

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zoledronic Acid Hospira 4 mg/5 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens flakons ar 5 ml koncentrāta satur 4 mg zoledronskābes (*acidum zoledronicum*) (monohidrāta veidā).

Viens ml koncentrāta satur 0,8 mg zoledronskābes (monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts)

Dzidrs un bezkrāsains šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

- Ar skeleta sistēmu saistītu patoloģiju (patoloģiski lūzumi, mugurkaula kompresija, kaulu apstarošana vai ķirurģiskas manipulācijas kaulos, kā arī audzēju izraisīta hiperkalciēmija) profilakse pieaugušiem pacientiem ar metastātiskām ļaundabīgām patoloģijām, kas skar kaulus.
- Pieaugušu pacientu ar audzēja izraisītu hiperkalciēmiju (*Tumor induced hypercalcaemia* - TIH) ārstēšanai.

4.2. Devas un lietošanas veids

Zoledronskābi drīkst parakstīt un ievadīt tikai veselības aprūpes speciālisti, kuriem ir pieredze intravenozi lietojamo bisfosfonātu grupas zāļu ievadē. Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar zoledronskābi, jāizsniedz lietošanas instrukcija un pacienta atgādinājuma kartīte.

Devas

Ar skeleta sistēmu saistītu patoloģiju profilakse pacientiem ar metastātiskām ļaundabīgām patoloģijām, kas skar kaulus

Pieaugušie un gados vecāki cilvēki

Ar skeleta sistēmu saistītu patoloģiju profilaksei pacientiem ar metastātiskām ļaundabīgām patoloģijām, kas skar kaulus, ieteicamā deva ir 4 mg zoledronskābes, ko ievada ar 3 līdz 4 nedēļu intervālu.

Pacientiem jāordinē arī uztura piedevas – perorāli 500 mg kalcija un 400 SV D vitamīna dienā. Pieņemot lēmumu ārstēt pacientus ar metastāzēm kaulos, lai novērstu patoloģijas skeleta sistēmā, jāņem vērā, ka ārstēšanas iedarbība novērojama pēc 2 līdz 3 mēnešiem.

TIH terapija

Pieaugušie un gados vecāki cilvēki

Ieteicamā deva hiperkalciēmijas gadījumā (pēc albumīnu korekcijas kalcija koncentrācija serumā nav mazāka kā 12,0 mg/dl vai 3,0 mmol/l) ir viena 4 mg zoledronskābes deva.

Nieru darbības traucējumi

TIH:

Zoledronskābes terapija TIH pacientiem, kuriem ir arī smagi nieru darbības traucējumi, apsverama tikai pēc ārstēšanas riska un ieguvuma novērtēšanas. Klīniskos pētījumos pacienti, kuriem kreatinīna līmenis serumā bija > 400 μmol/l jeb > 4,5 mg/dl, netika iekļauti. TIH slimniekiem, kuriem kreatinīna koncentrācija serumā ir < 400 μmol/l vai < 4,5 mg/dl, devas korekcija nav nepieciešama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ar skeleta sistēmu saistītu patoloģiju profilakse pacientiem ar progresējušām ļaundabīgām patoloģijām, kas skar kaulus:

Sākot ārstēšanu ar zoledronskābi pacientiem ar multiplo mielomu vai metastātiskiem norobežotu audzēju izraisītiem bojājumiem, jānosaka kreatinīna līmenis serumā un kreatinīna klīrenss (CLcr). CLcr aprēķina no kreatinīna līmeņa serumā, izmantojot *Cockcroft-Gault* formulu. Zoledronskābe nav ieteicama pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem jau pirms terapijas sākuma, kas šai pacientu grupai ir CLcr < 30 ml/min. Klīniskajos pētījumos ar zoledronskābi netika iekļauti pacienti, kuriem kreatinīna līmenis serumā bija > 265 μmol/l jeb > 3,0 mg/dl.

