

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zoledroonhape medac 4 mg/100 ml infusioonilahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks pudel 100 ml lahusega sisaldab 4 mg zoledroonhapet (*Acidum zoledronicum*) (monohüdraadina).

Üks ml lahust sisaldab 0,04 mg zoledroonhapet (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahus

Selge, värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Zoledroonhape medac'it võivad patsientidele määrata ja manustada ainult intravenoosse bisfosfonaadi manustamises kogenud tervishoiutöötajad. Zoledroonhape medac'iga ravitavatele patsientidele tuleb anda pakendi infoleht ja patsiendi meeldetuletuskaart.

Annustamine

Luustikuga seotud tüsistuste vältimine luukude haarava kaugelearenenud pahaloomulise kasvajaga patsientidel

Täiskasvanud ja eakad

Soovitatav 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 skeletitüsistuste 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.

Neerupuudulikkus

Tuumorist indutseeritud hüperkaltseemia:

Raske neerupuudulikkusega TIH patsientidel võib ravi zoledroonhappega alustada vaid pärast võimaliku riski/eeldatava kasu suhte hindamist. Kliinilistest uuringutest arvati välja patsiendid, kellel kreatiniinisaldus seerumis oli $>400 \mu\text{mol/l}$ 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 kasvajaga patsientidel:

Hulgimüeloomi või soliidtuumori luumetastaasidega patsientide zoledroonhapperavi alustamisel tuleb määrata seerumi kreatiniinisaldus ja kreatiniinikliirens (CLcr). Kreatiniinikliirensi arvutamiseks lähtuvalt seerumi kreatiniinisaldusest kasutatakse Cockcroft-Gault valemit. Zoledroonhapet ei soovitata kasutada raske neerupuudulikkusega patsientidel, kellel kreatiniinikliirens on $<30 \text{ ml/min}$. Kliinilistest uuringutest zoledroonhappega arvati välja patsiendid, kellel seerumi kreatiniinisaldus oli $>265 \mu\text{mol/l}$ või $>3,0 \text{ mg/dl}$.

Normaalse neerufunktsiooniga patsientidele (kreatiini kliirens $> 60 \text{ ml/min}$) võib zoledroonhappe 4 mg/100 ml infusioonilahust manustada otse, ilma täiendava ettevalmistuseta. Kerge kuni keskmise neerupuudulikkusega luumetastaasidega patsientidele kreatiniinikliirensiga $30\ldots60 \text{ ml/min}$ on ravi alustamiseks soovitatav järgmine zoledroonhappe annus (vt lõik 4.4):

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

*annused on arvestatud lähtuvalt soovitatavast AUC väärtusest $0,66 \text{ (mg}\cdot\text{h/l)}$ (CLcr = 75 ml/min).

Vähendatud annus tagab neerupuudulikkusega patsientidel sama AUC kui tavapärane annus patsientidel kreatiniinikliirensiga 75 ml/min .

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

- kreatiini 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 $< 124 \mu\text{mol/l}$);
- kreatiini 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 zoledroonhappega alles siis, kui kreatiini väärtus ei erinenud rohkem kui 10% algväärtusest (vt lõik 4.4). Zoledroonhapperavi tuleks jätkata sama annusega kui 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.

Zoledroonhappe medac'i 4 mg/100 ml infusioonilahus tuleb manustada ühe intravenoosse infusioonina vähemalt 15 minuti kestel.

Normaalse neerufunktsiooniga patsientidel, kelle kreatiini kliirens on $> 60 \text{ ml/min}$, ei ole zoledroonhappe 4 mg/100 ml infusioonilahust vaja lahjendada.

Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidele on soovitatav manustada madalamaid Zoledroonhappe medac 4 mg/100 ml infusioonilahuse annuseid (vt alalõike „Annustamine“ ülal ja lõiku 4.4).

Vähendatud annuse valmistamisel patsientidele, kelle kreatiniini kliirens on ≤ 60 ml/min, tuleb juhendada alljärgnevast tabelist 1. Eemaldage pudelist tabelis esitatud kogus Zoledroonhappe medac 4 mg/100 ml lahust ja asendage see võrdväärse koguse steriilse naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega või 5% glükoosi süstelahusega.

Tabel 1: Vähendatud annusega lahuse valmistamine Zoledroonhappe medac'i infusioonilahusest kontsentratsiooniga 4 mg/100 ml

Ravieelne kreatiniini kliirens (ml/min)	Eemaldage järgnev kogus Zoledroonhappe medac'i infusioonilahust (ml)	Asendage järgneva koguse steriilse naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuse või 5% glükoosi süstelahusega (ml)	Kohandatud annus (mg zoledroonhapet 100 ml-s)
50...60	12,0	12,0	3,5
40...49	18,0	18,0	3,3
30...39	25,0	25,0	3,0

Zoledroonhappe medac 4 mg/100 ml infusioonilahust 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 zoledroonhappe 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 zoledroonhappe manustamist tuleb jälgida, et patsient oleks piisavalt hüdreeritud.

Südamepuudulikkuse riskiga patsientidel tuleb vältida liigset hüdreerimist.

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

Osteoporoosi näidustusteks ja Pageti luuhaiguse raviks on saadaval ka muid zoledroonhapet toimeainena sisaldavaid ravimeid. Zoledroonhappe medac'iga ravitavaid patsiente ei tohi samaaegselt ravida nende ravimitega ega ühegi teise bisfosfonaadiga, kuna ravimite koostoimed ei ole teada.

