

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zoledronic acid Actavis 4 mg/5 ml koncentratas infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

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

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

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas).

Skaidrus bespalvis koncentratas infuziniam tirpalui.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

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

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

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

Dozavimas

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

Suaugę ir senyvi žmonės

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

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

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

NSH gydymas

Suaugę ir senyvi žmonės

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

Inkstų pažeidimas

NSH:

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

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

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

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

Pradinis kreatinino klirensas (ml/min)	Rekomenduojama Zoledronic acid Actavis dozė*
>60	4,0 mg zoledrono rūgšties
50–60	3,5 mg* zoledrono rūgšties
40–49	3,3 mg* zoledrono rūgšties
30–39	3,0 mg* zoledrono rūgšties

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

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

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

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

Vaikų populiacija

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

Vartojimo metodas

Leisti į veną.

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

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

Nurodymai, kai paruošti sumažintą Zoledronic acid Actavis dozę
Pritraukti reikiamą koncentrato tūrį:

- 4,4 ml, jei dozė 3,5 mg
- 4,1 ml, jei dozė 3,3 mg
- 3,8 ml, jei dozė 3,0 mg

Vaistinio preparato skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje. Pritrauktą reikiamą koncentrato tūrį toliau skiesti 100 ml sterilaus 0,9 % m/v natrio chlorido ar 5 % m/v gliukozės tirpalo. Dozę skirti vienkartinė mažiausiai 15 minučių intraveninė infuzija.

Zoledronic acid Actavis koncentratas negali būti maišomas su kalcio turinčiais tirpalais ar tirpalais, kurių sudėtyje yra divalenčių katijonų, tokiu kaip Ringerio - laktato tirpalas, jo reikia skirti vienkartinė intraveninė infuzija per atskirą infuzijų sistemą.

Būtina užtikrinti pakankamą paciento hidrataciją prieš Zoledronic acid Actavis infuziją ir po jos.

4.3 Kontraindikacijos

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

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Bendros atsargumo priemonės

Prieš Zoledronic acid Actavis vartojimą būtina įvertinti paciento būklę ir įsitikinti, kad jis gavo pakankamai skysčių.

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

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

Ostoporozei ir Pageto kaulų ligai gydyti yra ir kitų vaistinių preparatų, kurių veiklioji medžiaga yra zoledrono rūgštis. Pacientams, gydomiems Zoledronic acid Actavis, negalima kartu skirti gydymo tokiais vaistiniais preparatais ar bet kuriais kitais bisfosfonatais, kadangi šių preparatų poveikis vartojant kartu nežinomas.

Inkstų nepakankamumas

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

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

Zoledronic acid Actavis, vartojamas kaip nurodyta 4.1 ir 4.2 skyriuose, gali sutrikdyti inkstų funkciją. Veiksniai, galintys didinti inkstų funkcijos pablogėjimo riziką, yra dehidratacija, esantis inkstų pažeidimas, kartotiniai zoledrono rūgšties ir kitų bisfosfonatų ciklai, taip pat kitų nefrotoksinių vaistinių preparatų vartojimas. Rizika yra mažesnė, kai 4 mg zoledrono rūgšties dozė sulašinama per 15 min, tačiau ir tuomet inkstų funkcija gali pablogėti. Po pradinės ar vienkartinės 4 mg zoledrono rūgšties dozės registruotas inkstų funkcijos pablogėjimas, progresavimas iki inkstų nepakankamumo ir dializės. Kartais, nors ir rečiau, padidėjusi kreatinino koncentracija serume nustatoma pacientams, kurie nuolat vartoja rekomenduojamas Zoledronic acid Actavis dozes skeleto pažeidimų profilaktikai.

Pacientams būtina nustatyti kreatinino koncentraciją serume prieš kiekvieną Zoledronic acid Actavis dozę. Pradedant gydyti pacientus, kuriems yra metastazių kauluose ir nesunkus ar vidutinio sunkumo

inkstų pažeidimas, rekomenduojama skirti mažesnes zoledrono rūgšties dozes. Pacientams, kuriems gydymo Zoledronic acid Actavis metu pablogėjo inkstų funkcija, gydymą Zoledronic acid Actavis reikia nutraukti. Jį galima atnaujinti tik tada, kai kreatinino koncentracija serume nuo pradinio lygio skiriasi ne daugiau kaip 10 %. Gydymą Zoledronic acid Actavis reikia atnaujinti skiriant tą pačią dozę, kuri buvo vartojama prieš nutraukiant gydymą.

