

Ravimil on müügiluba lõppenud

**I LISA**

**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zoledronic acid Actavis 4 mg/5 ml infusioonilahuse kontsentraat

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

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

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat).

Selge värvitu infusioonilahuse kontsentraat.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

- Luukude haarava kaugelearenenud pahaloomulise kasvaja täiskasvanud patsientidel luustikuga seotud tüsistuste (patoloogilised luumurrud, seljaaju kompressioon, luude kiiritusravi või operatsioon, tuumorist indutseeritud hüperkaltsemia) vältimine. Zoledronic acid Actavis'ega ravi saavatele patsientidele tuleb anda pakendi infoleht ja patsiendi meeldetuletuskaart.
- Tuumorist indutseeritud hüperkaltsemia (TIH) täiskasvanud patsientidel.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Zoledronic acid Actavis't võivad patsientidele määrata ja manustada ainult intravenoosse bisfosfonaadi manustamises kogenud tervishoiutöötajad.

#### Annustamine

Luustikuga seotud tüsistuste vältimine luukude haarava kaugelearenenud pahaloomulise kasvaja patsientidel

Täiskasvanud ja eakad

Soovitav annus luustikuga seotud tüsistuste vältimiseks luukude haarava kaugelearenenud pahaloomulise kasvaja 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 skeletitüsistuste ennetamiseks tuleb arvestada, et ravitoime ilmneb 2...3 kuu pärast.

#### Tuumorist indutseeritud hüperkaltsemia (TIH) ravi

Täiskasvanud ja eakad

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

#### Neerupuudulikkus

Tuumorist indutseeritud hüperkaltsemia:

Raske neerupuudulikkusega TIH patsientidel võib ravi Zoledronic acid Actavis'ega alustada vaid pärast võimaliku riski/eeldatava kasu suhte hindamist. Kliinilistest uuringutest arvati välja patsiendid, kellel kreatiniinisaldus seerumis oli  $>400 \mu\text{mol/l}$  või  $>4,5 \text{ mg/dl}$ . Annuse kohaldamine ei ole vajalik TIH patsientidel seerumi kreatiniinisaldusega  $<400 \mu\text{mol/l}$  või  $<4,5 \text{ mg/dl}$  (vt lõik 4.4).

*Luustikuga seotud tüsistuste vältimine luukude haarava kaugelearenenud pahaloomulise kasvaja patsientidel:*

Multiipelmüeloomi või soliidtuumori luumetastaasidega patsientide ravi alustamisel tuleb määrata seerumi kreatiniinisaldus ja kreatiniinikliirens (CLcr). Kreatiniinikliirensi arvutamiseks lähtuvalt seerumi kreatiniinisaldusest kasutatakse Cockcroft-Gault valemit. Zoledronic acid Actavis't ei soovitata kasutada raske neerupuudulikkusega patsientidel, kellel kreatiniinikliirens on  $<30 \text{ ml/min}$ . zoledroonhappe kliinilistest uuringutest arvati välja patsiendid, kellel seerumi kreatiniinisaldus oli  $>265 \mu\text{mol/l}$  või  $>3,0 \text{ mg/dl}$ .

Kerge kuni keskmise neerupuudulikkusega luumetastaasidega patsientidele kreatiniinikliirensiga  $30\ldots60 \text{ ml/min}$  on ravi alustamiseks soovitatavad järgmised Zoledronic acid Actavis'e annused (vt lõik 4.4):

| Kreatiniinikliirensi algväärtus (ml/min) | Zoledronic acid Actavis'e soovitatav annus* |
|------------------------------------------|---------------------------------------------|
| $> 60$                                   | 4,0 mg zoledroonhapet                       |
| 50...60                                  | 3,5 mg* zoledroonhapet                      |
| 40...49                                  | 3,3 mg* zoledroonhapet                      |
| 30...39                                  | 3,0 mg* zoledroonhapet                      |

\*Annused on arvestatud lähtuvalt soovitatavast AUC väärtusest  $0,66 \text{ (mg}\cdot\text{h/l)}$  (CLcr =  $75 \text{ ml/min}$ ). Vähendatud annus tagab neerupuudulikkusega patsientidel sama AUC kui tavapärane annus patsientidel kreatiniinikliirensiga  $75 \text{ ml/min}$ .

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

- kreatiniini sisalduse tõus  $0,5 \text{ mg/dl}$  või  $44 \mu\text{mol/l}$  võrra, kui algväärtus oli normi piires ( $<1,4 \text{ mg/dl}$  või  $<124 \mu\text{mol/l}$ );
- kreatiniini sisalduse tõus  $1,0 \text{ mg/dl}$  või  $88 \mu\text{mol/l}$  võrra, kui algväärtus ei olnud normi piires ( $>1,4 \text{ mg/dl}$  või  $>124 \mu\text{mol/l}$ ).

Kliinilistes uuringutes jätkati ravi Zoledronic acid Actavis'ega alles siis, kui kreatiniini väärtus ei erinenud rohkem kui 10% algväärtusest (vt lõik 4.4). Zoledronic acid Actavis-ravi tuleks jätkata sama annusega, mida kasutati enne ravi katkestamist.

#### *Lapsed*

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

#### Manustamisviis

Intravenoosne.

100 milliliitrit lahjendatud (vt lõik 6.6) Zoledronic acid Actavis  $4 \text{ mg/5 ml}$  infusioonilahuse kontsentratsioon tuleb manustada ühe intravenoosse infusioonina vähemalt 15 minuti kestel.