Neerupuudulikkus

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

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

Zoledroonhappe võib halvendada neerufunktsiooni. Potentsiaalset neerufunktsiooni kahjustuse riski võivad suurendada patsiendi dehüdreeritus, olemasolev neerukahjustus, zoledroonhappe 4 mg ja teiste bisfosfonaatide korduvad ravitsüklid, 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 soovitatavas annuses zoledroonhapet.

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

Arvestades kliiniliste ohutusandmete 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 pahaloomulise kasvajaga patsientidel) ja väheste farmakokineetiliste andmete olemasolu ravimi kasutamisel raske neerupuudulikkusega (kreatiniini kliirensi algväärtus $< 30 \text{ ml/min}$) patsientidel, ei soovitata neil zoledroonhapet kasutada.

Maksapuudulikkus

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

Osteonekroos

Lõualuu osteonekroos

Zoledroonhappe manustamisel on patsientidel täheldatud kliinilistes uuringutes aeg-ajalt ja turuletuleku järgselt lõualuu osteonekroosi (LON). Turuletulekujärgne kogemus ja kirjandus viitavad lõualuu osteonekroosi esinemissageduse suurenemisele sõltuvalt kasvaja liigist (kaugelearenenud rinnavähk, hulgmüeloom). Uuring näitas, et lõualuu osteonekroosi esines sagedamini müeloomipatsientidel võrreldes teiste vähiliikidega (vt lõik 5.1).

Paranemata lahtiste suu pehmekoe kahjustustega patsientidel tuleb ravi või uue ravikuuri alustamine edasi lükata, välja arvatud erakorraliste meditsiiniliste seisundite korral. Kaasuvate riskiteguritega patsientidel on enne bisfosfonaatidega ravi alustamist soovitatav teha hammaste läbivaatus koos asjakohase ennetava hambaraviga ja individuaalse kasu-riski hindamisega.

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.
- Kasvaja, kaasnevad haigusseisundid (nt aneemia, koagulopaatiad, infektsioon), suitsetamine.
- Kaasuv ravi: kemoteraapia, angiogeneesi inhibiitorid (vt lõik 4.5), kaela ja pea piirkonna kiiritusravi, kortikosteroidide kasutamine.
- Anamneesis hambahaigused, puudulik suuhügieen, periodontaalhaigused, invasiivsed dentaalprotseduurid (nt hamba väljatõmbamine) ja halvasti sobivad proteesid.

Ravi ajal Zoledroonhappe medac'iga tuleb kõikidel patsientidel soovitada järgida suu hügieeninõudeid, käia rutiinsetelt hammaste läbivaatusel ja teatada kohe kõikidest suuõõne sümptomitest, nagu hammaste liikumine, valu või turse või haavandite mitteparanemine või eritis. Ravi ajal võib teha invasiivseid dentaalseid protseduure ainult pärast hoolikat kaalumist ning vältida nende tegemist zolendroonhappe 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.

Lõualuu osteonekroosiga patsientide ravikava tuleb koostada raviarsti tihedas koostöös hambaarsti või suu ja lõualuu kirurgiga, kellel on eriteadmised lõualuu osteonekroosi alal.

Kuni seisundi paranemiseni ja võimaluse korral riskitegurite leevendamiseni tuleb kaaluda ravi ajutist katkestamist zoledroonhappega.

Osteonekroos teistes kehapiirkondades

Bifosfonaatide 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 bifosfonaate saavate patsientide puhul, kellel tekivad kõrvadega seotud sümptomid, sh krooniline kõrvapõletik.

Lisaks on teatatud osteonekroosi esinemisest paiguti teistes kehapiirkondades, sealhulgas puusa ja reieluu osteonekroosist, millest teatati peamiselt Zoledroonhappe medac'it saavatel vähki põdevatel täiskasvanud patsientidel.

Lihaste ja luude valu

Turuletulekujärgselt on teatatud luude, liigeste ja/või lihaste tugevatest ning ajuti kuni teovõimeetuks tegevatest valudest bisfosfonaate, sh zoledroonhapest 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 pöörli kuni ülalpool põndaülist laienemist. Need murrud tekivad mitte-traumaatilistena või pärast minimaalset traumat ning mõned patsiendid kogevad enne täieliku reieluumurru teket nädalaid või kuid kestvat valu reies või kubemes, millega sageli kaasnevad pingemurru kuvatavad tunnused. Murrud on sageli kahepoolsed, mistõttu tuleb reieluu keskosa murruga bisfosfonaatravi saavatel patsientidel uurida ka vastaspoolset reieluud. Teatatud on ka selliste murdude halvast paranemisest. Patsientidel, kellel kahtlustatakse atüüpilist reieluumurdu, tuleb patsiendi seisundi ja individuaalse kasu-riski hindamise järel kaaluda bisfosfonaatravi lõpetamist.

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

Hüpokaltseemia

Zoledroonhappega ravitud patsientidel on teatatud hüpokaltseemia juhtudest. Teatatud on ka südame arütmiatest ja neuroloogilistest kõrvaltoimetest (sh krampid, hüpoesteesia ja tetaania), mis tekkisid sekundaarselt ägedate hüpokaltseemia juhtude tagajärjel. Teatatud on hospitaliseerimist vajanud 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 zoledroonhapperavi alustamist. Patsiendid peavad kasutama piisavalt kaltsiumi ja D-vitamiini toidulisandeid.

Naatrium

Zoledroonhappe medac sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kliinilistes uuringutes ei ilmnenu kliiniliselt olulisi koostoimeid zoledroonhappe kasutamisel samaaegselt teiste sageli kasutatavate 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). Kliiniliste koostoimete kohta ei ole vormikohaseid uuringuid läbi viidud.