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

Kepenų nepakankamumas

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

Osteonekrozė

Žandikaulio osteonekrozė

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

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

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

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

Visi pacientai turi būti skatinami palaikyti gerą burnos higieną, atlikti reguliarių dantų patikrinimą, ir iš karto pranešti apie bet kokius burnos ertmės simptomus, tokius kaip dantų slankumą, skausmą ar patinimą, opų negijimą arba išskyras, gydymo Zoledronic acid Actavis metu. Gydymo metu, invazinės dantų gydymo procedūros turėtų būti atliekamos tik kruopščiai apsvarsčius ir vengiant tiesioginio kontakto su zoledrono rūgštimi. Pacientams, kuriems gydymo bisfosfonatais metu prasidėjo žandikaulio nekrozė, odontologinės operacijos gali pabloginti būklę. Jei pacientui odontologinė procedūra būtina, nėra duomenų, ar nutraukus gydymą bisfosfonatais sumažėja žandikaulio nekrozės rizika. Gydytojas dėl tolimesnio gydymo turi spręsti atsižvelgdamas į klinikinę situaciją, remdamasis individualiu naudos/rizikos santykio vertinimu.

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

Kitų anatominių sričių osteonekrozė

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

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

Kaulų ir raumenų skausmas

Vaistui patekus į rinką, zoledrono rūgšties vartojusiems kaip nurodyta 4.1 ir 4.2 skyriuose pacientams pastebėtas sunkus ir kartais funkcijas ribojantis kaulų, sąnarių ir/arba raumenų skausmas. Žinoma, tokie pranešimai buvo reti. Pradėjus gydymą, simptomai gali pasireikšti per vieną dieną arba kelis mėnesius. Daugeliui pacientų simptomai palengvėja, nutraukus gydymą. Simptomų atsinaujinimą gali iššaukti pakartotinis zoledrono rūgšties arba kito bisfosfonato vartojimas.

Atipiniai šlaunikaulio lūžiai

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

Pacientams reikia patarti, kad bisfosfonatų vartojimo metu praneštų apie bet koki šlaunies, klubo ar kirkšnies skausmą, o visus pacientus, kuriems pasireiškia tokie simptomai, reikia ištirti, ar jie nepatyrė nepilno šlaunikaulio lūžio.

Hipokalcemija

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

Pagalbinė (-s) medžiaga(-os)

Natris

Šio vaistinio preparato flakone yra mažiau kaip 1 mmol natrio (23 mg), t. y. beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Klinikinių tyrimų metu nepasireiškė sąveikos požymių, kai zoledrono rūgšties buvo vartojama kaip nurodyta 4.1 ir 4.2 skyriuose kartu su įprastiniais priešvėžiniais vaistais, diuretikais, antibiotikais ir analgetikais. Zoledrono rūgštis reikšmingai nesijungia su plazmos baltymais ir neslopina žmogaus P450 fermentų *in vitro* (žr. 5.2 skyrių), tačiau formalių klinikinių sąveikos tyrimų neatlikta.

Rekomenduojama laikytis atsargumo priemonių, kai bisfosfonatų vartojama kartu su aminoglikozidais, kalcitoninu ar kilpiniais diuretikais, nes šių vaistų poveikis gali sumuotis, todėl gali būti ilgiau negu reikia mažesnė kalcio koncentracija serume (žr. 4 skyrių).

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

Mielomine liga sergantiems pacientams inkstų veiklos sutrikimo rizika gali padidėti, kai Zoledronic acid Actavis vartojama kartu su talidomidu.

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

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

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

Žindymas

Nežinoma, ar zoledrono rūgšties patenka į moters pieną. Zoledronic acid Actavis negalima vartoti žindymams (žr. 4.3 skyrių).

Vaisingumas

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

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

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

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažnai pranešta apie per tris dienas po zoledrono rūgšties vartojimo kaip nurodyta 4.1 ir 4.2 skyriuose pasireiškusių ūminės fazės reakciją, kurios simptomais gali būti kaulų skausmas, karščiavimas, nuovargis, sąnarių skausmas, raumenų skausmas, sustingimas ir artritas lydimas sąnarių patinimo; šie simptomai per keletą dienų paprastai praeina (žr. toliau kai kurių nepageidaujamų reakcijų apibūdinimą).

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

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

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

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

1 lentelė

Nepageidaujamų reakcijų atvejai suskirstyti pagal dažnį naudojant tokius dažnio apibūdinimus, pirmiausiai nurodyti dažniausi: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai reti ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

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

	osteonekrozė, įskaitant šlaunikaulio ir klubo osteonekrozę
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>	
Dažni:	Inkstų veiklos sutrikimas
Nedažni:	Ūminis inkstų nepakankamumas, hematurija, proteinurija
Reti:	Įgytas Fankoni sindromas
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	
Dažni:	Karščiavimas, į gripą panašus sindromas (t. y. nuovargis, stingulys, negalavimas ir karščio pylimas)
Nedažni:	Astenija, periferinė edema, injekcijos vietos reakcija (įskaitant skausmą, dirginimą, patinimą, sukietėjimą), krūtinės skausmas, kūno svorio didėjimas, anafilaksinė reakcija ar šokas, dilgėlinė
Reti:	Artritas ir sąnarių patinimas kaip ūminės fazės reakcijos simptomai
<i>Tyrimai</i>	
Labai dažni:	Hipofosfatemija
Dažni:	Padidėjusi kreatinino ir šlapalo koncentracija kraujyje, hipokalcemija
Nedažni:	Hipomagnezemija, hipokalemija
Reti:	Hiperkalemija, hipernatremija

