid Teva'ga tuleb jätkata sama annusega, mida kasutati enne ravi katkestamist.

Arvestades kliiniliste ohutuse andmete puudumist zoledroonhappe kohta raske neerukahjustusega (kliinilistes uuringutes seerumi kreatiniinisalduse algväärtus  $\geq 400$  mikromol/l või  $\geq 4,5$  mg/dl TIH patsientidel ja  $\geq 265$  mikromol/l või  $\geq 3,0$  mg/dl luukude haarava kaugelearenenud pahaloomulise kasvajaga patsientidel) ja väheste farmakokineetiliste andmete olemasolu ravimi kasutamisel raske neerukahjustusega (kreatiini kliirensi algväärtus  $< 30$  ml/min) patsientidel, ei soovitata neil Zoledronic acid Teva't kasutada.

#### Maksapuudulikkus

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

#### Osteonekroos

##### Lõualuu osteonekroos

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

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

Iga patsiendi LON tekkeriski hindamisel tuleb arvesse võtta järgmisi riskitegureid:

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

Kõiki patsiente tuleb julgustada korralikult jälgima suuhügieeni, käima regulaarselt hammaste kontrollis ja Zoledronic acid Teva-ravi ajal koheselt teatama mis tahes suuõõnega seotud sümptomite tekkest, nagu hammaste liikumine, valu või turse või suuhaavandite halb paranemine või eritise teke. Ravi ajal tuleb invasiivseid hambaprotseduure läbi viia ainult pärast hoolikat kaalumist ning protseduure vältida zoledroonhappe manustamisele lähedasel ajal. Patsientidel, kellel ravi ajal bisfosfonaatidega on tekkinud lõualuu osteonekroos, võib dentaalkirurgia järgselt seisund halveneda. Ei ole andmeid, mis lubaksid väita, et bisfosfonaatidega ravi lõpetamine vähendaks osteonekroosi tekkeriski dentaalseid protseduure vajavatel patsientidel.

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

#### Osteonekroos teistes kehapiirkondades

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

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

### Lihaste ja luude valu

Turuletulekujärgselt on teatatud luude, liigeste ja/või lihaste tugevatest ning ajuti kuni teovõimetuks tegevatest valudest zoledroonhapet saanud patsientidel. Sellised teated ei ole olnud siiski sagedased. Aeg ravi algusest kuni sümptomite tekkeni on olnud erinev ning see võis ulatuda ühest päevast kuni mitme kuuni. Enamusel patsientidest on need sümptomid pärast ravi katkestamist leevendunud. Osadel neist patsientidest taastekkisid sümptomid ravi jätkamisel kas zoledroonhappe või mõne teise bisfosfonaadiga.

### Reieluu atüüpilised murrud

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

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

### Hüpokaltseemia

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

### Abiained

#### Natrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi viaalis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

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

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

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

Hulgimüeloomiga patsientidel võib samaaegne talidomiidi kasutamine koos Zoledronic acid Teva'ga suurendada neerufunktsiooni kahjustuse riski.

Zoledronic acid Teva manustamisel koos antiangiogeensete preparaatidega on soovitatav ettevaatus, kuna patsientidel, kes on saanud neid ravimeid samaaegselt on täheldatud LON esinemissageduse suurenemist.

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### Rasedus

Zoledroonhappe kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Reproduktiivsusuuringud loomadel on näidanud zoledroonhappe kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Zoledronic acid Teva't ei tohi kasutada raseduse ajal. Fertiilses eas naistel tuleb soovitada rasestumist vältida.

##### Imetamine

Ei ole teada, kas zoledroonhape eritub inimese rinnapiima. Rinnaga toitmise ajal on Zoledronic acid Teva vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

##### Fertiilsus

Rottidel uuriti zoledroonhappe võimalikke kõrvaltoimeid vanemate ja F<sub>1</sub> põlvkonna fertiilsusele. Tulemusena esines liigne farmakoloogiline toime, mis tõenäoliselt oli tingitud sellest, et ühend inhibeeris kaltsiumi metabolismi luustikus, mistõttu tekkis bisfosfonaatide klassi ravimitele omane poegimisaegne hüpokaltseemia, düstookia ja uuring tuli enneaegselt lõpetada. Seega ei võimaldanud need tulemused zoledroonhappe toimet inimeste fertiilsusele lõplikult kindlaks teha.