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

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

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

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

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

Imetamine

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

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Kõrvaltoimed, nagu peeringlus ja unisus võivad mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet, seetõttu tuleks zoledroonhappe kasutamise ajal autojuhtimisel ja masinate käsitsemisel olla ettevaatlik.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusomaduste kokkuvõte

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

Zoledroonhappe kasutamisel heakskiidetud näidustustel on kindlaks tehtud järgmised olulised riskid: neerufunktsiooni kahjustus, lõualuu osteonekroos, ägeda faasi reaktsioon, hüpokaltseemia, kodade virvendusarütmia, anafülaksia, interstitsiaalne kopsuhaigus. Iga kindlakstehtud riski esinemissagedus on esitatud tabelis 2.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Järgnevalt on tabelis 2 loetletud kõrvaltoimed, mis registreeriti 4 mg zoledroonhappe peamiselt pikemaajalise ravi kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgsetes teadetes.

Tabel 2

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).

Vere ja lümfisüsteemi häired	Sage: Aeg-ajalt: Harv:	aneemia trombotsütopeenia, leukopeenia pantsütopeenia
Immuunsüsteemi häired	Aeg-ajalt: Harv:	ülitundlikkusreaktsioon angioneurootiline turse
Psühhiaatrilised häired	Aeg-ajalt: Harv:	ärevus, unehäired segasusseisund
Närvisüsteemi häired	Sage: Aeg-ajalt: Väga harv:	peavalu pearinglus, paresteesia, düsgeusia, hüpoesteesia, hüperesteesia, treemor, unisus krampid, hüpoesteesia ja tetaania (sekundaarselt hüpokaltseemiale)
Silma kahjustused	Sage: Aeg-ajalt: Harv: Väga harv:	konjunktiviit hägune nägemine, skleriit ja orbita põletik uveiit episkleriit
Südame häired	Aeg-ajalt: Harv:	hüpertensioon, hüpotensioon, kodade virvendusarütmia, süngoopi või vereringe seiskumist põhjustav hüpotensioon bradükardia, südame arütmia (sekundaarselt hüpokaltseemiale)
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Aeg-ajalt:	düspnoe, köha,

	Harv	bronhokonstriksioon interstitsiaalne kopsuhaigus
Seedetrakti häired	Sage: Aeg-ajalt:	iiveldus, oksendamine, söögiisu vähenemine kõhulahtisus, kõhukinnisus, kõhuvalu, düspepsia, stomatiit, suukuivus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Aeg-ajalt:	kihelus, lööve (sh erütematoosne ja makulaarne lööve), suurenenud higistamine
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Sage: Aeg-ajalt: Väga harv:	luuvalu, müalgia, liigesvalu, generaliseerunud valu. lihasspasmid, lõualuu osteonekroos väliskuulmekanali osteonekroos (bifosfonaatide klassiefet) ja osteonekroos teistes kehapiirkondades, sealhulgas puusa ja reieluu osteonekroos
Neerude ja kuseteede häired	Sage: Aeg-ajalt: Harv:	neerufunktsiooni häired äge neerupuudulikkus, hematuuria, proteiinuuria omandatud Fanconi sündroom
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage: Aeg-ajalt: Harv:	palavik, gripitaoline sündroom (sh väsimus, lihasjäikus, halb enesetunne ja õhetus) asteenia, perifeersed tursed, reaktsioonid süstekohal (sh valu, nahaärritus, turse, induratsioon), valu rindkeres, kehakaalu suurenemine, anafülaktiline reaktsioon/šokk, urtikaaria artriit ja liigeste turse ägeda faasi reaktsiooni sümptomina
Uuringud	Väga sage: Sage: Aeg-ajalt: Harv:	hüpofosfateemia kreatiniini ja uurea sisalduse tõus veres, hüpokaltseemia hüpomagneseemia, hüpokaleemia hüperkaleemia, hüpernatreemia

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Neerufunktsiooni kahjustus

Zoledroonhappe manustamise korral on teatatud neerufunktsiooni häiretest. Luustikuga seotud kõrvaltoimete ennetamise kohta kaugelearenenud halvaloomuliste luukasvajatega patsientidel läbi viidud zoledroonhappe registreerimisuuringutest saadud 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 infusiooniaja

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 Zoledroonhappe medac ravitud patsientidel, peamiselt vähihaigetel, on teatatud lõualuu osteonekroosi tekkest (vt lõik 4.4). Paljud neist patsientidest said ka keemiaravi ja kortikosteroidide ning 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 zoledroonhapat 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 zoledroonhapat või platseebot saanud patsientide seas vastavalt 1,3% (51 patsiendil 3862-st) ja 0,6% (22 patsiendil 3852-st). Kõnealuses uuringus täheldatud erinevust ei ole registreeritud teistes zoledroonhappe uuringutes, sealhulgas nendes, kus onkoloogiapatsientidele manustati 4 mg zoledroonhapat iga 3...4 nädala tagant. Nimetatud ühes kliinilises uuringus täheldatud kodade virvendusarütmia suurenenud esinemissageduse põhjus ei ole teada.

Ägeda faasi reaktsioon

See kõrvaltoime koosneb sümptomite kombinatsioonist, mis hõlmab palavikku, müalgia, peavalu, valu jäsemetes, iiveldust, oksendamist, kõhulahtisust, artralgiat ja artriiti, millele järgneb 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).