Kai kurių nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Inkstų funkcijos sutrikimas

Gauta pranešimų, kaip nurodyta 4.1 ir 4.2 skyriuose, apie zoledrono rūgšties vartojimo metu sutrikusią inkstų funkciją. Zoledrono rūgšties registracijai naudotų klinikinių tyrimų (vaistinio preparato skiriant skeleto pažeidimų profilaktikai pacientams, kuriems buvo įsisenėjęs, išplitęs į kaulus piktybinis procesas) saugumo duomenų apibendrintos analizės metu nustatyta, kad įtariamo su zoledrono rūgšties vartojimu susijusio inkstų funkcijos sutrikimo (kaip nepageidaujamos reakcijos) pasireiškimo dažnis buvo toks: sergantiesiems mielomine liga (3,2 %), prostatos vėžiu (3,1 %), krūties vėžiu (4,3 %), plaučių ir kitais solidiniais navikais (3,2 %). Veiksniai, galintys didinti inkstų funkcijos pablogėjimo riziką, yra dehidratacija, esantis inkstų pažeidimas, kartotiniai zoledrono rūgšties ir kitų bisfosfonatų ciklai, taip pat kitų nefrotoksinių vaistinių preparatų vartojimas ir trumpesnė nei šiuo metu rekomenduojama infuzijos trukmė. Gauta pranešimų apie po pradinės ar vienkartinės zoledrono rūgšties dozės pacientams pasireiškusių inkstų funkcijos pablogėjimo, progresavimo iki inkstų nepakankamumo ir dializės atvejus (žr. 4.4 skyrių).

Žandikaulio osteonekrozė

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

Prieširdžių virpėjimas

Vieno 3 metų trukmės, randomizuoto, dvigubai aklo, kontroliuojamo tyrimo, kuriuo buvo vertinamas kartą per metus vartojamos 5 mg zoledrono rūgšties, palyginti su placebo, veiksmingumas ir saugumas gydant pomenopauzinę osteoporozę sergančias moteris, duomenimis bendras prieširdžių virpėjimo pasireiškimo dažnis pacientėms, vartojusioms 5 mg zoledrono rūgšties arba placebo, buvo atitinkamai 2,5 % (pasireiškė 96 iš 3 862 pacienčių) ir 1,9 % (pasireiškė 75 iš 3 852 pacienčių). Sunkių prieširdžių virpėjimo nepageidaujamų reiškinių dažnis pacientėms, vartojusioms 5 mg zoledrono rūgšties arba placebo, buvo atitinkamai 1,3 % (pasireiškė 51 iš 3 862 pacienčių) ir 0,6 % (pasireiškė 22 iš 3 852 pacienčių). Šio tyrimo metu nustatytas skirtumas nebuvo stebėtas kitų zoledrono rūgšties tyrimų metu, įskaitant tuos, kurių metu onkologinėmis ligomis sergantiems pacientams kas 3-4 savaitės buvo

atliekamos 4 mg zoledrono rūgšties infuzijos. Prieširdžių virpėjimo pasireiškimo dažnio padidėjimo šio vieno klinikinio tyrimo metu mechanizmas nežinomas.

Ūminės fazės reakcija

Šiai nepageidaujamai reakcijai būdinga daugybė simptomų, įskaitant karščiavimą, raumenų skausmą, galvos skausmą, galūnių skausmą, pykinimą, vėmimą, viduriavimą, sąnarių skausmą ir artritą, lydimą sąnarių patinimo. Reakcija prasideda per tris ar mažiau dienų po zoledrono rūgšties (vartojamo kaip nurodyta 4.1 ir 4.2 skyriuose) infuzijos; ši reakcija taip pat apibūdinama tokiais terminais kaip „į gripo panašūs“ ar „po dozės vartojimo pasireiškę“ simptomai.

Atipiniai šlaunikaulio lūžiai

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

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

Su hipokalcemija susijusios nepageidaujamos reakcijos

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

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

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

4.9 Perdozavimas

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

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kaulų ligoms gydyti vartojami vaistai, bisfosfonatai, ATC kodas – M05BA08.

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

Selektyvus bisfosfonatų poveikis kaulams pagrįstas dideliu jų afinitetu mineralizuotiems kaulams, tačiau tikslus molekulinis veikimo mechanizmas, dėl kurio slopinamas osteoklastų aktyvumas, dar nežinomas. Ilgalaikiai gyvūnų tyrimai rodo, kad zoledrono rūgštis slopina kaulų rezorbciją, neigiamai neveikdama jų formavimosi, mineralizacijos bei mechaninių savybių.