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

#### Juhend vähendatud annusega Zoledronic acid Actavis'e lahjendatud lahuse valmistamiseks

Võtke vajalik kogus kontsentrati vastavalt:

- $4,4 \text{ ml}$  lahust  $3,5 \text{ mg}$  annuse valmistamiseks
- $4,1 \text{ ml}$  lahust  $3,3 \text{ mg}$  annuse valmistamiseks
- $3,8 \text{ ml}$  lahust  $3,0 \text{ mg}$  annuse valmistamiseks

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

Zoledronic acid Actavis'e lahust ei tohi segada kaltsiumi või teisi bivalentseid katioone sisaldavate infusioonilahustega, nt Ringeri laktaatlahusega ja seda tuleb manustada ühe intravenoosse lahusega eraldi infusioonivooliku kaudu.

Patsiendid peavad enne ja pärast Zoledronic acid Actavis'e manustamist olema hästi hüdreeritud.

#### **4.3 Vastunäidustused**

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

#### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

##### Üldine

Enne Zoledronic acid Actavis'e manustamist tuleb jälgida, et patsient oleks piisavalt hüdreeritud.

Südamepuudulikkuse riskiga patsientidel tuleb vältida liigset hüdreerimist.

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

Osteoporoosi näidustustele ja Paget'i tõve raviks on saadaval ka teisi ravimeid, mille toimeaineks on zoledroonhape. Zoledronic acid Actavis'ega ravitavaid patsiente ei tohi samaaegselt selliste ravimitega ega ühegi teise bisfosfonaadiga ravida, kuna ravimite koostoimed ei ole teada.

##### Neerupuudulikkus

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

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

Zoledroonhape, kasutatuna vastavalt näidustustele, mis on märgitud lõikudes 4.1 ja 4.2, võib halvendada neerufunktsiooni. Potentsiaalset neerufunktsiooni kahjustuse riski võivad suurendada patsiendi dehüdreeritus, olemasolev neerukahjustus, zoledroonhape ja teiste bisfosfonaatide korduvad ravitsükliid, samuti teiste nefrotoksiliste ravimite kasutamine. Kuigi neerukahjustuse risk on väiksem 4 mg zoledroonhappe manustamisel 15 minuti jooksul, ei ole see siiski välistatud. Pärast 4 mg zoledroonhappe esimese või ühekordse annuse manustamist on patsientidel esinenud neerufunktsiooni kahjustust, mis progresseerus kuni neerupuudulikkuse ja dialüüsivajaduseni. Kreatiniini sisaldus seerumis võib tõusta patsiendil, kes on luustikuga seotud tüsistuste vältimiseks saanud pikemat aega soovitatud annuses zoledroonhapet.

Enne iga Zoledronic acid Actavis'e annuse manustamist tuleb määrata patsiendil seerumi kreatiniinisaldus. Mõõduka kuni keskmise neerupuudulikkusega luumetastaasidega patsientidele soovitatakse manustada väiksemad zoledroonhappe annused. Kui Zoledronic acid Actavis-ravi jooksul neerupuudulikkus süveneb, tuleb ravi katkestada. Ravi võib jätkata vaid siis, kui seerumi

kreatiniinisaldus ei erine rohkem kui 10% algväärtusest. Ravi Zoledronic acid Actavis'ega tuleb jätkata sama annusega, mida kasutati enne ravi katkestamist.

Arvestades kliiniliste ohutuse andmete puudumist zoledroonhappe kohta raske neerupuudulikkusega (kliinilistes uuringutes seerumi kreatiniinisalduse algväärtus  $\geq 400 \mu\text{mol/l}$  või  $\geq 4,5 \text{ mg/dl}$  TIH patsientidel ja  $\geq 265 \mu\text{mol/l}$  või  $\geq 3,0 \text{ mg/dl}$  luukude haarava kaugelearenenud pahaloolumulise kasvajaga patsientidel) ja väheste farmakokineetiliste andmete olemasolu ravimi kasutamisel raske neerupuudulikkusega (kreatiniini kliirensi algväärtus  $< 30 \text{ ml/min}$ ) patsientidel, ei soovitata neil Zoledronic acid Actavis'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

Zoledroonhappega ravitud patsientidel on kliinilistes uuringutes 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 bisfosfonaatide-ravi alustamist teha asjakohane hammaste läbivaatus koos ennetava hambaraviga ning individuaalne kasu-riski hindamine.

Iga patsiendi LON tekkeriski hindamisel tuleb arvesse võtta järgmisi riskitegureid:

- Bisfosfonaadi tugevus (väga tugevate ainete korral on risk suurem), manustamisviis (parenteraalse manustamise korral on risk suurem) ja bisfosfonaadi kumulatiivne annus
- Vähktõbi, kaasuvad haigused (nt aneemia, koagulopaatia, infektsioon), suitsetamine.
- Samaaegne ravi: kemoterapia, angiogeneesi inhibiitorid (vt lõik 4.5), pea- ja kaelapiirkonna kiiritusravi, kortikosteroidid
- Anamneesis hambahaigused, puudulik suuhügieen, periodontaalhaigused, invasiivsed dentaalprotseduurid (nt hamba väljatõmbamine) ja halvasti sobivad proteesid

Kõiki patsiente tuleb julgustada korralikult jälgima suuhügieeni, käima regulaarselt hammaste kontrollis ja Zoledronic acid Actavis-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

Bisfosfonaatide kasutamise korral on teatatud väliskuulmekanali osteonekroosist, peamiselt pikaajalise ravi korral. Väliskuulmekanali osteonekroosi võimalike riskitegurite hulka kuuluvad steroidide kasutamine, keemiaravi ja/või lokaalsed riskitegurid, nagu infektsioon või trauma. Väliskuulmekanali osteonekroosi võimalust tuleb arvesse võtta bisfosfonaate saavate patsientide puhul, kellel tekivad kõrvaadega seotud sümptomid, sh krooniline kõrvapõletik.