Pacientiem ar metastāzēm kaulos un viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (šai pacientu grupā CLcr 30–60 ml/min) pirms terapijas sākuma ieteicamas šādas zoledronskābes devas (skatīt arī 4.4. apakšpunktu):

Sākotnējais kreatinīna klīrenss (ml/min)	Ieteicamā zoledronskābes deva *
> 60	4,0 mg zoledronskābes
50–60	3,5 mg* zoledronskābes
40–49	3,3 mg* zoledronskābes
30–39	3,0 mg* zoledronskābes

* Devas aprēķinātas, par mērķi izvēloties AUC 0,66 (mg•hr/l) (CLcr = 75 ml/min).

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem mazākās devas varētu izraisīt tādu pašu AUC kā pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir 75 ml/min.

Pēc terapijas sākšanas kreatinīna līmenis serumā jānosaka pirms katras zoledronskābes devas ievadīšanas, un ārstēšana jāpārtrauc, ja nieru darbība pasliktinās. Klīniskajos pētījumos nieru darbības pasliktinājums ir definēts sekojoši:

- pacientiem, kam sākotnēji kreatinīna koncentrācija ir normas robežās (< 1,4 mg/dl vai < 124 μmol/l) – pieaugums par 0,5 mg/dl vai 44 μmol/l;
- pacientiem, kam jau sākotnēji ir patoloģiska kreatinīna koncentrācija (> 1,4 mg/dl vai > 124 μmol/l) – pieaugums par 1,0 mg/dl vai 88 μmol/l.

Klīnisko pētījumu laikā zoledronskābes terapiju atsāka tikai tad, ja kreatinīna koncentrācija atgriezās pie rādītāja, kas ir ne vairāk kā 10% no sākotnējās koncentrācijas (skatīt 4.4. apakšpunktu). Zoledronskābes terapija atsākama, ievadot tādu pašu devu kā pirms ārstēšanas pārtraukšanas.

Pediatriskā populācija

Zoledronskābes drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā no 1 līdz 17 gadiem nav pierādīta.

Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 5.1. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

Lietošanas veids

Intravenozai lietošanai.

Zoledronic Acid Hospira koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai, pēc tālākas atšķaidīšanas līdz 100 ml (skatīt 6.6. apakšpunktu), ievada vienu reizi, ne mazāk kā 15 minūtes ilgas intravenozas infūzijas veidā.

Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ieteicams lietot samazinātas zoledronskābes devas (skatīt iepriekš apakšpunktu “Devas” un 4.4. apakšpunktu).

Norādījumi par samazināto Zoledronic Acid Hospira devu pagatavošanu

Ar šļirci paņemiet tik daudz koncentrāta, cik nepieciešams:

- 4,4 ml 3,5 mg devai
- 4,1 ml 3,3 mg devai
- 3,8 ml 3,0 mg devai

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu un atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā. Paņemtais atšķaidītā šķīduma daudzums jāizšķīdina 100 ml sterila 0,9% m/tilp. nātrija hlorīda šķīduma injekcijām (skatīt 4.4. apakšpunktu) vai 5% m/tilp. glikozes šķīduma. Deva jāievada vienā intravenozā infūzijā ne ātrāk kā 15 minūtēs.

Zoledronic Acid Hospira koncentrātu nav atļauts sajaukt ar kalcija jonus vai citus bivalentus katjonus saturošiem infūziju šķīdumiem, piemēram, Ringera laktāta šķīdumu, un tas jāievada vienas intravenozas infūzijas veidā, izmantojot atsevišķu sistēmu.

Pacientiem pirms un pēc Zoledronic Acid Hospira ievadīšanas jānodrošina laba hidratācija.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, citām bisfosfonātu grupas zālēm vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Barošanas ar krūti laikā (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vispārēji brīdinājumi

Lai pārliecinātos, ka ir nodrošināta pietiekama pacientu hidratācija, pirms zoledronskābes ievades tie jāizmeklē.

Pacientiem ar sirds mazspējas iespēju ir jāizvairās no hiperhidratācijas.

Ar hiperkalciēmiju saistītie standarta vielmaiņas parametri, kā kalcija, fosfātu un magnija jonu koncentrācija serumā, pēc zoledronskābes terapijas sākuma ir rūpīgi jākontrolē. Iestājoties hipokalciēmijai, hipofosfātēmijai vai hipomagniēmijai, var būt nepieciešama īslaicīga terapija ar uztura piedevām. Pacientiem ar neārstētu hiperkalciēmiju parasti ir zināmas pakāpes nieru darbības traucējumi, tādēļ jāapsver nepieciešamība rūpīgi kontrolēt nieru darbību.