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

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

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

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

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

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

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

* Apima slankstelių ir ne slankstelių lūžius.

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

NP Netirta.

NA Nenurodyta.

3 lentelė. Veiksmingumo rezultatai (solidiniai augliai, išskyrus krūties ar prostatos vėžį)

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

* Apima slankstelių ir ne slankstelių lūžius.

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

NP Netirta.

NA Nenurodyta.

Trečiojo III fazės randomizuoto, dvigubai aklų tyrimo, kuriame dalyvavo mielomine liga ar krūties vėžiu sergantys ligoniai, kuriems yra bent vienas kaulų pažeidimas, metu buvo lygintas 4 mg zoledrono rūgšties ir 90 mg pamidronato, vartojamo kas 3–4 savaites, poveikis. Rezultatai rodo, kad 4 mg zoledrono rūgšties veiksmingumas saugant nuo SP yra panašus į 90 mg pamidronato. Dauginių reiškinių analizė atskleidė reikšmingą 16 % rizikos sumažėjimą pacientams, vartojusiems 4 mg zoledrono rūgšties, palyginti su pacientais, kurie vartojo pamidronato. Veiksmingumo rezultatai pateikti 4 lentelėje.

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

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

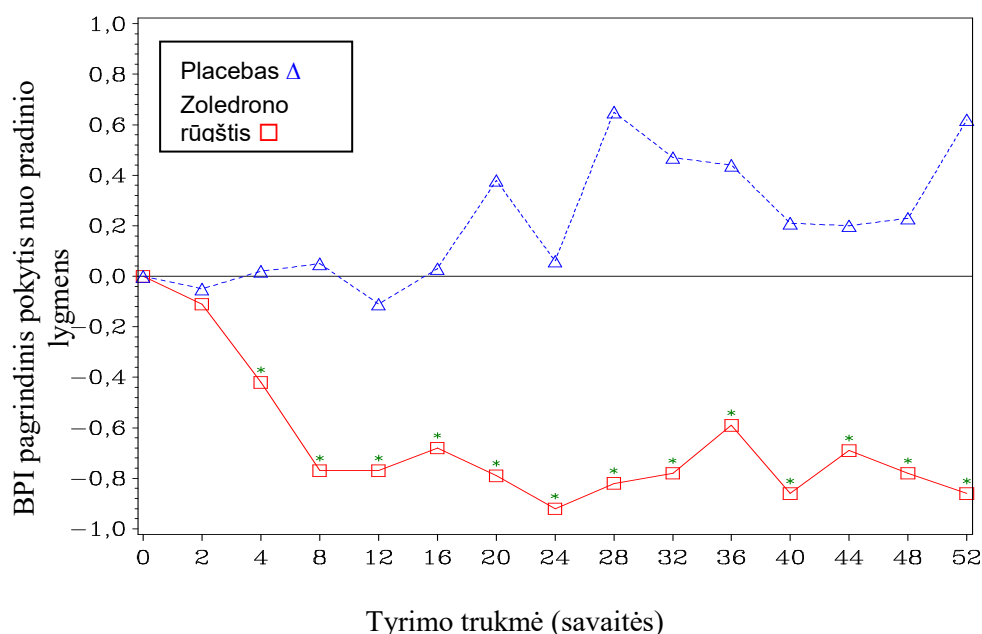
- * Apima slankstelių ir ne slankstelių lūžius.
- ** Visi skeleto reiškiniai, bendras skaičius bei laikas iki kiekvieno reiškinio per klinikinius tyrimus.
- NP Netirta.
- NA Nenurodyta.

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

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

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

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



Klinikinis tyrimas CZOL446EUS122/SWOG

Pagrindinis šio klinikinio tyrimo stebėjimo tikslas buvo įvertinti kumuliacinį žandikaulio osteonekrozės (ŽON) dažnį po 3 metų vėžiu sergantiems pacientams, kuriems yra kaulų metastazės ir vartojantiems zoledrono rūgštį. Osteoklastų slopinimo terapija, kita vėžio terapija ir dantų priežiūra

buvo atliktos remiantis klinikiniais nurodymais, kad tiksliausiai atspindėtų moksliskai paremtą ir visuomenės taikomą priežiūrą. Pradinė dantų patikra buvo rekomenduojama, bet ne privaloma.