Hüpokaltseemia 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 juhu ja sekundaarselt tekkinud südame arütmia vahel. Samuti on nende kirjeldatud juhtude korral tõendeid seosest hüpokaltseemia ning sekundaarselt tekkivate neuroloogiliste kõrvaltoimete (sh krampid, hüpoesteesia ja tetaania) vahel (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 raviks kasutatavad ained, bisfosfonaadid, ATC-kood: M05BA08

Toimemehhanism

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 rakkudesse; sünergistlik tsütostaatiline toime koos teiste vähivastaste ravimitega; antiadhesiivne ja -invasiivne toime.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

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 prostatavähiga patsientidel. 4 mg zoledroonhapet vähendas oluliselt patsientide osakaalu, kellel tekkis vähemalt üks LST, pikendas aega esimese LST tekkimiseni keskmiselt > 5 kuu võrra ning vähendas tüsistuste arvu patsiendi kohta aastas – luustiku haigestumuse taset. Tulemuste analüüs näitas LST tekkeriski vähenemist 36% 4 mg zoledroonhappe grupis võrrelduna platseeboga. 4 mg 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. Efektiivsustulemuste kokkuvõte on toodud tabelis 3.

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. Efektiivsustulemuste kokkuvõte on toodud tabelis 4.

Tabel 3: Efektiivsustulemuste kokkuvõte (hormoonravi saavad prostatavähi 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	
Aja mediaan LSTni (päevad)	488	321	Ei saabunud	Ei saabunud	Ei saabunud	Ei saabunud
p-väärtus	0,009		0,020		0,055	
Luustiku haigestumuse tase	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
p-väärtus	0,005		0,023		0,060	
Tüsistuste riski vähenemine** (%)	36	-	NA	NA	NA	NA
p-väärtus	0,002		NA		NA	

* sh vertebraal- ja mittevertebraalmurrud

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

NA Pole kohaldatav

Tabel 4: Efektiivsustulemuste kokkuvõte (soliidtuumoritega patsiendid, v.a. prostata- ja rinnavähk)

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

* sh vertebraal- ja mittevertebraalmurrud

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

NA Pole kohaldatav

Kolmandas, III faasi randomiseeritud, topeltpimedas kliinilises uuringus võrreldi 4 mg zoledroonhappe ja 90 mg pamidronaadi efektiivsust, manustatuna iga 3...4 nädala järel kaugelearenenud hulgimüeloomi ja luumetastaasidega rinnavähiga patsientidel. Uuringu tulemused näitasid, et 4 mg zoledroonhapet on sama efektiivne kui 90 mg pamidronaati LST ennetamisel. Tulemuste analüüsil ilmnes 4 mg zoledroonhapet saanud patsientidel riski vähenemine 16% võrreldes pamidronaatravi saanud patsientidega. Efektiivsustulemuste kokkuvõte on toodud tabelis 5.

Tabel 5: Efektiivsustulemuste kokkuvõte (hulgimüeloomi ja rinnavähiga patsiendid)

	<u>Kõik LST (+TIH)</u>		<u>Luumurrud*</u>		<u>Radioteraapia luustikule</u>	
	Zoledroon- happe 4 mg	Pamidro- naat 90 mg	Zoledroon- happe 4 mg	Pamidro- naat 90 mg	Zoledroon- happe 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	
Tüsistuste riski vähenemine** (%)	16	-	NA	NA	NA	NA
p-väärtus	0,030		NA		NA	

* sh vertebraal- ja mittevertebraalmurrud

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

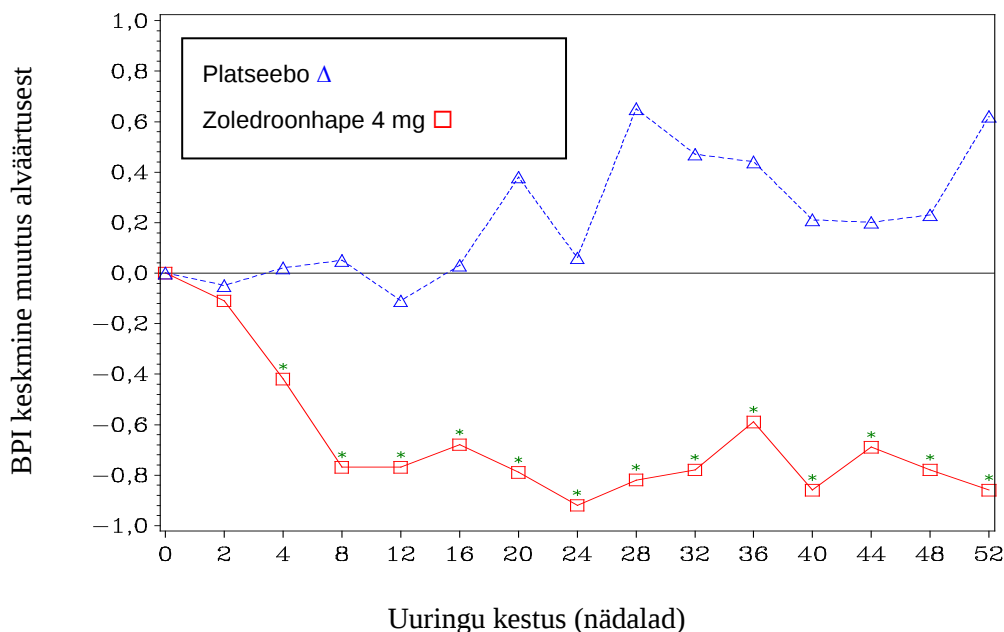
NA Pole kohaldatav

4 mg zoledroonhappe toime hindamiseks luustikuga seotud tüsistuste (LST) suhte määrale, mille arvutamiseks LST (välja arvatud hüperkaltseemia ja täpsustatud varasem luumurd) koguarv jagati 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 võrdselt.

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 ($p=0,003$). 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, $p=0,019$).