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

#### Lihaste ja luude valu

Turuletulekujärgselt on teatatud luude, liigeste ja/või lihaste tugevatest ning ajuti kuni teovõimeetuks tegevatest valudest zoledroonhappe löikudes 4.1 ja 4.2 välja toodud näidustustel 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 subtrochantersetest ja diafüüsi murdudest. Need risti- või lühikesed põikimurrud võivad tekkida reieluu igas osas – vahetult allpool väikest põõrlit kuni ülalpool põndaülist laienemist. Need murrud tekivad mittetraumaatilistena või pärast minimaalset trauma ning mõned patsiendid kogevad enne täieliku reieluumurru teket nädalaid või kuid kehtvat valu reies või kubemes, millega sageli kaasnevad pingemurru kuvatavad tunnused. Murrud on sageli kahepoolsed, mistõttu tuleb reieluu keskosa murruga bisfosfonaatravi saavatel patsientidel uurida ka vastaspoolset reieluud. Teatatud on ka selliste murdude halvast paranemisest. Patsientidel, kellel kahtlustatakse atüüpilist reieluumurdu, tuleb patsiendi seisundi ja individuaalse kasu-riski hindamise järel kaaluda bisfosfonaatravi lõpetamist.

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

#### Hüpokaltseemia

Zoledronic acid Actavis'ega ravitud patsientidel on teatatud hüpokaltseemia juhtudest. Teatatud on ka südame arütmiatest ja neuroloogilistest kõrvaltoimetest (sh krampid, hüpoesteesia ja tetaania), mis tekkisid sekundaarselt ägedate hüpokaltseemia juhtude tagajärjel. Teatatud on ka hospitaliseerimist vajavatest hüpokaltseemia rasketest juhtudest. Mõnedel juhtudel võib hüpokaltseemia olla eluohtlik (vt lõik 4.8).

Ettevaatust nõuab zoledroonhappe 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 zoledroonhappe-ravi alustamist. Patsiendid peavad kasutama piisavalt kaltsiumi ja vitamiin D toidulisandeid.

#### Abiained

##### Natrium

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

#### **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 seendu 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 Actavis'e kasutamine koos teiste potentsiaalselt nefrotoksiliste ravimitega. Tähelepanu tuleks pöörata ka ravi ajal tekkida võivale hüpomagnesemiale.

Hulgimüeloomiga patsientidel võib samaaegne talidomiidi kasutamine koos Zoledronic acid Actavis'ega suurendada neerufunktsiooni kahjustuse riski.

Ettevaatust nõuab Zoledronic acid Actavis'e manustamine koos antiangiogeensete ravimitega, kuna patsientidel, kes on saanud neid ravimeid samaaegselt on täheldatud LON esinemissageduse suurenemist.

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

##### Rasedus

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

##### Imetamine

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

##### Fertiilsus

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

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Kõrvaltoimed nagu peeringlus ja unisus võivad avaldada toimet autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele, seetõttu tuleks Zoledronic acid Actavis'e kasutamise ajal autojuhtimisel ja masinate käsitsemisel olla ettevaatlik.

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

##### Ohutusomaduste kokkuvõte

Kolme päeva jooksul pärast zoledroonhappe manustamist on sageli registreeritud akuutse faasi reaktsiooni, mille sümptomitena võivad esineda luuvalu, palavik, väsimus, 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, akuutse 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:      | segasusseisund                                                 |
| <b><i>Närvisüsteemi häired</i></b>                             | sage:      | peavalu                                                        |
|                                                                | aeg-ajalt: | pearinglus, paresteesia, düsgeusia                             |
|                                                                |            | hüpoesteesia, hüperesteesia,                                   |
|                                                                |            | treemor, unisus                                                |
|                                                                | väga harv: | krambid, hüpoesteesia ja tetaania (sekundaarne hüpokaltseemia) |
| <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, süngoopi                              |
|                                                                |            | või vereringe seiskumist põhjustav                             |
|                                                                |            | hüpotensioon                                                   |
|                                                                | harv:      | Bradükardia, südame arütmia                                    |
|                                                                |            | (sekundaarne hüpokaltseemia)                                   |
| <b><i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i></b> | aeg-ajalt: | Düspnoe, köha,                                                 |
|                                                                |            | bronhokonstriksioon                                            |
|                                                                | harv:      | Interstitiaalne kopsuhaigus                                    |
| <b><i>Seedetrakti häired</i></b>                               | sage:      | iiveldus, oksendamine, vähenenud                               |
|                                                                |            | söögiisu                                                       |
|                                                                | 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>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</i></b>         | sage:      | luuvalu, müalgia, liigesvalu,                                  |
|                                                                |            | generaliseerunud valu.                                         |
|                                                                | aeg-ajalt: | spasmid, lõualuu osteonekroos                                  |