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

NSH gydymo klinikinių tyrimų rezultatai

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

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

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

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

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

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

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

Vaikų populiacija

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

Į veną vartojamos zoledrono rūgšties poveikis gydant sunkia I, III ir IV tipo nebaigtine osteogeneze (*osteogenesis imperfecta*) sergančius 1-17 metų vaikus buvo palygintas su intraveninio pamidronato poveikiu vieno tarptautinio, daugiacentrio, randomizuoto, atviro klinikinio tyrimo metu; šiame klinikiniame tyrime kiekvienoje gydymo grupėje dalyvavo, atitinkamai, 74 ir 76 pacientai. Gydymo tiriamuoju preparatu laikotarpis buvo 12 mėnesių; prieš tai buvo 4-9 savaičių trukmės atrankos laikotarpis, kurio metu mažiausiai 2 savaites buvo skiriama vitamino D ir elementinio kalcio papildų. Šios klinikinės programos metu pacientams nuo 1 iki < 3 metų amžiaus buvo skiriama 0,025 mg/kg

kūno svorio zoledrono rūgšties (iki didžiausios vienkartinės 0,35 mg dozės) kas 3 mėnesius, o pacientams nuo 3 iki 17 metų amžiaus buvo skiriama 0,05 mg/kg kūno svorio zoledrono rūgšties (iki didžiausios vienkartinės 0,83 mg dozės) kas 3 mėnesius. Taip pat atliktas tęstinis tyrimas, siekiant ištirti kartą per metus arba du kartus per metus vartojamos zoledrono rūgšties ilgalaikį bendrąjį saugumo pobūdį ir saugumo pobūdį atsižvelgiant į inkstų sutrikimus; pastarojo tyrimo metu vaikams, kuriems dalyvaujant pagrindiniame tyrime buvo baigtas vienerių metų trukmės gydymas arba zoledrono rūgštimi arba pamidronatu, dar 12 mėnesių buvo tęsiamas gydymas zoledrono rūgštimi.

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

Šios populiacijos pacientams pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų tipas buvo panašus į anksčiau nustatytas nepageidaujamas reakcijas suaugusiems, sergantiems pažengusiomis piktybinėmis ir į kaulus išplitusiomis ligomis (žr. 4.8 skyrių). 6 lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos, suskirstytos pagal dažnį, naudojant įprastinę dažnių klasifikaciją: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai reti ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

6 lentelė. Sunkia nebaigtine osteogeneze (*osteogenesis imperfecta*) sergantiems vaikams pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų¹

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

¹ Nepageidaujami reiškiniai, kurių pasireiškimo dažnis buvo mažesnis kaip 5%, buvo įvertinti mediciniškai, ir buvo nustatyta, kad šie atvejai atitinka gerai žinomą zoledrono rūgšties saugumo pobūdį, kaip nurodyta 4.1 ir 4.2 skyriuose (žr. 4.8 skyrių).

Atrodytų, kad sunkia nebaigtine osteogeneze (*osteogenesis imperfecta*) sergantiems vaikams zoledrono rūgšties vartojimas gali būti susijęs su didesne ūmios fazės reakcijų, hipokalcemijos ir

nepaaiškinamos tachikardijos pasireiškimo rizika (lyginant su pamidronato poveikiu), tačiau šis skirtumas mažėjo preparatų infuzuojant pakartotinai.

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

5.2 Farmakokinetinės savybės

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

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

Į veną pavartotos zoledrono rūgšties eliminacija yra trifazė: greitas dvifazis išsiskyrimas iš sisteminės cirkuliacijos su pusinės eliminacijos periodu atitinkamai $t_{1/2\alpha}$ 0,24 ir $t_{1/2\beta}$ 1,87 val., paskui ilga eliminacijos fazė su galutiniu pusinės eliminacijos periodu $t_{1/2\gamma}$ 146 val. Po daugkartinio zoledrono rūgšties vartojimo kas 28 dienas jos kumuliacijos plazmoje nestebėta. Zoledrono rūgštis nemetabolizuojama ir nepakitusi išsiskiria pro inkstus. Per pirmąsias 24 val. 39 ± 16 % paskirtos dozės išsiskiria su šlapimu, o kita dalis daugiausia susijungia su kauliniu audiniu.

Iš kaulinio audinio ji labai lėtai išsilaisvina į sisteminę kraujotaką ir išsiskiria pro inkstus. Bendras organizmo klirensas yra $5,04 \pm 2,5$ l/val., jis nepriklauso nuo dozės, lyties, amžiaus, rasės ir kūno svorio. Pailginus infuzijos laiką nuo 5 minučių iki 15 minučių, zoledrono rūgšties koncentracija infuzijos pabaigoje sumažėja 30 %, tačiau plotas po koncentracijos kitimo laiko atžvilgiu kreive nekinta.

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

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

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

In vitro tyrimų metu nustatyta, kad zoledrono rūgšties afinitetas kraujo ląstelėms yra žemas, vidutinis kraujo/plazmos koncentracijos santykis 0,59, kai ribinės koncentracijos yra nuo 30 ng/ml iki 5000 ng/ml. Mažai jungiasi su plazmos baltymais, nepriklausoma frakcija gali būti nuo 60%, kai zoledrono rūgšties yra 2 ng/ml iki 77 %, esant 2000 ng/ml.