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

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

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

##### Ohutusprofili kokkuvõte

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

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

##### Kõrvaltoimete loetelu tabelina

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

## Tabel 1

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



<b><i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i></b>	
sage:	aneemia
aeg-ajalt:	trombotsütopeenia, leukopeenia
harv:	pantsütopeenia
<b><i>Immuunsüsteemi häired</i></b>	
aeg-ajalt:	ülitundlikkusreaktsioon
harv:	angioneurootiline turse
<b><i>Psühhiaatrilised häired</i></b>	
aeg-ajalt:	ärevus, unehäired
harv:	segasus
<b><i>Närvisüsteemi häired</i></b>	
sage:	peavalu
aeg-ajalt:	pearinglus, paresteesia, düsgeusia, hüpoesteesia, hüperesteesia, treemor, unisus
väga harv:	krambid, hüpoesteesia ja tetaania (sekundaarne hüpokaltseemiale)
<b><i>Silma kahjustused</i></b>	
sage:	konjunktiviit
aeg-ajalt:	hägune nägemine, skleriit ja orbita põletik
harv:	uveiit
väga harv:	episkleriit
<b><i>Südame häired</i></b>	
aeg-ajalt:	hüpertensioon, hüpotensioon, kodade virvendusarütmia, sünkoop või vereringe seiskumist põhjustav hüpotensioon
harv:	Bradükardia, südame arütmia (sekundaarne hüpokaltseemiale)
<b><i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i></b>	
aeg-ajalt:	Düspnoe, köha, bronhokonstriksioon
harv:	interstitsiaalne kopsuhaigus
<b><i>Seedetrakti häired</i></b>	
sage:	iiveldus, oksendamine, söögiisu vähenemine,
aeg-ajalt:	kõhulahtisus, kõhukinnisus, kõhuvalu, düspepsia, stomatiit, suukuivus
<b><i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i></b>	
aeg-ajalt:	kihelus, lööve (sh erütematoosne ja makulaarne lööve), suurenenud higistamine
<b><i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</i></b>	
sage:	luuvalu, müalgia, liigesvalu, generaliseerunud valu.
aeg-ajalt:	lihasspasmid, lõualuu osteonekroos, väliskuulmekanali osteonekroos (bisfosfonaatide klassiefekt) ja osteonekroos teistes kehapiirkondades, sealhulgas puusa ja reieluu osteonekroos
väga harv:	

<b><i>Neerude ja kuseteede häired</i></b>	
sage:	neerufunktsiooni häired
aeg-ajalt:	äge neerupuudulikkus, hematuuria, proteinuuria
harv:	omandatud Fanconi sündroom
<b><i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i></b>	
sage:	palavik, gripitaoline sündroom (sh väsimus, külmavärinad, halb enesetunne ja õhetus)
aeg-ajalt:	asteenia, perifeersed tursed, reaktsioonid süstekohal (sh valu, nahaärritus, turse, induratsioon), valu rindkeres, kehakaalu suurenemine, anafülaktiline reaktsioon/šokk, urtikaaria
harv:	artriit ja liigesete turse ägeda faasi reaktsiooni sümptomina
<b><i>Uuringud</i></b>	
väga sage:	hüpofosfateemia
sage:	kreatiini ja uurea sisalduse tõus veres, hüpokaltseemia
aeg-ajalt:	hüpomagneseemia, hüpokaleemia
harv:	hüperkaleemia, hüpernatreemia

#### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

##### Neerufunktsiooni kahjustus

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

##### Lõualuu osteonekroos

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

##### Kodade virvendusarütmia

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

### Ägeda faasi reaktsioon

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

### Reieluu atüüpilised murrud

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

### Hüpokaltseemiaga seotud kõrvaltoimed

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

### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

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

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

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

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

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

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

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

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

Esimeses randomiseeritud, topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus võrreldi 4 mg zoledroonhappe ja platseebo efektiivsust luustikuga seotud tüsistuste - LST (*Skeletal Related Events - SREs*) vältimises prostatavähiga patsientidel. 4 mg zoledroonhapet vähendas oluliselt patsientide osakaalu, kellel tekkis vähemalt üks LST, pikendas aja mediaani esimese LST tekkimiseni >5 kuu võrra ning vähendas tüsistuste arvu patsiendi kohta aastas – luustiku haigestumuse taset. Tulemuste analüüs näitas LST tekkeriski vähenemist 36% 4 mg zoledroonhappe grupis võrrelduna platseeboga. 4 mg zoledroonhapet saanud patsientidel esines vähem valu tugevnemist, see erinevus oli oluline 3., 9., 21. ja 24. kuul. 4 mg zoledroonhappe grupi patsientidel esines vähem patoloogilisi luumurde. Ravi oli väiksema tulemuslikkusega osteoblastsete luukahjustustega patsientidel. Uuringu tulemuste kokkuvõte on toodud tabelis 2.

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

**Tabel 2:** Efektiivsustulemused (hormoonravi saavad prostatavähi patsiendid)

	<u>Kõik LST (+TIH)</u>		<u>Luumurrud*</u>		<u>Luustiku radioteraapia</u>	
	Zoledroon- hape 4 mg	Platseebo	Zoledroon- hape 4 mg	Platseebo	Zoledroon- hape 4 mg	Platseebo
Patsientide arv	214	208	214	208	214	208
Patsiente LSTdega (%)	38	49	17	25	26	33
p-väärtus	0,028		0,052		0,119	
Aja mediaan LSTni (päevad)	488	321	Ei saabunud	Ei saabunud	Ei saabunud	640
p-väärtus	0,009		0,020		0,055	
Luustiku haigestumuse tase	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
p-väärtus	0,005		0,023		0,060	
Hulgitüsistuste riski vähenemine** (%)	36	-	NA	NA	NA	NA
p-väärtus	0,002		NA		NA	

\* sh vertebraal- ja mittevertebraalmurrud

\*\* Arvestades kõiki luustikuga seotud tüsistusi, nii koguarvu kui ka aega tüsistuse tekkeni uuringu jooksul

NA Pole kohaldatav

**Tabel 3:** Efektiivsustulemused (soliidtuumoritega patsiendid, v.a. rinnavähk või prostatavähk)

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

\* sh vertebraal- ja mittevertebraalmurrud

\*\* Arvestades kõiki luustikuga seotud tüsistusi, nii koguarvu kui ka aega tüsistuse tekkeni uuringu jooksul

NA Pole kohaldatav

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

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

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

\* sh vertebraal- ja mittevertebraalmurrud

\*\* Arvestades kõiki luustikuga seotud tüsistusi, nii koguarvu kui ka aega tüsistuse tekkeni uuringu jooksul