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

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



Uuring CZOL446EUS122/SWOG

Vaatlusuuringu esmane eesmärk oli hinnata lõualuu osteonekroosi kumulatiivset esinemissagedust 3. aastal zoledroonhappega ravitud luumetastaasidega vähihaigetel. Osteoklastide aktiivsuse inhibeerimisravi, teised 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 zoledroonhape 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 6: 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: 0,001 4 mg ja 0,007 8 mg zoledroonhappe kohta). Zoledroonhappe erinevate annustega ravitud gruppide vahel ei olnud statistiliselt olulist erinevust.

69 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 zoledroonhappe 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 laste ravis
Intravenoosse zoledroonhappe tõhusust raskekujulise *osteogenesis imperfecta'*ga (I, III ja IV tüüpi) 1...17-aastaste laste ravis võrreldi intravenoosse pamidronaadiga rahvusvahelises, mitmekeskuselises, randomiseeritud avatud uuringus, mille kummaski ravigrupis oli vastavalt 74 ja 76 patsienti. Uuringu raviperiood kestis 12 kuud, millele järgnes 4...9-nädalane skriiningperiood, mille jooksul võtsid patsiendid vähemalt 2 nädalat D-vitamiini ja kaltsiumilisandit. Kliinilise programmi raames manustati 1 kuni < 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 (LMT) protsentuaalne muutus algväärtusest 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 pahaloormuliste luukasvajatega täiskasvanutel eelnevalt kirjeldatud kõrvaltoimetega (vt lõik 4.8). tabelis 7 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 7: Raskekujulise *osteogenesis imperfecta*’ga lastel täheldatud kõrvaltoimed (uuringud H2202/H2202E1)¹

Närvisüsteemi häired	
Sage:	peavalu
Südame häired	
Sage:	tahhükardia
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Sage:	nasofarüingit
Seedetrakti häired	
Väga sage:	oksendamine, iiveldus
Sage:	kõhuvalu
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	
Sage:	valu jäsemetes, liigesevalu, lihaste ja luustiku valu
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Väga sage:	palavik, väsimus
Sage:	äge faasi reaktsioon, valu
Uuringud	
Väga sage:	hüpokaltseemia
Sage:	hüpfosfateemia

¹ 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 viidatava ravimiga, mis sisaldab zoledroonhapet, läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta, kes saavad ravi tuumorist indutseeritud hüperkaltseemia (TIH) korral ja luukude haarava kaugelearenenud pahaloomulise kasvajaga patsientidel luustikuga seotud tüsistuste vältimise korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

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

Jaotumine

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.

Eritumine

Veenisiselt manustatud zoledroonhappe eritub 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 uriiniga. Esimese 24 tunni jooksul eritub uriiniga $39 \pm 16\%$ manustatud annusest, ülejäänud seondub

luukoega. Luukoest eritub see väga aeglaselt tagasi süsteemsesse ringesse ja eritub uriiniga. Kogukliirens on $5,04 \pm 2,5$ l/t sõltumata annusest, soost, vanusest, rassist ja kehakaalust. Infusioonijärgse pikendamisel 5-15 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.

In vitro uuringus on zoledroonhappe näidanud vähest afiinsust 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 vahemikus 60% 2 ng/ml juures kuni 77% 2000 ng/ml juures.

Eirühmad

Maksakahjustus

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.

Neerukahjustus

Zoledroonhappe renaalne kliirens oli sõltuvuses kreatiniini kliirensist, olles viimasest $75 \pm 33\%$, ja oli 64 vähahaigega 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.

Lapsed

Piiratud farmakokineetilised andmed, mis raskekujulise *osteogenesis imperfecta* ga laste kohta olemas on, viitavad sellele, et 3...17-aastastel lastel on zoledroonhappe farmakokineetika sarnane mg/kg annuse korral 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 10 mg/kg kehakaalu kohta hiirtel ja 0,6 mg/kg rottidel.

Subkrooniline ja krooniline toksilisus

Zoledroonhappe oli hästi talutav annustes kuni 0,02 mg/kg ööpäevas manustatuna subkutaanselt rottidele ja intravenoosselt koertele 4 nädala jooksul. Rottidele subkutaanselt manustatud annused 0,001 mg/kg/ööpäevas 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 loomkatsetest, 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/ööpäevas) 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.

Reproduktsoonitoksilisus

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

See ravimpreparaat ei tohi kokku puutuda ühegi kaltsiumit sisaldava lahusega ja seda ei tohi ühegi teise ravimiga segada ega sama infusioonivooliku kaudu intravenoosselt manustada.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata pudel: 3 aastat.

Kasutamine peale avamist: kasutamisaegne keemiline ja füüsikaline stabiilsus pärast lahjendamist on tõestatud 4 päeva jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C ja 25 °C.

Keemiline ja füüsikaline stabiilsus kasutamisel on tõestatud klaaspudelitega ning polüetüleenist, polüvinüülkloriidist ja polüpropüleenist valmistatud infusioonikottide ja infusioonisüsteemidega (eeltäidetud naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega või 5-massi-mahuprotsendilise glükoosilahusega) 96 tunni jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C ja 25 °C.

Pärast esmakordset avamist ja lahjendamist: mikrobioloogilise saatatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui infusioonilahust ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel ning ei tohiks tavaliselt ületada 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Mitte lasta külmuda.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi esmast avamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Värvitu I tüüpi klaaspudel, mis on suletud fluoropolümeeriga kaetud halobutüülkummist korki ja äratõmmatava alumiiniumkaanega.

Üks viaal sisaldab 100 ml lahust.