Specialios pacientų populiacijos

Vaikų populiacija

Riboti preparato farmakokinetikos sunkia nebaigtine osteogeneze (*osteogenesis imperfecta*) sergančių

vaikų organizme duomenys rodo, kad zoledrono rūgšties farmakokinetikos 3-17 metų vaikų organizme rodikliai yra panašūs į suaugusiųjų rodiklius, kai skiriama panaši preparato dozė perskaičiavus mg/kg kūno svorio. Atrodo, kad pacientų amžius, kūno svoris, lytis ir kreatinino klirensas sisteminės zoledrono rūgšties ekspozicijos neįtakoja.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ūminis toksiškumas

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

Poūmis ir lėtinis toksiškumas

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

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

Saugumo, susijusio su poveikiu inkstams, ribos buvo siauros. Tai nustatyta gyvūnų ilgalaikio kartotinių parenterinių dozių tyrimo metu, tačiau vienkartinės dozės (1,6 mg/kg) ir kartotinių dozių (0,06–0,6 mg/kg per parą) tyrimų iki 1 mėnesio metu kumuliacinis, nesukeliantis nepageidaujamo poveikio lygis (*no adverse event levels*, NOAELs) nerodo poveikio inkstams, vartojant dozes, ekvivalentiškas ar didesnes už didžiausią žmogaus gydomąją dozę. Ilgalaikis kartotinis dozių, atitinkančių didžiausią žmogui skiriamą zoledrono rūgšties dozę, vartojimas sukėlė toksinius kitų organų, iš jų virškinimo trakto, kepenų, blužnies, plaučių ir injekcijos į veną vietos pokyčius.

Reprodukcinis toksiškumas

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

Mutageniškumas ir kancerogeniškumas

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

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Manitolis
Natrio citratas
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Kad būtų išvengta nesuderinamumo, Zoledronic acid Actavis 4 mg/5 ml koncentratą infuziniam tirpalui galima skiesti 0,9 % m/v natrio chlorido tirpalu arba 5 % m/v gliukozės tirpalu.

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

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

Tinkamumo laikas praskiedus: Cheminiu ir fiziniu požiūriu, vaistinis preparatas stabilus 24 valandas 2°C - 8°C ir 25°C praskiedus 100 ml 0.9 % m/v natrio chlorido tirpalu ar 100 ml 5 % m/v gliukozės tirpalu. Mikrobiologiniu požiūriu, infuzinį tirpalą reikia vartoti nedelsiant po praskiedimo. Jeigu jis iš karto nevartojamas, už laikymo sąlygas ir trukmę prieš vartojimą atsako vartotojas. Paprastai laikymo šaldytuve 2 °C – 8 °C temperatūroje trukmė neturi būti ilgesnė kaip 24 val. Prieš vartojimą šaldytuve laikytam tirpalui reikia leisti sušilti iki kambario temperatūros.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Praskiesto Zoledronic acid Actavis laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

5 ml koncentrato plastiko flakone, pagamintame iš skaidraus, bespalvio cikloolefino kopolimero uždaryto fluoropolimeru dengtu bromobutilo gumos kamščiu ir aliuminio gaubteliu su nuplėšiamu plastiko dangteliu.

Pakuočių dydžiai: 1, 4 ar 10 flakonų.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

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

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

Ruošiantis infuzijai reikia laikytis aseptikos reikalavimų. Tik vienkartiniam vartojimui.

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

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

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Islandija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2012 m. balandžio 20 d.

Paskutinio perregistravimo data 2016 m. gruodžio 09 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

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

II PRIEDAS

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

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

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

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

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

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

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

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

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

Jei sutampa PASP ir atnaujinto RVP teikimo datos, jie gali būti pateikiami kartu.

Papildomos rizikos mažinimo priemonės

Registruotojas turi užtikrinti, kad būtų įdiegta paciento priminimo kortelė su informacija apie žandikaulio osteonekrozę.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**DĖŽUTĖ FLAKONUI****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Zoledronic acid Actavis 4 mg/5 ml koncentratas infuziniam tirpalui
zoledrono rūgštis

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

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

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra manitolio, natrio citrato ir injekcinio vandens.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui

1 x 5 ml flakonas

4 x 5 ml flakonai

10 x 5 ml flakonų

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Tik vienkartiniam vartojimui.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti į veną po praskiedimo.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

Tinkamumo laikas praskiedus: žr. pakuotės lapelį.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

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

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Islandija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas paaiškinimas nenurodyti informacijos Brailio raštu

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

<2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.>

<Duomenys nebūtini.>

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

< PC {numeris}
SN {numeris}
NN {numeris} >
<Duomenys nebūtini.>

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
FLAKONO ETIKETĖ**

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

Zoledronic acid Actavis 4 mg/5 ml sterilus koncentratas
zoledrono rūgštis
i.v.