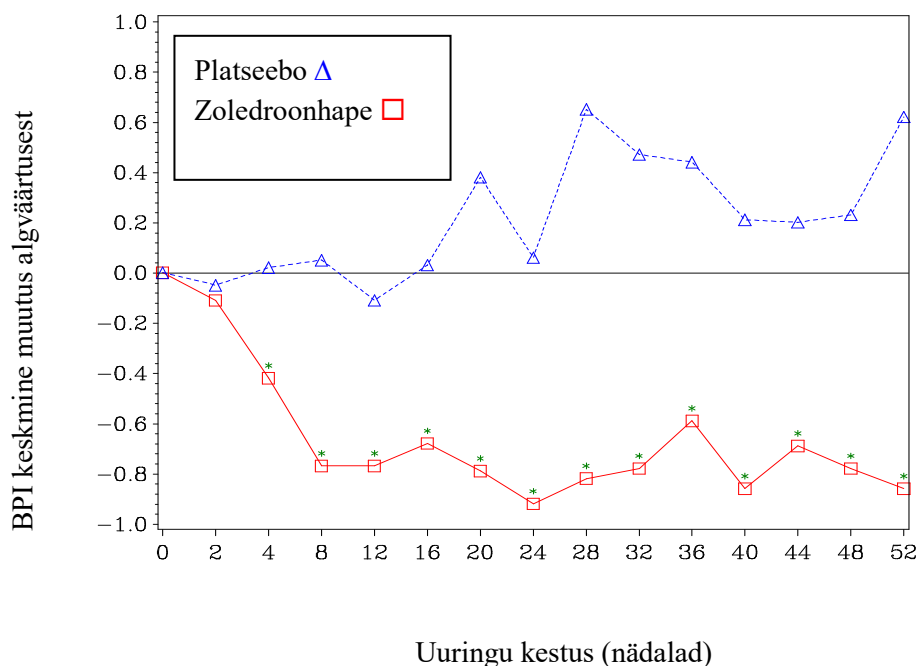
NA Pole kohaldatav

4 mg zoledroonhapet uuriti topeltpimedas, randomiseeritud platseebokontrolliga uuringus, mis hõlmas 228 patsienti, kelle rinnanäärmevähi metastaaside esinemine luukoes oli dokumenteeritud. Luustikuga seotud tüsistuste (LST) kordajate suhte arvutamiseks jagati LST (välja arvatud hüperkaltseemia ja korrigeeritud varasemale luumurru esinemisele) koguarv riskiperioodiga. Patsientidele manustati kas 4 mg zoledroonhapet või platseebot üks kord iga nelja nädala järel ühe aasta jooksul. Patsiendid jagunesid zoledroonhappe ja platseeborühma vahel võrdselt.

LST kordaja (juhtud isiku kohta aastas) oli zoledroonhappe grupis 0,628 ja platseebogrupis 1,096. Vähemalt üks LST (välja arvatud hüperkaltseemia) esines 29,8%-l uuritavatest zoledroonhappe grupis võrrelduna 49,6%-ga platseebogrupis ( $p=0,003$ ). Aja mediaan esimese LST tekkimiseni oli zoledroonhappe grupis pikem uuringu kestvusest ning oli oluliselt pikem kui platseebogrupis ( $p=0,007$ ). Erinevate juhtude analüüsis vähendas zoledroonhappe LST riski võrrelduna platseeboga 41% (riski määr =0,59,  $p=0,019$ ).

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

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



Uuring CZOL446EUS122/SWOG

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

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

#### Kliiniliste uuringute tulemused tuumorist indutseeritud hüperkaltseemia (TIH) ravis

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

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

**Tabel 5:** Ravile täielikult reageerinute osakaal kombineeritud TIH uuringutes

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

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

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

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

#### Lapsed

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

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

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

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



**Tabel 6:** Raske *osteogenesis imperfecta*'ga lastel täheldatud kõrvaltoimed<sup>1</sup>

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

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

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

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama zoledroonhappe sisaldava viidatava ravimiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta, kes saavad ravi tuumorist indutseeritud hüperkaltseemia (TIH) korral ja luukude haarava kaugelearenenud pahaloomulise kasvajaga patsientidel luustikuga seotud tüsistuste vältimise korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

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

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

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

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

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

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

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

#### Eripopulatsioonid

##### Lapsed

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

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

#### Äge toksilisus

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

#### Subkrooniline ja krooniline toksilisus

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

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

Pikaajalistes korduva parenteraalse manustamise uuringutes loomadel oli renaalsete toimete ohutusvahemik kitsas, kuid kumulatiivne kõrvaltoimete puudumise tase (NOAEL, *cumulative no adverse event level*) üksikannustega (1,6 mg/kg) ja kuni üks kuu kestva korduvannustamisega (0,06...0,6 mg/kg/päevas) uuringutes ei näidanud toimet neerudele, kui kasutati annuseid, mis on ekvivalentsed või suuremad inimestel kasutatavatest maksimaalsetest terapeutilistest annustest. Zoledroonhappe pikaajalised korduvannustamised annustes, mis olid inimestel kasutatavate maksimaalsete terapeutiliste annuste piires, põhjustasid toksikoloogilisi nähte teistes organites, sealhulgas seedetraktis, maksas, põrnas, kopsudes ning intravenoosse süste punktsioonikohtades.