Zoledroonhape medac'it turustatakse pakendis, mis sisaldab 1 pudelit, või 4 karbiga mitmikpakendites, millest igas on 1 pudel.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Lisainfo Zoledroonhape medac 4 mg/100 ml infusioonilahuse käsitlemise kohta, sealhulgas juhend vähendatud annusega lahuse valmistamiseks, kasutades Zoledroonhape medac'i kasutusvalmis pudelit, 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 Zoledroonhape medac'i lahust mitte kallata kanalisatsioonisüsteemi.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

medac
Gesellschaft für klinische
Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/779/004
EU/1/12/779/005

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 03. august 2012.
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28. aprill 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 nimi ja aadress

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Saksamaa

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

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

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

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

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

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

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti 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 tagab patsiendi lõualuu osteonekroosi meeldetuletuskaardi kasutusele võtmise.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

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

Zoledroonhape medac 4 mg/100 ml infusioonilahus

acidum zoledronicum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks pudel sisaldab 4 mg zoledroonhapet (monohüdraadina).

3. ABIAINED

Abiained: mannitool, naatriumtsitraat ja süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahus.

1 100 ml pudel

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Ühekordseks kasutamiseks.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Intravenoosne.

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**

Kõlblik kuni:

Ravimi kõlblikkusaega pärast esmast avamist vt infolehtelt.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Mitte lasta külmuda.

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/779/004

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

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

1 PUDELI KARP 4 PUDELIT SISALDAVAS MITMIKPAKENDIS

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zoledroonhape medac 4 mg/100 ml infusioonilahus

acidum zoledronicum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks pudel sisaldab 4 mg zoledroonhapet (monohüdraadina).

3. ABIAINED

Abiained: mannitool, naatriumtsitraat, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahus

1 100 ml pudel. Mitmikpakendi osa, ei turustata eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Ühekordseks kasutamiseks.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Intravenoosne.

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

Kõlblik kuni:

Ravimi kõlblikkusaega pärast esmast avamist vt infolehtelt.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Mitte lasta külmuda.

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/779/005

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDELI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zoledroonhape medac 4 mg/100 ml infusioonilahus

acidum zoledronicum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 pudel sisaldab 4 mg zoledroonhapet (monohüdraadina).

1 ml lahust sisaldab 0,04 mg zoledroonhapet (monohüdraadina).

3. ABIAINED

Abiained: mannitool, naatriumtsitraat, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahus.

100 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Ühekordseks kasutamiseks.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Intravenoosne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Mitte lasta külmuda.

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/779/004
EU/1/12/779/005

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**LÄBIPAISTVASSE KILESSE PAKITUD 4 PUDELIGA MITMIKPAKENDI ETIKETT
(KOOS "BLUE BOX'IGA")**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zoledroonhape medac 4 mg/100 ml infusioonilahus

acidum zoledronicum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks pudel sisaldab 4 mg zoledroonhapet (monohüdraadina).

3. ABIAINED

Abiained: mannitool, naatriumtsitraat, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahus.

Mitmikpakend: 4 x 1 100 ml pudel

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Ühekordseks kasutamiseks.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Intravenoosne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Mitte lasta külmuda.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/779/005

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

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

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Zoledroonhape medac 4 mg/100 ml infusioonilahus zoledroonhape (*acidum zoledronicum*)

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

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

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Zoledroonhape medac ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Zoledroonhape medac'i kasutamist
3. Kuidas Zoledroonhape medac'it kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Zoledroonhape medac'it säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Zoledroonhape medac ja milleks seda kasutatakse

Zoledroonhape medac sisaldab toimeainena zoledroonhapet, 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 Zoledroonhape medac'i kasutamist

Järgige täpselt arstilt saadud juhiseid.

Enne ravi alustamist Zoledroonhape medac'iga teeb arst vereanalüüsid ja kontrollib regulaarsete vahemike järel teie ravivastust.

Teile ei tohi Zoledroonhape medac'it anda:

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Zoledroonhape medac'i 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. Arst võib soovitada teil teha hammaste läbivaatuse enne ravi alustamist Zoledroonhape medac'iga.
- kui teile tehakse **hambaravi** või on plaanis teha hambaoperatsioon, teavitage hambaarsti oma ravist Zoledroonhape medac'iga ja teavitage oma arsti hambaravist.

Ravi ajal Zoledroonhappe medac'iga tuleb järgida suuõõne hügieeninõudeid (sealhulgas regulaarselt hambaid pesta) ja käia rutiinsetel hammaste läbivaatustel.

Probleemide tekkimisel suuõõne või hammastega, näiteks hammaste liikumise, valu või turse, haavandite mitteparanemise või eritise korral, võtke kohe ühendust oma arsti või hambaarstiga, sest need võivad olla lõualuu osteonekroosi nähud.

Lõualuu osteonekroosi tekkimise risk võib olla suurenenud patsientidel, kes saavad keemia- ja/või kiiritusravi või kasutavad kortikosteroide, kellele tehakse kirurgilist hambaravi, kes ei saa korrapäraselt hambaravi, kellel on igamehaigus, kes suitsetavad või keda on varem ravitud bisfosfonaadiga (mida kasutatakse luukahjustuste 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 kangestuskrampidest (tetaania), mis tekkisid raske hüpokaltseemia tagajärjel. Mõnedel juhtudel võib hüpokaltseemia olla eluohtlik. Kui teil esineb neist mis tahes kõrvaltoime, teatage oma arstile otsekohe. Kui teil esineb varasemalt hüpokaltseemia, tuleb see korrigeerida enne esimese Zoledroonhappe medac'i annusega alustamist. Teile määratakse piisavas koguses kaltsiumi ja D-vitamiini toidulisandeid.

Eakad patsiendid (65-aastased ja vanemad)

Zoledroonhappe medac'it võivad kasutada ka 65-aastased ja vanemad patsiendid. Seniste tulemuste põhjal ei ole vajalikud täiendavad ettevaatusabinõud Zoledroonhappe medac'i kasutamisel vanuritel.