Osteoporozes un Pageta kaulu slimības ārstēšanai ir pieejamas citas zāles, kuras kā aktīvo vielu satur zoledronskābi. Pacienti, kas tiek ārstēti ar Zoledronic Acid Hospira, nedrīkst vienlaicīgi lietot šādas zāles vai kādas citas bisfosfonātu grupas zāles, jo nav zināma šo zāļu kombinētā iedarbība.

Nieru darbības traucējumi

Pacienti, kuri slimo ar TIH un kuriem ir nieru darbības traucējumu pazīmes, lai noteiktu, vai potenciālais ieguvums no terapijas ar zoledronskābi atsvēr iespējamo risku, ir piemērotā veidā jāizmeklē.

Pieņemot lēmumu ārstēt slimniekus ar metastāzēm kaulos, lai novērstu patoloģijas skeleta sistēmā, ir jāievēro, ka terapijas ietekme parādās 2 līdz 3 mēnešu laikā.

Zoledronskābes lietošana ir saistīta ar ziņojumiem par nieru darbības traucējumiem. Faktori, kas var palielināt nieru darbības traucējumu iespēju, ir dehidratācija, iepriekšēji nieru darbības traucējumi, atkārtoti zoledronskābes un citu bisfosfonātu terapijas ciklā, kā arī citu nefrotoksisku zāļu lietošana. Lai gan risks, 4 mg lielu zoledronskābes devu ievadot 15 minūšu laikā, samazinās, nieru darbības traucējumi joprojām ir iespējami. Saņemti ziņojumi par nieru bojājumiem, kas izraisīja nieru mazspēju un dialīzi pacientiem, kuri saņēma 4 mg zoledronskābes sākumdevu vai vienreizējo devu. Kreatinīna koncentrācijas pieaugumu serumā, lai gan retāk, novēro arī dažiem pacientiem, kas ieteicamās zoledronskābes devas ar skeleta sistēmu saistītu patoloģiju profilaksei saņem patstāvīgi.

Kreatinīna līmenis serumā pacientiem jānosaka pirms katras zoledronskābes devas ievadīšanas. Sākot ārstēšanu pacientiem ar metastāzēm kaulos un viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, ieteicamas mazākas zoledronskābes devas. Pacientiem, kuriem ārstēšanas laikā parādās nieru darbības pasliktināšanās pazīmes, zoledronskābes lietošana jāpārtrauc. Zoledronskābes lietošanu drīkst atsākt, kad kreatinīna līmenis serumā atjaunojas par 10% no sākotnējā līmeņa. Ārstēšanu ar zoledronskābi atsāk, ievadot tādu pašu devu kā pirms ārstēšanas pārtraukšanas.

No potenciālās zoledronskābes ietekmes uz nieru darbību viedokļa, sakarā ar to, ka trūkst klīnisku drošuma datu par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (klīniskajos pētījumos tie ir attiecīgi definēti kā kreatinīna koncentrācija serumā $\geq 400 \mu\text{mol/l}$ vai $\geq 4,5 \text{ mg/dl}$ TIH slimniekiem un $\geq 265 \mu\text{mol/l}$ vai $\geq 3,0 \text{ mg/dl}$ vēža slimniekiem ar metastāzēm kaulos) pirms terapijas sākuma un ka ir tikai ierobežoti farmakokinētikas dati par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss $< 30 \text{ ml/min}$) pirms terapijas sākuma, pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem lietot zoledronskābi nav ieteicams.

Aknu darbības traucējumi

Tā kā ir pieejami tikai ierobežoti dati par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem, specifiskus ieteikumus šai pacientu grupai sniegt nav iespējams.