#### Reproduktsiooni toksilisus

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

### Mutageensus ja kartsinogeensus

Teostatud mutageensusetestides ei leitud zoledroonhappel mutageenseid omadusi ja kartsinogeensusetestid ei tõendanud kartsinogeenset toimet.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Mannitool  
Naatriumtsitraat  
Süstevesi

### **6.2 Sobimatus**

Võimaliku sobimatuse vältimiseks tuleb Zoledronic acid Teva lahus lahjendada 0,9% naatriumkloriidi- või 5% w/v glükoosilahusega.

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

Uuringud klaaspudelite ja samuti polüvinüülkloriidist, polüetüleenist ja polüpropüleenist valmistatud erinevat tüüpi infusioonikottide ja –süsteemidega (täidetud 0,9% naatriumkloriidi- või 5% glükoosilahusega) ei näidanud sobimatust.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

2 aastat.

Pärast lahjendamist: ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2°C...8°C ja kuni 25°C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel ega tohiks tavaliselt ületada 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C. Jahutatud lahuse temperatuur peab enne manustamist võrdsustuma toatemperatuuriga.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi esmast avamist vt lõik 6.3.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Tsükloolefiini kopolümeerist (COP) plastviaalvõi läbipaistev klaasist viaal (I tüüpi), millel on klorobutüül/butüül *Flurotec* kork ning alumiiniumist kate plastikust äratõmmatava osaga.

Üks viaal sisaldab 5 ml kontsentraati.

Pakendi suurused 1, 4 või 10 viaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Enne manustamist tuleb viaalis olev 5 ml kontsentraati või sellest võetud vajalikku osa lahjendada 100 ml kaltsiumit mittesisaldava infusioonilahusega (naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega või 5% w/v glükoosilahusega).

Lisainfo Zoledronic acid Teva käsitlemise kohta, sealhulgas juhend vähendatud annuste ettevalmistamiseks, on esitatud lõigus 4.2.

Infusioonilahus tuleb ette valmistada aseptilistes tingimustes. Ühekordseks kasutamiseks.

Kasutada tohib ainult selget, osakesteta lahust, mille värvus ei ole muutunud.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Holland

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/12/771/001-006

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 16. august 2012  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 22. mai 2017

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

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

## **II LISA**

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

## **A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**

### Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimed ja aadressid

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Holland

PLIVA Croatia Ltd  
Prilaz baruna Filipovića 25  
10 000 Zagreb  
Horvaatia

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

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

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

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

### **• Perioodilised ohutusaruanded**

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

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

### **• Riskijuhtimiskava**

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

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

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

### **Riski minimeerimise lisameetmed**

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

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**



## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### VÄLISKARP

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zoledronic acid Teva 4 mg/5 ml infusioonilahuse kontsentratsioon  
*acidum zoledronicum*

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks vial sisaldab 4 mg zoledroonhapet (monohüdraadina).

#### 3. ABIAINED

Abiained: mannitool, naatriumtsitraat ja süstevesi.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentratsioon

1 x 5 ml vial

4 x 5 ml vial

10 x 5 ml vial

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

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

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Kasutada kohe pärast lahjendamist.

#### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Holland

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/12/771/001 1 plastviaal  
EU/1/12/771/002 4 plastviaali  
EU/1/12/771/003 10 plastviaali  
EU/1/12/771/004 1 klaasviaal  
EU/1/12/771/005 4 klaasviaali  
EU/1/12/771/006 10 klaasviaali

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks.

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

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

**VIAALI SILT**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Zoledronic acid Teva 4 mg/5 ml infusioonilahuse kontsentraat  
*acidum zoledronicum*  
i.v.

**2. MANUSTAMISVIIS**

Enne kasutamist lahjendada.

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

5 ml

**6. MUU**

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

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

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

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

#### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Zoledronic acid Teva ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Zoledronic acid Teva kasutamist
3. Kuidas Zoledronic acid Teva't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Zoledronic acid Teva't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on Zoledronic acid Teva ja milleks seda kasutatakse

Selle ravimi toimeaine on zoledroonhape, mis kuulub bisfosfonaatideks nimetatud ravimite rühma. Zoledroonhape seondub luukoega ning aeglustab seal toimuvaid protsesse. Seda kasutatakse:

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

#### 2. Mida on vaja teada enne Zoledronic acid Teva kasutamist

Järgige hoolikalt kõiki arsti ettekirjutusi.