|                                                      |                                                                                                                                                                                      |
|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| väga harv:                                           | väliskuulmekanali osteonekroos (bisfosfonaatide klassiefekt) ja osteonekroos teistes kehapiirkondades, sealhulgas puusa ja reieluu osteonekroos                                      |
| <b>Neerude ja kuseteede häired</b>                   |                                                                                                                                                                                      |
| sage:                                                | neerufunktsiooni häired                                                                                                                                                              |
| aeg-ajalt:                                           | äge neerupuudulikkus, hematuuria, proteinuuria                                                                                                                                       |
| harv:                                                | omandatud Fanconi sündroom                                                                                                                                                           |
| <b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b> |                                                                                                                                                                                      |
| sage:                                                | palavik, gripitaoline sündroom (sh väsimus, lihasjäikus, halb enesetunne ja õhetus)                                                                                                  |
| aeg-ajalt:                                           | asteenia, perifeersed tursed, reaktsioonid süstekohal (sh valu, nahaärritus, turse, induratsioon), valu rindkeres, kehakaalu suurenemine, anafülaktiline reaktsioon/šokk, urtikaaria |
| Harv:                                                | artriit ja liigese turse akuutse faasi reaktsiooni sümptomina                                                                                                                        |
| <b>Uuringud</b>                                      |                                                                                                                                                                                      |
| väga sage:                                           | hüpfosfateemia                                                                                                                                                                       |
| sage:                                                | kreatiniini ja urea sisalduse tõus veres, hüpokaltseemia                                                                                                                             |
| aeg-ajalt:                                           | hüpomagneseemia, hüpokaleemia                                                                                                                                                        |
| harv:                                                | hüperkaleemia, hüpernatreemia                                                                                                                                                        |

#### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

##### Neerufunktsiooni kahjustus

Zoledroonhappe manustamise korral vastavalt lõikudes 4.1 ja 4.2 näidustatule 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 infusioonaja kasutamine. Pärast 4 mg zoledroonhappe algannuse või ühekordse annuse manustamist on patsientidel registreeritud neerufunktsiooni halvenemist, neerukahjustuse ja dialüüsivajaduse teket (vt lõik 4.4).

##### Lõualuu osteonekroos

Luuresorptsiooni inhibeerivate ravimitega, nagu zoledroonhappega ravitud patsientidel, peamiselt vähihaigetel, on teatatud osteonekroosi (lõualuu) tekkest (vt lõik 4.4). Paljud neist patsientidest on 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 topeltpimedas kontrollitud uuringus, kus uuriti üks kord aastas manustatud 5 mg zoledroonhappe efektiivsust ja ohutust postmenopausaalse osteoporoosi (PMO) ravis võrreldes platseeboga, oli kodade virvendusarütmia üldine esinemissagedus 5 mg 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.

#### Akute 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 subtrohhanteersed ja diafüüsi murrud (bisfosfonaatide klassi kõrvaltoime).

#### Hüpokaltseemiaga seotud kõrvaltoimed

Zoledroonhappe kasutamisel vastavalt tema kinnitatud näidustustele on täheldatud olulise riskina hüpokaltseemia teket. Nii kliinilistes uuringutes kui turuletulekujärgselt kirjeldatud juhtude põhjal on piisavalt tõendeid, mis toetavad seost zoledroonhappe 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 täheldatud on neerufunktsiooni häireid (sh neerupuudulikkust) ja seerumi elektrolüütide (sh kaltsiumi, fosfori ja magneesiumi) sisalduse muutusi. Hüpokaltseemia korral peab kliinilise näidustuse korral manustama kaltsiumglükonaati infusioonina.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: luuhaiguste ravimid, bisfosfonaadid, ATC-kood: M05BA08

Zoledroonhappe 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 zoledroonhappe luu resorptsiooni avaldamata seejuures negatiivset toimet luu formeerumisele, mineraliseerumisele ja mehhaanilistele omadustele.

Lisaks väga tugevale luu resorptsiooni inhibeerivale toimele avaldab zoledroonhappe 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 kasvaja patsientidel

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

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

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

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

\* sh vertebraal- ja mittevertebraalmurrud

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

NA Pole kohaldatav

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

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

\* sh vertebraal- ja mittevertebraalmurrud

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

NA Pole kohaldatav

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

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

|                                   | <u>Kõik LST (+TIH)</u> |                   | <u>Luumurrud*</u>   |                   | <u>Radioteraapia luustikule</u> |                   |
|-----------------------------------|------------------------|-------------------|---------------------|-------------------|---------------------------------|-------------------|
|                                   | Zoledroon-hape 4 mg    | Pamidronaat 90 mg | Zoledroon-hape 4 mg | Pamidronaat 90 mg | Zoledroon-hape 4 mg             | Pamidronaat 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                           |                   |
| Keskmine aeg LSTni (päevad)       | 376                    | 356               | Ei saanud           | 714               | Ei saanud                       | Ei saanud         |
| p-väärtus                         | 0,151                  |                   | 0,672               |                   | 0,026                           |                   |
| Luustiku haigestumuse tase        | 1,04                   | 1,39              | 0,53                | 0,60              | 0,47                            | 0,71              |
| p-väärtus                         | 0,084                  |                   | 0,614               |                   | 0,015                           |                   |
| Tüsistuste riski vähenemine** (%) | 16                     | -                 | NA                  | NA                | NA                              | NA                |
| p-väärtus                         | 0,030                  |                   | NA                  |                   | NA                              |                   |