Osteonekroze

Žokļa kaulu osteonekroze

Klīniskajos pētījumos retāk ziņots par žokļa osteonekrozi (ŽON) pacientiem, kuri saņēmuši zoledronskābi. Pēcreģistrācijas pieredze un literatūra norāda uz biežāku ŽON ziņojumu skaitu, pamatojoties uz audzēja tipu (progresējošs krūts vēzis, multiplā mieloma). Pētījums parādīja, ka ŽON gadījumu skaits bija lielāks mielomas pacientiem, salīdzinot ar citiem vēža gadījumiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem mutē ir neizārstēti vaļēji mīksto audu bojājumi, ārstēšanas uzsākšana vai jauna ārstēšanas kursa uzsākšana ir jāatliek, izņemot neatliekamas medicīniskas situācijas. Pacientiem ar vienlaikus esošiem riska faktoriem pirms ārstēšanas ar bisfosfonātiem uzsākšanas ir rekomendēta zobu izmeklēšana ar piemērotu profilaktisku zobu sanācību un individuāla ieguvuma-riska izvērtēšana.

Izvērtējot ŽON attīstības risku konkrētam pacientam, jāpatur prātā šādi riska faktori:

- Bisfosfonātu grupas zāļu aktivitāte (iedarbīgākām zālēm ir augstāks risks), ievadīšanas veids

- (augstāks risks, ievadot zāles parenterāli) un kumulatīvas bisfosfonātu devas
- Vēzis, vienlaikus esoši stāvokļi (piemēram, anēmija, koagulopātijas, infekcija), smēķēšana
- Vienlaikus ārstēšana: ķīmijterapija angiogēnēzes inhibitori (skatīt 4.5. apakšpunktu), staru terapija galvai un kaklam, kortikosteroīdu lietošana
- Zobu slimības anamnēzē, nepietiekama mutes dobuma higiēna, periodonta slimības anamnēzē, invazīvas dentālas manipulācijas (piemēram, zobu ekstrakcija) un nepiemērotas protēzes.

Terapijas ar Zoledronic Acid Hospira laikā visiem pacientiem jāiesaka uzturēt labu mutes dobuma higiēnu, veikt regulāras zobu pārbaudes un nekavējoties ziņot par jebkādiem simptomiem mutes dobumā, kā piemēram, zobu kustīgumu, sāpēm vai pietūkumu, vai nedzīstošām čūlām vai izdalījumiem. Terapijas laikā invazīvas zobu procedūras jāveic tikai pēc rūpīgas izvērtēšanas un no tām jāizvairās, ja terapija ar zoledronskābi ir laika ziņā tuvu. Pacientiem, kuriem attīstījusies žokļa osteonekroze lietojot bisfosfonātus, dentālas ķirurģiskas manipulācijas var paasināt stāvokli. Nav pieejama informācija, lai izlemtu, vai terapijas ar bisfosfonātiem pārtraukšana tiešām samazinās žokļa osteonekrozes attīstības risku pacientiem, kuriem nepieciešama dentāla ķirurģiska iejaukšanās.

Rīcības plāns pacientiem, kuriem attīstās ŽON, jāpastāda ārstējošā terapeita un zobārsta vai zobu ķirurga ar pieredzi ŽON ārstēšanā ciešā sadarbībā. Jāapsver pagaidu ārstēšanas ar zoledronskābi pārtraukšana, līdz stāvoklis uzlabojas un veicinošie riska faktori ir pēc iespējas mazināti.

Osteonekroze citās ķermeņa daļās

Lietojot bisfosfonātus, galvenokārt saistībā ar ilgtermiņa terapiju, ziņots par ārējā dzirdes kanāla osteonekrozi. Iespējamie ārējā dzirdes kanāla osteonekrozes riska faktori ir steroīdu lietošana un ķīmijterapija, un/vai vietējie riska faktori, piemēram, infekcija vai trauma. Pacientiem, kuri lieto bisfosfonātus, jāapsver ārējā dzirdes kanāla osteonekrozes iespējamība, ja novērojami ar ausi saistīti simptomi, tostarp hroniskas auss infekcijas.

Papildus ir bijuši atsevišķi ziņojumi par osteonekrozi citās ķermeņa daļās, tajā skaitā gūžā un augšstilbā, par ko pārsvarā ziņoja ar Zoledronic Acid Hospira ārstētiem pieaugušajiem pacientiem ar vēzi.