Lapsed ja noorukid

Zoledroonhappe medac'it ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel vanuses kuni 18 aastat.

Muud ravimid ja Zoledroonhappe medac

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

- Aminoglükosiide (ravimid, mida kasutatakse raskete infektsioonide korral), kaltsitoniini (ravim, mida kasutatakse postmenopausaalse osteoporoosi ja hüperkaltseemia ravis), lingudiureetikume (ravim, mida kasutatakse kõrge vererõhu ja tursete ravis) 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.
- Muid ravimeid, mis sisaldavad samuti zoledroonhapet ning mida kasutatakse osteoporoosi ja teiste mittekasvajaliste luuhaiguste raviks, või mis tahes muid bisfosfonaate, kuna nende ravimite koosmõju Zoledroonhappe medac'iga ei ole teada.
- Antiangiogeenseid ravimeid (kasutatakse vähi ravimiseks), kuna nende kombinatsiooni Zoledroonhappe medac'iga on seostatud lõualuu osteonekroosi suurenenud tekket riskiga.

Rasedus ja imetamine

Raseduse ajal ei tohi te Zoledroonhappe medac'it saada. Teatage oma arstile, kui te olete rase või arvate end olevat rase.

Zoledroonhappe medac'it ei tohi kasutada rinnaga toitmise ajal.

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle 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 suurt tähelepanu nõudvate tegevuste sooritamisel.

Zoledroonhape medac sisaldab naatriumi

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

3. Kuidas Zoledroonhape medac’it kasutada

- Zoledroonhape medac’it võivad manustada ainult bisfosfonaatide intravenoosse, s.t veeni kaudu, manustamise koolituse läbinud tervishoiutöötajad.
- Arst soovitab enne iga ravi juua piisavalt vedelikku, vältimaks veetustumist.
- Järgige hoolikalt ka kõiki teisi arstilt, meditsiiniõelt või apteekrilt saadud juhiseid.

Milline on tavaline Zoledroonhape medac’i annus

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

Kui tihti Zoledroonhape medac’it manustatakse

- Kui teid ravitakse luumetastaasidest põhjustatud luutüsistuste ennetamiseks, manustatakse teile üks Zoledroonhape medac’i infusioon iga kolme kuni nelja nädala tagant.
- Kui teid ravitakse vere kaltsiumisisalduse vähendamiseks, manustatakse teile üldjuhul ainult üks Zoledroonhape medac’i infusioon.

Kuidas Zoledroonhape medac’it manustatakse

- Zoledroonhape medac’it manustatakse 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 Zoledroonhape medac’it rohkem, kui ette nähtud

Kui te olete saanud soovitatust suuremaid annuseid, peab arst teid hooliga 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.

Teatage oma arstile mis tahes järgneva tõsise kõrvaltoime esinemisest otsekohe:

Sage: võib esineda kuni 1 inimesel 10st

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

Aeg-ajalt: võib esineda kuni 1 inimesel 100st

- Valu suus, hammastes ja/või lõualuus, paistetused 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 ravi ajal või pärast ravi lõpetamist Zoledroonhape medac’iga need sümptomid, teatage kohe oma arstile ja hambaarstile.
- Zoledroonhappe manustamise korral postmenopausaalse osteoporoosi raviks on patsientidel täheldatud südame rütmihäireid (kodade virvendusarütmia). Praegu ei ole selge, kas südame

rütmihäireid põhjustab zoledroonhape; kui teil aga tekivad pärast zoledroonhappe manustamist sellised sümptomid, peate te sellest oma arstile teatama.

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

Harv: võib esineda kuni 1 inimesel 1000st

- Madal kaltsiumisisaldus veres võib põhjustada: südame rütmihäireid (sekundaarselt hüpokaltseemiast tingitud südame arütmia).
- Neerutalitluse häire, mida kutsutakse Fanconi sündroomiks (tavaliselt tuvastab teie arst selle teatud uriinianalüüsiga).

Väga harv: võib esineda kuni 1 inimesel 10 000st

- 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 Zoledroonhappe medac'iga ajal või pärast ravi lõppu sümptomitena valu, valuhooegade või jäikuse teke või ägenemine, teatage kohe oma arstile ja hambaarstile.

Teatage kohe oma arstile, kui teil tekib mõni järgmistest kõrvaltoimetest:

Väga sage: võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10st

- Madal fosfaaditase veres.

Sage: võib esineda kuni 1 inimesel 10st

- Peavalu ja griptatiline 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 esineda kuni 1 inimesel 100st

- Ülitundlikkusreaktsioonid.
- Madal vererõhk.
- Valu rinnus.
- Nahareaktsioonid (punetus ja turse) infusioonikohas, lööve, sügelus.
- Kõrge vererõhk, õhupuudus, pearinglus, unehäired, maitsetundlikkuse häired, värinad, käte või jalgade surisemine või tuimus, kõhulahtisus, 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 külmatus koos minestamise, jõuetuse või kollapsiga.
- Hingamisraskused koos vilistava hingamise ja kõhaga.
- Nõgestõbi.

Harv: võib esineda kuni 1 inimesel 1000st

- Aeglane südametegevus.
- Segasus.
- Harva võib esineda reieluu ebaharilik murd, eriti pikaajalist osteoporoosi ravi saavatel patsientidel. Võtke ühendust oma arstiga, kui tunnete valu, nõrkust või ebamugavustunnet reies, puusas või kubemes. See võib olla võimaliku reieluu murru varajane tunnus.

- Interstitsiaalne kopsuhaigus (kopsude õhumahutite ümber oleva koe põletik).
- Gripilaadsed sümptomid, sealhulgas artriit ja turse liigestes.
- Silma valulik punetus ja/või turse.