\* sh vertebraal- ja mittevertebraalmurrud

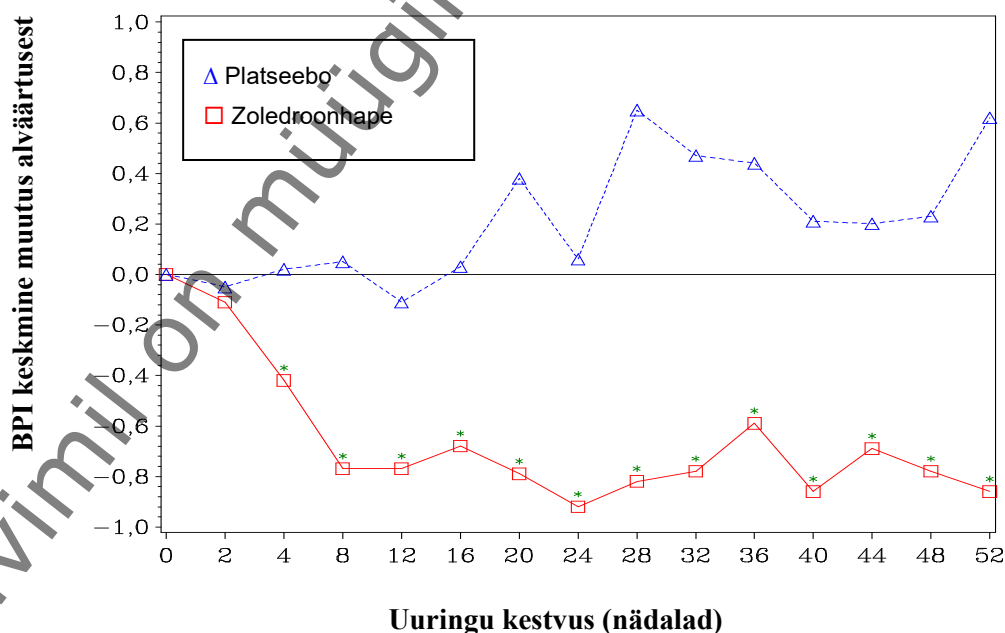
\*\* Arvestades kõiki luustikuga seotud tüsistusi, nii koguarv kui ka aeg tüsistuse tekkeni uuringu jooksul

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

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

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

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



Uuring CZOL446EUS122/SWOG

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

3491 hinnatud patsiendi hulgast kinnitati 87 lõualuu osteonekroosi diagnoosiga juhtu. Kinnitatud lõualuu osteonekroosi juhtude üldine hinnanguline kumulatiivne esinemissagedus 3. aastal oli 2,8%

(95% CI: 2,3...3,5%). Esinemismäärad olid 1. aastal 0,8% ja 2. aastal 2,0%. Kinnitatud lõualuu osteonekroosi esinemismäär 3. aastal oli kõrgeim müeloomipatsientidel (4,3%) ja madalaim rinnavähiga patsientidel (2,4%). Kinnitatud lõualuu osteonekroosi juhte oli statistiliselt oluliselt rohkem hulgimüeloomi patsientidel ( $p=0,03$ ) kui teistel kasvajatel kombineeritult.

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

Kliinilised uuringud tuumorist indutseeritud hüperkaltseemia (TIH) näidustusel on näidanud, et zoledroonhappe toimele väheneb seerumi kaltsiumisisaldus ja uriiniga 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

Keskmiselt normaliseerus seerumi kaltsiumisisaldus 4 päevaga. Keskmise aeg 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: 0,001 4 mg ja 0,007 8 mg kohta). Zoledroonhappe erinevate annustega ravitud gruppide vahel ei olnud statistiliselt olulist erinevust.

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

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

#### Lapsed

##### Kliinilise uuringu tulemused raskekujulise osteogenesis imperfecta'ga 1-17 aastaste pediaatriliste patsientide ravis

Intravenoosse zoledroonhappe tõhusust raskekujulise osteogenesis imperfecta'ga (I, III ja IV tüüpi) 1-17 aastaste pediaatriliste patsientide ravis võrreldi intravenoosse pamidronaadiga rahvusvahelises, mitmekeskuselises, randomiseeritud avatud uuringus, mille kummaski ravigrupis oli vastavalt 74 ja 76 patsienti. Uuringu raviperiood kestis 12 kuud, millele järgnes 4-9 nädalane skriiningperiood, mille jooksul võtsid patsiendid vähemalt 2 nädalat D-vitamiini ja kaltsiumilisandit. Kliinilise programmi raames manustati 1-3 aastastele patsientidele 0,025 mg/kg zoledroonhapet (maksimaalne üksikannus oli 0,35 mg) iga 3 kuu tagant ja 3-17 aastastele patsientidele 0,05 mg/kg zoledroonhapet (maksimaalne üksikannus oli 0,83 mg) iga 3 kuu tagant. Viidi läbi jätku-uuring, et hinnata zoledroonhappe üks kord ja kaks korda aastas manustamise pikaajalist üldist ja 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% (sääreluu) zoledroonhappega ravitud patsientidel vs 12% ja 5% pamidronaadiga ravitud patsientidel, kellel on raskekujuline *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 raskekujulise *osteogenesis imperfecta* ga patsientidel esineb luumurde sageli haigusprotsessist tingituna.

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

**Tabel 6:** Raskekujulise *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:                                                   | Nasofarüüngiit                                  |
| <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).