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą praskiesti

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

4 mg/5 ml

6. KITA

[Actavis logo]

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Zoledronic acid Actavis 4 mg/5 ml koncentratas infuziniam tirpalui zoledrono rūgštis

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Lapelio turinys

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

1. Kas yra Zoledronic acid Actavis ir kam jis vartojamas

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

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

2. Kas žinotina prieš vartojant Zoledronic acid Actavis

Tiksliai laikykitės visų gydytojo nurodymų.

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

Zoledronic acid Actavis vartoti negalima

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

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš Jums skiriant Zoledronic acid Actavis:

- jeigu sirgote ar sergate **inkstų liga**;

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

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

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

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

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

65 metų amžiaus ir vyresniems pacientams

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

Vaikams ir paaugliams

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

Kiti vaistai ir Zoledronic acid Actavis

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

- Aminoglikozidų (vaistų, vartojamų sunkiai infekcinei ligai gydyti), kalcitonino (tam tikro tipo vaisto, vartojamo osteoporozėi po menopauzės ir hiperkalcemijai gydyti), kilpinių diuretikų (tam tikro tipo vaistų, vartojamų padidėjusiam kraujospūdžiui ar edemai mažinti) arba kitų kalcio kiekį mažinančių vaistų, nes jų derinys su bisfosfonatais gali per daug sumažinti kalcio kiekį kraujyje.
- Talidomido (vaisto, vartojamo tam tikro tipo kraujo vėžiui, apimančiui kaulus, gydyti) ar bet kurių kitų vaistų, kurie gali pažeisti inkstus.
- Kitų vaistų, kurių sudėtyje taip pat yra zoledrono rūgšties ir kurie vartojami osteoporozėi ir kitoms ne vėžio sukeltoms kaulų ligoms gydyti ar bet kurių kitų bisfosfonatų, kadangi bendras poveikis, šių vaistų vartojant kartu su Zoledronic acid Actavis, nežinomas.
- antiangiogeninių vaistinių preparatų (vartojamų vėžiui gydyti), nes vartojant šių vaistų kartu su zoledrono rūgštimi buvo pastebėta padidinta žandikaulio nekrozės (ŽON) rizika.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Zoledronic acid Actavis neturėtumėte vartoti nėštumo metu. Jeigu esate nėščia arba manote, kad galbūt esate nėščia, apie tai pasakykite gydytojui.

Zoledronic acid Actavis žindymo laikotarpiu vartoti negalima.

Jeigu esate nėščia arba žindote kūdikį, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

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

Zoledronic acid Actavis sudėtyje yra natrio

Šio vaisto flakone yra mažiau kaip 1 mmol natrio (23 mg), t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Zoledronic acid Actavis

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

Kiek Zoledronic acid Actavis skiriama

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

Kaip dažnai Zoledronic acid Actavis skiriama

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

Kaip Zoledronic acid Actavis vartojama

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

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

Ką daryti pavartojus per didelę Zoledronic acid Actavis dozę?

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

4. Galimas šalutinis poveikis

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

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

Dažni (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 pacientų):

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

Nedažni (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 100 pacientų):

- burnos, dantų ir (arba) žandikaulio skausmas, burnos ertmės gleivinės patinimas ar žaizdų negijimas burnoje ar žandikaulyje, išskyros, žandikaulio srities tirpimo ar sunkumo pojūtis arba išklibęs dantis; šie reiškiniai gali būti žandikaulio kaulinio audinio pažeidimo (osteonekrozės) požymiai. Jeigu Jums pasireikštų tokių simptomų Zoledronic acid Actavis gydymo metu, nedelsiant pasakykite savo gydytojui ir odontologui;
- osteoporozė po menopauzės gydyti zoledrono rūgšties vartojančioms pacientėms pasireiškė nereguliaraus širdies susitraukimų ritmo (prieširdžių virpėjimo) atvejų; šiuo metu nežinoma, ar ši nereguliari širdies susitraukimų ritmą sukelia zoledrono rūgšties vartojimas, tačiau turėtumėte pranešti gydytojui, jeigu pavartojus zoledrono rūgšties patiriate šių simptomų;
- sunki alerginė reakcija: dusulys, daugiausia veido ir gerklės patinimas.

Reti (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 1 000 pacientų):

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

Labai reti (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 000 pacientui):

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

Apie toliau nurodytą šalutinį poveikį gydytojui pasakykite nedelsiant:

Labai dažni (pasireiškia daugiau kaip 1 iš 10 pacientų):

- sumažėjęs fosfatų kiekis kraujyje.

Dažni (pasireiškia mažiau kaip 1 iš 10 pacientų):

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

Nedažni (pasireiškia mažiau kaip 1 iš 100 pacientų):

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

- staigus silpnumas, alpimas, soglebimas ar sąmonės netekimas;
- apsunkintas kvėpavimas su švokštimu ar kosuliu;
- dilgėlinė.