Skeleta un muskuļu sāpes

Pēcreģistrācijas periodā saņemti ziņojumi par stiprām kaulu, locītavu un/vai muskuļu sāpēm, kas dažreiz izraisījušas pacientu, kuri lietojuši zoledronskābi, darba nespēju. Tomēr šādi ziņojumi saņemti reti. Simptomu parādīšanās laiks variē no vienas dienas līdz dažiem mēnešiem pēc terapijas uzsākšanas. Vairumam pacientu, terapiju pārtraucot, simptomi mazinājās. Nelielai daļai pacientu, atsākot terapiju ar zoledronskābi vai citu bisfosfonātu, novēroja simptomu atkārtanos.

Netipiski augšstilba kaula lūzumi

Saņemti ziņojumi par netipiskiem subtrohanteriem un diafizāriem augšstilba kaula lūzumiem, galvenokārt pacientiem, kuri saņēmuši ilgstošu osteoporozes ārstēšanu. Šādi taisni vai īsi slīpi lūzumi var rasties jebkurā vietā visa augšstilba kaula garumā, sākties tieši zem mazā trohantera līdz pat suprakondilārajam izliekumam. Šie lūzumi visbiežāk rodas pēc nelielas traumas vai ar traumām nesaistītos gadījumos, un dažiem pacientiem vairākas nedēļas vai mēnešus pirms pilnīga augšstilba kaula lūzuma novēroja sāpes augšstilbā vai cirksnī, bieži saistītas ar saskatāmām stresa lūzumu pazīmēm. Lūzumi bieži ir bilaterāli; tādēļ ar pacientiem, kuri tiek ārstēti ar bisfosfonātiem un kuriem ir apstiprināts augšstilba kaula korpasa lūzums, jāveic arī kontralaterālā augšstilba kaula izmeklēšana. Pēc šādiem lūzumiem ziņots par apgrūtinātu kaulu saaugšanu. Pamatojoties uz individuālu ieguvuma un riska novērtējumu, un, kamēr tiek novērtēts pacienta stāvoklis, pacientiem ar aizdomām par augšstilba kaula netipiskiem lūzumiem jāapsver bisfosfonātu terapijas pārtraukšana.

Ārstēšanas laikā ar bisfosfonātiem pacientiem jāiesaka nekavējoties ziņot par sāpēm augšstilbā, gūžas vai cirkšņa apvidū, un pacientiem, kuriem attīstās šādi simptomi, jāveic iespējamā augšstilba kaula lūzuma izmeklēšana.

Hipokalciēmija

Saņemti ziņojumi par hipokalciēmijas gadījumiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar zoledronskābi. Smagas hipokalciēmijas gadījumos sekundāri ziņots par sirds aritmiju un neiroloģiskām blakusparādībām (tai skaitā krampjiem, hipoestēziju un tetāniju). Tika ziņots par smagas hipokalciēmijas gadījumiem ar hospitalizāciju. Dažos gadījumos var rasties dzīvībai bīstama hipokalciēmija (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ieteicams ievērot piesardzību, lietojot zoledronskābi kopā ar zālēm, kuras mēdz izraisīt hipokalciēmiju, jo tās var radīt sinerģisku ietekmi, izraisot smagu hipokalciēmiju (skatīt 4.5. apakšpunktu). Pirms uzsākt ārstēšanu ar zoledronskābi, jānosaka kalcija līmenis serumā un jākorrigē hipokalciēmija. Pacientiem ieteicama adekvāta kalcija un D vitamīna uzņemšana.

Palīgvielas

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā. Pacientus ar zemu nātrija daudzumu diētā var informēt, ka šīs zāles būtībā ir “nātriju nesaturošas”.