Raskekujulise *osteogenesis imperfecta* ga lastel tundub zoledroonhappe olevat 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 zoledroonhappega 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 kolmefaasiliselt: kiire kahefaasiline süsteemne puhastumine, poolväärtusajad  $t_{1/2\alpha}$  0,24 tundi ja  $t_{1/2\beta}$  1,87 tundi, millele järgneb pikk eliminatsioonifaas poolväärtusajaga  $t_{1/2\gamma}$  146 tundi. Korduval manustamisel 28-päevase intervalliga ei täheldatud zoledroonhappe kumuleerumist plasmas. Zoledroonhappe ei metaboliseeru ja eritub muutumatult uriiniga. Esimese 24 tunni jooksul eritub uriiniga  $39 \pm 16\%$  manustatud annusest, ülejäänud seondub luukoega.

Luukoest eritub see väga aeglaselt tagasi süsteemsesse ringesse ja elimineerub uriiniga. Kogukliirens on  $5,04 \pm 2,5$  l/t sõltumata annusest, soost, vanusest, rassist ja kehakaalust. Infusioonija pikendamisel 5-lt 15-le minutile vähenes zoledroonhappe kontsentratsioon infusiooni lõpuks 30%, kuid kontsentratsioonikõvera aluse pindala suurus jäi samaks.

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

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

Zoledroonhappe renaalne kliirens oli sõltuvuses kreatiniini kliirensist, olles viimasest  $75 \pm 33\%$  ja oli 64 vähihaigega uuringus keskmiselt  $84 \pm 29$  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

##### Pediaatrilised patsiendid

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

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

#### Äge toksilisus

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

#### Subkrooniline ja krooniline toksilisus

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

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

Ohutusandmed pikaajalistest korduva parenteraalse manustamisega uuringutest, mis selgitaksid toimet neerudele, on ebapiisavad. Kumulatiivne kõrvaltoimete puudumise tase üksikannustega (1,6 mg/kg) ja kuni üks kuu kestvatel korduvmanustamisega (0,06...0,6 mg/kg/päevas) uuringutes ei näidanud toimet neerudele, kui kasutati annuseid, mis on ekvivalentsed või suuremad inimestel kasutatavatest maksimaalsetest terapeutilistest annustest. Zoledroonhappe korduvmanustamised annustes, mis olid inimestel kasutatavate maksimaalsete terapeutiliste annuste piires, põhjustasid toksikoloogilisi nähte teistes organites, sealhulgas seedetraktis, maksas, põrnas, kopsudes ning veenide punktsioonikohtades.

#### Reproduktiivne toksilisus

Zoledroonhappe osutus teratogeenseks kasutatuna rottidel subkutaanselt annuses  $\geq 0,2$  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 mutageensustestides ei leitud zoledroonhappel mutageenseid omadusi ja kartsinogeensustestid ei tõendanud kartsinogeenset toimet.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Mannitool  
Naatriumtsitraat  
Süstevesi

### **6.2 Sobimatus**

Võimaliku sobimatuse vältimiseks tuleb Zoledronic acid Actavis'e infusioonilahuse kontsentrati lahjendada 0,9% naatriumkloriidi- või 5% glükoosilahusega.

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

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

Pärast lahjendamist: Keemiline ja füüsikaline stabiilsus on näidatud 24 tunni vältel temperatuuridel 2°C...8°C ja 25°C pärast lahjendamist 100 ml-s 0,9% naatriumkloriidi lahuses või 100 ml-s 5% glükoosilahuses.

Mikrobioloogilise puhtuse tagamiseks tuleb infusioonilahus kasutada kohe pärast lahjendamist. Kui infusioonilahus ei ole kohe kasutatud, siis kasutusaegade ja -tingimuste täitmise eest vastutab kasutaja ning see ei tohiks ületada 24 tundi 2°C...8°C. Jahutatud lahuse temperatuuri peab enne manustamist võrdsustama toatemperatuuriga.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

## 6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

5 ml kontsentraadi plastikviaal on läbipaistev, värvitu oleofiinpolümeerist viaal, mis on suletud fluoropolümeerkattega bromobutüül kummikorgi ning alumiiniumkattega, millel on plastikust *flip-off* osa.

Pakendi suurused: 1, 4 või 10 viaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## 6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Esmalt tuleb viaalist vajalik kogus kontsentraati lahjendada 100 ml kaltsiumit mittesisaldava infusioonilahusega (0,9% naatriumkloriidi- või 5% glükoosilahusega).

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

Infusioonilahuse valmistamisel tuleb kasutada aseptilisi töövõtteid. Ainult ühekordseks kasutamiseks.

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

Tervishoiutöötajatel soovitatakse kasutamata Zoledronic acid Actavis'e lahust mitte kallata kanalisatsioonisüsteemi.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## 7. MÜÜGILOA HOIDJA

Actavis Group PTC ehf.  
Dalshraun  
220 Hafnarfjörður  
Island

## 8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/759/001  
EU/1/12/759/002  
EU/1/12/759/003

## 9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20. aprill 2012  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 09. detsember 2016

## 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 VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- 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 VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**

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

Actavis Italy S.p.A  
Via Pasteur, 10  
20014 Nerviano (MI)  
Itaalia

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

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

**C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

• **Perioodilised ohutusuanded**

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

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

• **Riskijuhtimiskava**

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

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

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

Kui perioodilise ohutusuande esitamine ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad jäävad samasse ajavahemikku, võib need esitada samal ajal.