Reti (pasireiškia mažiau kaip 1 iš 1 000 pacientų):

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

Labai reti (pasireiškia mažiau kaip 1 iš 10 000 pacientų):

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

Pranešimas apie šalutinį poveikį

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

5. Kaip laikyti Zoledronic acid Actavis

Gydytojas, vaistininkas ar slaugytojas žino, kaip tinkamai laikyti Zoledronic acid Actavis.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Zoledronic acid Actavis sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra zoledrono rūgštis. Viena flakone yra 4 mg zoledrono rūgšties (monohidrato pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra manitolis, natrio citratas ir injekcinis vanduo.

Zoledronic acid Actavis išvaizda ir kiekis pakuotėje

Zoledronic acid Actavis tiekiamas skaidraus bespalvio koncentrato infuziniam tirpalui (sterilaus koncentrato) pavidalu plastikiniuose flakonuose. Viena flakone yra 5 ml tirpalo.

Zoledronic acid Actavis išleidžiama pakuotėmis, kuriose yra 1, 4 arba 10 flakonų. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

Actavis Group PTC ehf.

Dalshraun 1

220 Hafnarfjörður

Islandija

Gamintojas

Actavis Italy S.p.A.

Via Pasteur 10

20014 Nerviano (MI)

Italija

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

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 filiālē Latvijā
Tel: +371 67323666

United Kingdom (Northern Ireland)
Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m. {mėnesio} mėn.}

Kiti informacijos šaltiniai

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

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Kaip paruošti ir švirkšti Zoledronic acid Actavis

- Infuzijos tirpalui, kurio sudėtyje būtų 4 mg zoledrono rūgšties, paruošti Zoledronic acid Actavis koncentratą (5 ml) reikia skiesti 100 ml infuzinio tirpalo be kalcio ar kitu infuziniu tirpalu, kurio sudėtyje nėra divalenčių katijonų. Jeigu reikia mažesnės Zoledronic acid Actavis dozės, pirmiausia pritraukti reikiamą tirpalo tūrį, kaip nurodyta toliau, ir po to jį toliau skiesti 100 ml infuzinio tirpalo. Kad būtų išvengta nesuderinamumo, tirpalą galima skiesti 0,9 % m/v natrio chlorido tirpalu arba 5 % m/v gliukozės tirpalu.

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

Nurodymai, kaip paruošti mažesnę Zoledronic acid Actavis dozę:

Pritraukti reikiamą skystojo koncentrato tūrį:

- 4,4 ml, kai dozė yra 3,5 mg;
 - 4,1 ml, kai dozė yra 3,3 mg;
 - 3,8 ml, kai dozė yra 3,0 mg.
- Tik vienkartiniam vartojimui. Nesuvartotą tirpalą reikia išmesti. Galima vartoti tik skaidrų tirpalą, kuriame nėra jokių matomų dalelių ir kai nepakitusi jo spalva. Ruošiantis infuzijai reikia laikytis aseptikos reikalavimų.
 - Tinkamumo laikas praskiedus: Cheminiu ir fiziniu požiūriu, vaistinis preparatas stabilus 24 valandas 2°C - 8°C ir 25°C, praskiedus 100 ml 0,9 % m/v natrio chlorido tirpalu ar 100 ml 5 % m/v gliukozės tirpalu. Mikrobiologiniu požiūriu, infuzinį tirpalą reikia vartoti nedelsiant po praskiedimo. Jeigu jis iš karto nevartojamas, už laikymo sąlygas ir trukmę prieš vartojimą atsako vartotojas. Paprastai laikymo šaldytuve 2 °C – 8 °C temperatūroje trukmė neturi būti ilgesnė kaip 24 val. Prieš vartojimą šaldytuve laikytam tirpalui reikia leisti sušilti iki kambario temperatūros.
 - Tirpalas, kurio sudėtyje yra zoledrono rūgšties, sulašinamas į veną per 15 minučių per atskirą infuzijų sistemą. Prieš Zoledronic acid Actavis vartojimą ir po vartojimo būtina nustatyti paciento hidratacijos būklę ir įsitikinti, kad ji yra pakankama.
 - Duomenų apie Zoledronic acid Actavis suderinamumą su kitais į veną vartojamais vaistais nėra, todėl medikamento negalima maišyti su kitais vaistais bei medžiagomis, visada jį reikia lašinti per atskirą infuzijos liniją.

Kaip laikyti Zoledronic acid Actavis

- Zoledronic acid Actavis laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant dėžutės ir flakono po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Zoledronic acid Actavis vartoti negalima.
- Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.
- Praskiesto Zoledronic acid Actavis laikymo sąlygos pateikiamos aukščiau „Tinkamumo laikas praskiedus“.