Šīs zāles var tikt atšķaidītas ar nātriju saturošiem šķīdumiem (skatīt 4.2. apakšpunktu) un tas ir jāņem vērā, nosakot no visiem avotiem iegūto kopējo nātrija daudzumu, kas tiks ievadīts pacientam.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Klīnisko pētījumu laikā zoledronskābe tika ievadīta vienlaicīgi ar parasti lietojamajām pretvēža zālēm, kā arī diurētiskajiem, antibiotiskajiem un analgētiskajiem līdzekļiem, tomēr klīniski redzama mijiedarbība novērota netika. Nozīmīgu zoledronskābes saistību ar plazmas olbaltumvielām nenovēro un tā *in vitro* neinhībē cilvēka P450 grupas enzīmus (skatīt 5.2. apakšpunktu), tomēr formāli klīniskas mijiedarbības pētījumi nav veikti.

Piesardzība ir ieteicama gadījumā, ja bisfosfonātu grupas zāles ievada vienlaicīgi ar aminoglikozīdiem, kalcitonīnu vai cīlpas diurētiskajiem līdzekļiem, jo šo veidu vielām var būt papildinoša iedarbība, kā rezultātā kalcija koncentrācija serumā samazinās izteiktāk un uz ilgāku laiku, kā nepieciešams (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Piesardzība nepieciešama, ja zoledronskābi lieto vienlaicīgi ar citām potenciāli nefrotoksiskām zālēm. Uzmanība jāpievērš arī iespējamai hipomagnēmijai, kas attīstās terapijas laikā.

Pacientiem ar multiplo mielomu nieru darbības traucējumu risku var palielināt zoledronskābes lietošana kombinācijā ar talidomīdu.

Lietojot Zoledronic Acid Hospira kopā ar antiangiogēniem līdzekļiem ieteicams ievērot piesardzību, jo pacientiem, kuri tika ārstēti ar abām šīm zālēm, novērots palielināts ŽON gadījumu biežums.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Nav pietiekamu datu par zoledronskābes lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar zoledronskābi, izmantojot dzīvniekus, pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkiem nav zināms. Zoledronskābi grūtniecības laikā nevajadzētu lietot. Sievietēm reproduktīvajā vecumā jāiesaka izvairīties no grūtniecības iestāšanās.

Barošana ar krūti

Vai zoledronskābe izdalās ar mātes pienu, nav zināms. Zoledronskābe ir kontrindicēta sievietēm, kuras baro bērnus ar krūti (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Fertilitāte

Pētījumos ar žurkām tika izvērtētas zoledronskābes izraisītās, ar vecāku un F1 paaudzes fertilitāti saistītās nevēlamās blakusparādības. Dzīvniekiem novēroja pastiprinātu farmakoloģisko iedarbību, kas saistīta ar savienojuma inhibējošo iedarbību uz kalcija metabolismu skeleta kaulaudos, kā rezultātā attīstījās pirmsdzemdību hipokalcēmija, kas ir bisfosfonātu klasei raksturīga blakusparādība, distocija, un pētījums tika priekšlaicīgi pārtraukts. Tādēļ šie rezultāti neļauj izdarīt secinājumus par zoledronskābes ietekmi uz cilvēku fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nevēlamas blakusparādības, kā, piemēram, reibonis un miegainība, var ietekmēt pacientu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, tādēļ zoledronskābes lietošanas laikā, vadot transportlīdzekļus un apkalpojot mehānismus, jāievēro piesardzība.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Kopsavilkums par lietošanas drošumu

Pirmo trīs dienu laikā pēc zoledronskābes ievadīšanas bieži tiek ziņots par akūtās fāzes reakcijām, ko pavada tādi simptomi, kā, piemēram, sāpes kaulos, drudzis, nogurums, artralģija, mialģija, drebuļi un artrīts ar tam sekojošu locītavu pietūkumu. Šie simptomi parasti izzūd dažu dienu laikā (skatīt minēto blakusparādību aprakstu).

Zoledronskābes lietošana apstiprinātu indikāciju ārstēšanai ir saistīta ar sekojošiem būtiskiem riskiem:

nieru darbības traucējumi, žokļa osteonekroze, akūtās fāzes reakcijas, hipokalcēmija, priekškambaru fibrilācija, anafilakse, intersticiāla plaušu slimība. Visu konstatēto risku biežums apkopots 1. tabulā.