**Riski minimeerimise lisameetmed**

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

Ravimil on müügiluba lõppenud

### **III LISA**

#### **PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

Ravimil on müügiluba lõppenud

#### **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****VIAALI KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Zoledronic acid Actavis 4 mg/5 ml infusioonilahuse kontsentraat  
*acidum zoledronicum*

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks viaal sisaldab 4 mg zoledroonhapet (monohüdraadina).

**3. ABIAINED**

Sisaldab mannitooli, naatriumtsitraati ja süstevett.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Infusioonilahuse kontsentraat

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

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

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

Kõlblikkusaeg pärast lahjendamist: vt pakendiinfolehte.

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

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

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Actavis Group PTC ehf.  
220 Hafnarfjörður  
Island

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/12/759/001 1 viaal  
EU/1/12/759/002 4 viaali  
EU/1/12/759/003 10 viaali

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

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

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

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

<Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.>  
<Ei kohaldata.>

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

<PC {number} [tootekood]  
SN {number} [seerianumber]  
NN {number} [riiklik hüvitisnumber või mõni teine riiklik ravimit identifitseeriv number]>  
<Ei kohaldata.>

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

**VIAALI SILT**

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

Zoledronic acid Actavis 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**

4 mg/5 ml

**6. MUU**

[Actavis logo]

Ravimil on müügiluba lõppenud

#### **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### Zoledronic acid Actavis 4 mg/5 ml infusioonilahuse kontsentraat zoledroonhape

**Enne Zoledronic acid Actavis'e kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku infot.**

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

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

Zoledronic acid Actavis'e 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 hüperkaltsëemiaks.

#### 2. Mida on vaja teada enne Zoledronic acid Actavis'e kasutamist

Järgige täpselt arstilt saadud juhiseid.

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

#### Zoledronic acid Actavis't ei tohi kasutada

- kui olete zoledroonhappe, mõne teise bisfosfonaadi (ravimigrupp millesse Zoledronic acid Actavis kuulub) või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui te imetate rinnaga.

#### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

**Enne Zoledronic acid Actavis'e kasutamist pidage nõu oma arstiga kui:**

- teil on olnud või on **neeruhaigus**.
- teil on olnud või on lõualuu **valu, turse või tuimus**, raskustunne lõualuus või hammaste logisemine. Teie arst võib soovitada teil enne Zoledronic acid Actavis'ega ravi alustamist käia hambakontrollis.

–  
kui teile tehakse **hambaravi** või on plaanis teha hambaoperatsioon, teavitage hambaarsti Zoledronic acid Actavis-ravist ning oma arsti hambaravist.

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

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

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

Zoledroonhappega ravitud patsientidel on teatatud kaltsiumisisalduse vähenemisest veres (hüpokaltseemiast), mis võib mõnikord tekitada lihaskrampe, naha kuivust, põletustunnet. Teatatud on ka südame rütmihäiretest (südame arütmia), krampidest, spasmidest ja kangeustkrampidest (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 Actavis annusega alustamist. Teile määratakse piisavas koguses kaltsiumi ja vitamiin D toidulisandeid.

#### **Patsiendid vanuses 65 aastat ja eakamad**

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

#### **Lapsed ja noorukid**

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

#### **Muud ravimid ja Zoledronic acid Actavis**

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 verevähki, mis kahjustab luid, raviks) või mõnda muud ravimit, mis võib kahjustada neerude tööd.
- Teisi ravimeid, mis sisaldab samuti zoledroonhapet ning mida kasutatakse osteoporoosi ja teiste mittekasvajaliste luuhaiguste raviks, või mis tahes teine bisfosfonaat, kuna nende ravimite koosmõju Zoledronic acid Actavis'ega 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 Actavis't kasutada. Informeerige arsti juhul, kui te olete rase või arvate et olete rasestunud.

Imetamise ajal ei tohi Zoledronic acid Actavis't teile manustada.

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

#### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

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

### **Zoledronic acid Actavis sisaldab naatriumi**

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

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

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

#### **Milline on tavaline Zoledronic acid Actavis'e annus?**

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

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

- Kui teid ravitakse luumetastaasidest põhjustatud luutüüstuste ennetamiseks, manustatakse teile üks Zoledronic acid Actavis't infusioon iga kolme kuni nelja nädala tagant.
- Kui teid ravitakse vere kaltsiumisisalduse vähendamiseks, manustatakse teile üldjuhul ainult üks Zoledronic acid Actavis'e infusioon.

#### **Kuidas Zoledronic acid Actavis't manustatakse?**

- Zoledronic acid Actavis't manustatakse tilgana (veeninfusiooni teel), mis peab kestma vähemalt 15 minutit ja peab manustama üksiku intravenoosse lahuse eraldi infusioonivooliku kaudu.

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

#### **Kui teile manustatakse Zoledronic acid Actavis'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** (võib mõjutada 1 kuni 10 kasutajat):

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

**Aeg-ajalt** (võib mõjutada 1 kuni 100 kasutajat):

- Valu suus, hammastes ja/või lõualuus, paistetust või mitteparanevad villid suuõõnes või lõuapiirkonnas, eritis, tuimus või raskustunne lõualuus või hamba loksuma hakkamine. Need võivad olla lõualuu kahjustuse (osteonekroosi) märgid. Kui teil esinevad need sümptomid

Zoledronic acid Actavis ravi ajal või pärast ravi lõppu, rääkige sellest kohe oma arstile ja hambaarstile.