Väga harv: võib esineda kuni 1 inimesel 10 000st

- 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 Zoledroonhape medac'it säilitada

Teie arst, apteeker ja meditsiiniõde teavad, kuidas Zoledroonhape medac'it õigesti säilitada (vt lõik 6).

Pärast esmast avamist tuleb Zoledroonhape medac infusioonilahus eelistatult kohe ära kasutada. Kui lahust ei kasutata kohe ära, tuleb seda hoida külmkapis temperatuuril 2 °C...8 °C.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Zoledroonhape medac sisaldab

- Toimeaine on zoledroonhape. Üks pudel sisaldab 4 mg zoledroonhapet.
- Teised koostisosad on: mannitool, naatriumtsitraat ja süstevesi.

Kuidas Zoledroonhape medac välja näeb ja pakendi sisu

Zoledroonhape medac'it turustatakse infusioonilahusena 100 ml värvitus (I tüüpi) klaaspudelis, millel on kummikorgid (halobutüül, kaetud fluoropolümeeriga) ja alumiiniumist äratõmmatavad sulgurid. Üks pudel sisaldab 100 ml lahust.

Zoledroonhape medac'it turustatakse ühte pudelit sisaldava pakendina või mitmikpakenditena, mis koosnevad 4 pakendist, igaühes üks pudel. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja ja tootja

medac

Gesellschaft für klinische

Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Saksamaa

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 valmistada ja manustada Zoledroonhape medac'i lahust

- Zoledroonhape medac 4 mg/100 ml infusioonilahus sisaldab 4 mg zoledroonhapet 100 ml infusioonilahuses, mida võib normaalse neerufunktsiooniga patsientidele koheselt manustada.
- Ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata lahus tuleb hävitada. Kasutada võib ainult selget lahust, mis ei sisalda osakesi ja mille värvus ei ole muutunud. Infusioonilahuse valmistamisel tuleb kasutada aseptilisi töövõtteid.
- Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb infusioonilahus kohe ära kasutada. Juhul, kui seda ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel ning ei tohiks tavaliselt ületada 24 tundi temperatuuril 2°C – 8°C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes. Jahutatud lahusel peab enne manustamist laskma soojeneda toatemperatuurini.
- Zoledroonhapet sisaldavat lahust ei tohi teiste infusioonilahustega lahjendada ega segada. Lahus manustatakse ühekordse 15-minutilise intravenoosse infusioonina eraldi infusioonivooliku kaudu. Enne ja pärast Zoledroonhape medac'i manustamist tuleb kontrollida, kas patsient on piisavalt hüdreeritud.
- Zoledroonhape medac 4 mg/100 ml infusioonilahust võib normaalse neerufunktsiooniga patsientidele manustada otse, ilma täiendava ettevalmistuseta. Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidele tuleb vastavalt alljärgnevatele juhistele valmistada vähendatud annusega lahus.

Vähendatud annusega lahuse valmistamisel patsientidele, kelle kreatiniini kliirens on ≤ 60 ml/min, tuleb juhendada alljärgnevast tabelist 1. Eemaldage pudelist tabelis esitatud kogus Zoledroonhape medac'i lahust ja asendage see võrdväärse koguse steriilse naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuse või 5-massi-mahuprotsendilise glükoosi süstelahusega.

Zoledroonhape medac'i ei tohi segada kaltsiumi või teisi bivalentseid katioone sisaldavate infusioonilahustega, nt Ringeri laktaatlahusega

Tabel 1: Vähendatud annusega lahuse valmistamine Zoledroonhape medac 4 mg/100 ml infusioonilahusest.

Ravieelne kreatiniini kliirens (ml/min)	Eemaldage järgnev kogus Zoledroonhape medac'i infusioonilahust (ml)	Asendage järgneva koguse steriilse naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuse või 5% glükoosi süstelahusega (ml)	Kohandatud annus (mg zoledroonhapet 100 ml-s)
50...60	12,0	12,0	3,5
40...49	18,0	18,0	3,3
30...39	25,0	25,0	3,0

*Annuste arvutamisel on eeldatud, et AUC sihtväärtus on 0,66 (mg•hr/l) (CL_{cr} = 75 ml/min). Eeldatakse, et vähendatud annuste manustamisel saavutatakse neerukahjustusega patsientidel sama AUC, kui patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on 75 ml/min.

- Uuringud klaaspudelitega ning polüvinüülkloriidist, polüetüleenist ja polüpropüleenist valmistatud mitut tüüpi infusioonikottide ja infusioonisüsteemidega (eeltäidetud naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega või 5-massi-mahuprotsendilise glükoosilahusega) sobimatust zoledroonhappega ei näidanud.
- Andmed Zoledroonhape medac'i sobivusest manustamiseks koos teiste veenisisest manustatavate ainetega puuduvad, seetõttu ei tohi Zoledroonhape medac'i lahust segada teiste ravimite/ainetega ja selle manustamiseks tuleb kasutada eraldi infusioonisüsteemi.

Kuidas Zoledroonhape medac'it säilitada

- Hoidke Zoledroonhape medac'it laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage Zoledroonhape medac'it pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudelil ja karbil pärast „Kõlblik kuni:“.
- Zoledroonhape medac'i valmis infusioonilahus tuleb eelistatavalt kohe ära kasutada. Kui lahust ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel ja seda tuleb hoida külmkapis temperatuuril 2 °C...8 °C.
- Aeg alates lahjendamisest kuni manustamise lõpuni, sealhulgas külmkapis hoidmise aeg, ei tohi kokku ületada 96 tundi.
- Mitte lasta külmuda.