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

#### Zoledronic acid Teva't ei tohi teile manustada

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

#### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Zoledronic acid Teva kasutamist pidage nõu oma arstiga:

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

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

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

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

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

### **Patsiendid vanuses 65 aastat ja vanemad**

Zoledronic acid Teva't võivad kasutada ka 65-aastased ja vanemad patsiendid. Seniste tulemuste põhjal ei ole täiendavad ettevaatusabinõud vajalikud.

### **Lapsed ja noorukid**

Zoledronic acid Teva't ei ole soovitatav kasutada alla 18-aastastel lastel ja noorukitel.

### **Muud ravimid ja Zoledronic acid Teva**

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

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

### **Rasedus ja imetamine**

Raseduse ajal ei tohi Zoledronic acid Teva't kasutada. Informeerige arsti juhul, kui te olete rase või arvate et olete rasestunud.

Imetamise ajal ei tohi Zoledronic acid Teva't kasutada.

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

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Väga harvadel juhtudel on zoledroonhappe kasutamisel esinenud uimasust ja unisust. Seetõttu peate te olema ettevaatlik auto juhtimisel, masinate käsitlemisel või teiste tähtsate tegevuste sooritamisel.

### **Zoledronic acid Teva sisaldab naatriumi**

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi viaalis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

### **3. Kuidas Zoledronic acid Teva't kasutada**

- Zoledronic acid Teva't võivad manustada ainult bisfosfonaatide intravenoosse, s.t veeni kaudu, manustamise koolituse läbinud tervishoiutöötajad.
- Arst soovib enne iga ravikuuri juua piisavalt vedelikku, vältimaks organismi vedelikupuudust.
- Järgige hoolikalt ka kõiki teisi arstilt, apteekrilt või meditsiiniöelt saadud juhiseid.

#### **Milline on Zoledronic acid Teva annus**

- Tavaline Zoledronic acid Teva ühekordne annus on 4 mg.
- Kui teil on neeruhaigus, võib arst määrata väiksema annuse sõltuvalt neeruhaiguse raskusastmest.

#### **Kui tihti Zoledronic acid Teva't manustatakse**

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

#### **Kuidas Zoledronic acid Teva't manustatakse**

- Zoledronic acid Teva't manustatakse veeninfusiooni teel, mis peab kestma vähemalt 15 minutit ja peab manustama üksiku intravenoosse lahuse eraldi infusioonisüsteemi kaudu.

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

#### **Kui teile manustatakse Zoledronic acid Teva't rohkem, kui ette nähtud**

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

### **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

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

#### **Rääkige oma arstile mis tahes järgneva tõsise kõrvaltoime esinemisest otsekohe:**

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

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

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

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

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

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

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

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

**Informeerige kohe oma arsti, kui teil tekib mõni järgmistest kõrvaltoimetest:****Väga sage (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st):**

- Madal fosfaaditase veres.

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

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

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

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

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

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



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

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

**Kõrvaltoimetest teatamine**

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

**5. Kuidas Zoledronic acid Teva't säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaali sildil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Pärast aseptilist lahjendamist tuleb ravim ära kasutada kohe. Kui ravimit ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel. Kogu aeg ravimi lahustamise, külmikus temperatuuril 2°C...8°C säilitamise ja manustamise vahel ei tohi ületada 24 tundi.

Ärge kasutage seda ravimit, kui märkate lahuses värvuse muutust või sadestumist.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

**6. Pakendi sisu ja muu teave****Mida Zoledronic acid Teva sisaldab**

- Toimeaine on zoledroonhape. Üks viaal sisaldab 4 mg zoledroonhapet (monohüdraadina).
- Teised koostisosad on mannitool, naatriumtsitraat ja süstevesi.

**Kuidas Zoledronic acid Teva välja näeb ja pakendi sisu**

Zoledronic acid Teva't turustatakse infusioonilahuse kontsentratsioonina. Iga plastikust või läbipaistvast klaasist viaal sisaldab 5 ml selget, värvitut kontsentraati.