- Zoledroonhappe manustamise korral postmenopausaalse osteoporoosi raviks on patsientidel täheldatud südame rütmihäireid (kodade virvendusarütmia). Praegu ei ole selge, kas südame rütmihäireid põhjustab zoledroonhape; kui teil aga tekivad pärast zoledroonhappe manustamist sellised sümptomid, peate te sellest oma arstile teatama.
- Tõsine allergiline reaktsioon: hingeldus, peamiselt näo ja kurgu paistetus.

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

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

#### **Väga harv (võib mõjutada 1 kuni 10 000 kasutajat):**

- 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 Actavis-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 (võib mõjutada rohkem kui 1 kasutajat 10st):**

- Madal fosfaaditase veres.

##### **Sage (võib mõjutada 1 kasutajat 10st):**

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

##### **Aeg-ajalt (võib mõjutada 1 kasutajat 100st):**

- 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 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 (võib mõjutada 1 kasutajat 1000st):**

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

**Väga harv** (võib mõjutada 1 kasutajat 10000st):

- 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 Actavis't säilitada**

Teie raviarst, apteeker ja meditsiiniõde teavad kuidas Zoledronic acid Actavis't õigesti säilitada.

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

### **Mida Zoledronic acid Actavis sisaldab**

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

### **Kuidas Zoledronic acid Actavis välja näeb ja pakendi sisu**

Zoledronic acid Actavis't turustatakse läbipaistva värvitu infusioonilahuse kontsentraadina (steriilse kontsentraadina) plastikviaalides. Üks viaal sisaldab 5 mg lahust.

Zoledronic acid Actavis't turustatakse pakendites, milles on kas 1, 4 või 10. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **Müügiloa hoidja**

Actavis Group PTC ehf.  
Dalshraun 1  
220 Hafnarfjörður  
Island

### **Tootja**

Actavis Italy S.p.A.  
Via Pasteur 10  
20014 Nerviano (MI)  
Italy

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

**България**

Тева Фарма ЕАД  
Тел: +359 24899585

**Česká republika**

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

**Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44985511

**Deutschland**

ratiopharm GmbH  
Tel: +49 73140202

**Eesti**

UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 6610801

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 155917800

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Ísland**

Teva Pharma Iceland ehf.  
Sími: +354 5503300

**Italia**

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

**Κύπρος**

Specifar A.B.E.E.

**Lietuva**

UAB Teva Baltics  
Tel: +370 52660203

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Tel: +36 12886400

**Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel: +44 2075407117

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 8000228400

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66775590

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1970070

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Teva Finland Oy  
Puh/Tel: +358 201805900

**Sverige**

Teva Sweden AB

Ελλάδα  
Τηλ: +30 2118805000

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 {kuu AAAA}**

#### **Muud teabeallikad**

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

**Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:**

#### **Kuidas valmistada ja manustada Zoledronic acid Actavis't**

- 4 mg Zoledronic acid Actavis'e infusioonilahuse saamiseks tuleb Zoledronic acid Actavis'e kontsentratsioon (5,0 ml) lahjendada edasi 100 ml kaltsiumi või muid bivalentseid katioone mittesisaldava infusioonilahusega. Kui vajalik on väiksem Zoledronic acid Actavis'e annus, võtke vastavalt vajalik kogus kontsentrati nagu kirjeldatud allpool ja seejärel lahjendage see 100 ml infusioonilahusega. Võimalike sobimatuste vältimiseks tuleks kasutada 0,9% naatriumkloriidi- või 5% glükoosilahust.

**Ärge lahjendage Zoledronic acid Actavis'e lahust kaltsiumi või muid bivalentseid katioone sisaldava lahusega, nt Ringeri laktaatlahusega.**

Juhend vähendatud annusega Zoledronic acid Actavis'e lahuse valmistamiseks:

Võtke vajalik kogus kontsentrati järgnevalt:

- 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
- 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.
  - Säilivus pärast lahjendamist: Keemiline ja füüsikaline stabiilsus on näidatud 24 tunni jooksul temperatuuridel 2°C...8°C ja 25°C pärast 100 ml-s 0,9% naatriumkloriidi lahuses või 100-s 5% glükoosilahuses lahjendamist. Mikrobioloogilise puhtuse tagamiseks tuleb infusioonilahus kasutada kohe pärast lahjendamist. Kui infusioonilahus ei ole kohe kasutatud, siis kasutusaegade ja -tingimuste täitmise eest vastutab kasutaja ning see ei tohiks ületada 24 tundi 2°C...8°C. Jahutatud lahuse temperatuuri peab siis enne manustamist võrdsustama toatemperatuuriga.
  - Zoledroonhappe lahus manustatakse ühekordse 15-minutilise veenisisesse infusioonina eraldi infusioonivooliku kaudu. Enne ja pärast ravimi manustamist tuleb kontrollida, kas patsient on piisavalt hüdreeritud.
  - Andmeid Zoledronic acid Actavis'e sobivusest manustamiseks koos teiste veenisiseselt manustatavate ainetega on ebapiisavalt, seetõttu ei tohi Zoledronic acid Actavis'e lahust segada teiste ravimite/ainetega ja selle manustamiseks tuleb kasutada eraldi infusioonisüsteemi.

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

- Zoledronic acid Actavis't tuleb hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage Zoledronic acid Actavis't pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud viaalil ja karbil pärast „EXP“.
- See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.
- Zoledronic acid Actavis'e säilitamistingimused pärast lahjendamist vt „Säilivus pärast lahjendamist“.

Ravimil on müügiluba lõppenud