Tabulā apkopoto blakusparādību saraksts

1. tabulā uzskaitītas sekojošas nevēlamas blakusparādības, par kurām dati iegūti klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas perioda ziņojumos pēc ilgstošas (galvenokārt) ārstēšanas ar 4 mg zoledronskābi:

1. tabula

Nevēlamo blakusparādību izpausmes ir norādītas atkarīgi no to novērotā biežuma, vispirms norādot biežāk novērotās. Ir izmantoti sekojoši biežuma apzīmējumi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>		
	Bieži:	Anēmija
	Retāk:	Trombocitopēnija, leukopēnija
	Reti:	Pancitopēnija
<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>		
	Retāk:	Paaugstinātas jutības reakcijas
	Reti:	Angioneirotiska tūska
<i>Psihiskie traucējumi</i>		
	Retāk:	Uzbudinājums, miega traucējumi
	Reti:	Apjukums
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>		
	Bieži:	Galvassāpes
	Retāk:	Reibonis, parestēzija, garšas sajūtas izmaiņas, hipoestēzija, hiperestēzija, trīce, miegainība

	Ļoti reti:	Krampji, hipoestēzija un tetānija (sekundāri hipokalciēmijai)
<i>Acu bojājumi</i>		
	Bieži:	Konjunktivīts
	Retāk:	Neskaidra redze, sklerīts un orbītas iekaisums
	Reti:	Uveīts
	Ļoti reti:	Episklerīts
<i>Sirds funkcijas traucējumi</i>		
	Retāk:	Hipertensija, hipotensija, priekškambaru fibrilācija, hipotensija, kas izraisa ģīboni vai cirkulatoro kolapsu
	Reti:	Bradikardija, sirds aritmija (sekundāri hipokalciēmijai)
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i>		
	Retāk:	Elpas trūkums, klepus, bronhu konstrikcija
	Reti:	Intersticiāla plaušu slimība
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>		
	Bieži:	Slikta dūša, vemšana, samazināta apetīte
	Retāk:	Caureja, aizcietējums, sāpes vēderā, dispepsija, stomatīts, sausuma sajūta mutē
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>		
	Retāk:	Nieze, izsitumi (tai skaitā – eritematozi un makulozi izsitumi), pastiprināta svīšana
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>		
	Bieži:	Sāpes kaulos, muskuļos, locītavās, ģeneralizētas sāpes
	Retāk:	Muskuļu spazmas, žokļa osteonekroze
	Ļoti reti:	Ārējā dzirdes kanāla osteonekroze (bisfosfonātu klases nevēlamā blakusparādība) un osteonekroze citās ķermeņa daļās, tajā skaitā gūzā un augšstilbā
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i>		
	Bieži:	Nieru darbības traucējumi
	Retāk:	Akūta nieru mazspēja, hematūrija, proteīnūrija
	Reti:	Iegūts Fankoni sindroms
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>		
	Bieži:	Drudzis, gripai līdzīgs sindroms (tai skaitā vājums, drebuļi, savārgums un pietvīkums)
	Retāk:	Astēnija, perifēra tūska, reakcijas injekcijas vietā (tai skaitā sāpes, kairinājums, tūska, sacietējums), sāpes krūšu kurvī, ķermeņa masas pieaugums, anafilaktiskas reakcijas/šoks, nātrene
	Reti:	Artrīts un locītavu pietūkums kā akūtās fāzes reakcijas simptoms
<i>Izmeklējumi</i>		
	Ļoti bieži:	Hipofosfatēmija
	Bieži:	Asinīs pieaug kreatinīna un urīnvielas koncentrācija, hipokalciēmija
	Retāk:	hipomagniēmija, hipokaliēmija
	Reti:	Hiperkaliēmija, hipernatriēmija