Zoledronic acid Teva't turustatakse pakendites, mis sisaldavad 1, 4 või 10 viaali. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

**Müügiloa hoidja**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Holland

**Tootjad**

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Holland

PLIVA Croatia Ltd  
Prilaz baruna Filipovića 25,

10 000 Zagreb  
Horvaatia

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

**België/Belgique/Belgien**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Tél/Tel: +32 38207373

**Lietuva**

UAB Teva Baltics  
Tel: +370 52660203

**България**

Тева Фарма ЕАД  
Тел: +359 24899585

**Luxembourg/Luxemburg**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 38207373

**Česká republika**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251007111

**Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Tel: +36 12886400

**Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44985511

**Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel: +44 2075407117

**Deutschland**

TEVA GmbH  
Tel: +49 73140208

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 8000228400

**Eesti**

UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 6610801

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66775590

**Ελλάδα**

Specifar A.B.E.E.  
Τηλ: +30 2118805000

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1970070

**España**

Teva Pharma, S.L.U.  
Tel: +34 913873280

**Polska**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 223459300

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 155917800

**Portugal**

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos,  
Lda.  
Tel: +351 214767550

**Hrvatska**

Pliva Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 13720000

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L.  
Tel: +40 212306524

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Slovenija**

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 15890390

**Ísland**

Teva Pharma Iceland ehf.  
Sími: +354 5503300

**Slovenská republika**

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 257267911

**Italia**

Teva Italia S.r.l.  
Tel: +39 028917981

**Suomi/Finland**

Teva Finland Oy  
Puh/Tel: +358 201805900

**Κύπρος**

Specifar A.B.E.E.  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 2118805000

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42121100

**Latvija**

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  
Tel: +371 67323666

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Infoleht on viimati uuendatud {KK.AAAA}**

**Muud teabeallikad**

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

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

**Kuidas Zoledronic acid Teva't ette valmistada ja manustada**

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

**Ärge lahjendage Zoledronic acid Teva kontsentraati kaltsiumi või muid bivalentseid katioone sisaldava lahusega, nt Ringeri laktaatlahusega.**

Juhend vähendatud annusega Zoledronic acid Teva lahuse valmistamiseks

Võtke vajalik kogus kontsentraati:

- 4,4 ml kontsentraati 3,5 mg annuse valmistamiseks
- 4,1 ml kontsentraati 3,3 mg annuse valmistamiseks
- 3,8 ml kontsentraati 3,0 mg annuse valmistamiseks
- Ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata lahus tuleb hävitada. Kasutada võib ainult selget lahust, mis ei sisalda osakesi ja mille värvus ei ole muutunud. Infusioonilahuse valmistamisel tuleb kasutada aseptilisi töövõtteid.
- Mikrobioloogilisest seisukohast tuleb lahjendatud infusioonilahus kohe ära kasutada. Palun vt allpool maksimaalse kasutusaja kohta.
- Zoledroonhappe lahus manustatakse ühekordse 15-minutilise veenisisesse infusioonina eraldi infusioonisüsteemi kaudu. Enne ja pärast ravimi manustamist tuleb kontrollida, kas patsient on piisavalt hüdreeritud.
- Erinevat tüüpi polüvinüülkloriidist, polüetüleenist ja polüpropüleenist valmistatud infusioonisüsteemidega läbi viidud uuringud ei ole näidanud sobimatust zoledroonhappega.
- Andmeid zoledroonhappe sobivusest manustamiseks koos teiste veenisiseselt manustatavate ainetega on ebapiisavalt, seetõttu ei tohi zoledroonhappe lahust segada teiste ravimite/ainetega ja selle manustamiseks tuleb kasutada eraldi infusioonisüsteemi.

## **Kuidas Zoledronic acid Teva't säilitada**

### **Avamata viaal**

- Zoledronic acid Teva't tuleb hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage Zoledronic acid Teva't pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud viaalil ja karbil pärast „EXP“.

### **Lahjendatud lahus**

- Pärast manustamiskõlblikuks muutmist tuleb ravim ära kasutada kohe. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab säilitusaegade ja -tingimuste eest kasutaja ja ravimit tuleb hoida külmikus temperatuuril 2°C...8°C.
- Kogu aeg ravimi lahustamise, külmikus säilitamise ja manustamise vahel ei tohi ületada 24 tundi.