Iepriekšminēto blakusparādību apraksts

Nieru darbības traucējumi

Zoledronskābes lietošana tiek saistīta ar saņemtiem ziņojumiem par nieru darbības traucējumiem. Zoledronskābes reģistrācijas pētījumu drošuma datu kopējā analīzē par ar skeletu saistīto blakusparādību profilaksi pacientiem ar metastātiskām ļaundabīgām patoloģijām, kas skar kaulus, nieru darbības traucējumu, kas iespējami saistīti ar zoledronskābes lietošanu (nevēlamas blakusparādības), biežums bija sekojošs: multiplā mieloma (3,2%), prostatas vēzis (3,1%), krūts vēzis (4,3%), plaušu un citi norobežoti audzēji (3,2%). Faktori, kas var palielināt nieru darbības traucējumu iespējamību ir dehidratācija, iepriekšēji nieru darbības traucējumi, atkārtota ārstēšana ar zoledronskābi vai citiem bisfosfonātiem, kā arī lietošana kopā ar nefrotoksiskām zālēm vai arī ievadot zāles īsākā

infūzijas laikā nekā ieteikts. Saņemti ziņojumi par nieru bojājumiem, nieru darbības traucējumu progresēšanu līdz nieru mazspējai un tai sekojošu dialīzi pacientiem, kuriem tika ievadīta 4 mg zoledronskābes sākumdeva vai vienreizēja deva (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Žokļu osteonekroze

Saņemti ziņojumi par žokļa osteonekrozes gadījumiem pārsvarā vēža slimniekiem, kuri ārstēti ar zālēm, kas nomāc kaulu resorbciju, piemēram, zoledronskābi (skatīt 4.4. apakšpunktu). Daudzi no šiem slimniekiem tika ārstēti ar ķīmijterapiju un kortikosteroīdiem un viņiem bija lokālas infekcijas, tostarp osteomielīta pazīmes. Lielākā daļa ziņojumu attiecas uz vēža slimniekiem pēc zoba ekstrakcijas vai citām dentālām ķirurģiskām manipulācijām.

Priekškambaru fibrilācija

Vienā 3 gadu, nejaušinātā, dubulti maskētā kontrolētā pētījumā, kurā tika izvērtēta zoledronskābes 5 mg devas lietošanas efektivitāte un drošums, salīdzinot ar placebo pēcmenopauzes osteoporozes (PMO) ārstēšanai, lietojot vienu reizi gadā, kopējais priekškambaru fibrilācijas attīstības biežums bija 2,5% (96 no 3862) un 1,9% (75 no 3852) pacientu, kuri attiecīgi saņēma zoledronskābes 5 mg devu un placebo. Priekškambaru fibrilācijas kā nozīmīgas blakusparādības biežums bija 1,3% (51 no 3862) pacientu grupā, kuri saņēma zoledronskābi 5 mg, un 0,6% (22 no 3852) pacientu, kuri saņēma placebo. Šajā pētījumā novērotās atšķirības nav konstatētas citos pētījumos ar zoledronskābi, tostarp tajos, kuros zoledronskābes 4 mg deva tika lietota onkoloģijas pacientiem reizi 3–4 nedēļās. Mehānisms, kas izraisa priekškambaru fibrilācijas biežuma pieaugumu šajā vienīgajā pētījumā, nav zināms.

Akūtās fāzes reakcijas

Šī blakusparādība sastāv no simptomu kopuma, kas sevī ietver drudzi, mialģiju, galvassāpes, sāpes ekstremitātēs, sliktu dūšu, vemšanu, caureju, artralģiju un artrītu ar tam sekojošu locītavu pietūkumu. Simptomi attīstās ≤3 dienas pēc zoledronskābes infūzijas ievadīšanas, un reakcija tiek raksturota ar vārdiem „gripai līdzīgi simptomi” vai „simptomi pēc devas lietošanas”.

Netipiski augšstilba kaula lūzumi

Pēcreģistrācijas periodā ziņots par sekojošām blakusparādībām (attīstās reti): netipiski subtrochanteri un diafizāri augšstilba kaula lūzumi (bisfosfonātu klasei raksturīgas blakusparādības).

Ar hipokalciēmiju saistītas nevēlamas blakusparādības

Hipokalciēmija ir būtisks identificēts riska faktors apstiprinātajām zoledronskābes indikācijām. Pamatojoties uz klīniskajos pētījumos un pēc-reģistrācijas periodā konstatēto gadījumu pārskatu, ir pietiekoši pierādījumu, lai apstiprinātu saistību starp ārstēšanu ar zoledronskābi, ziņoto hipokalciēmijas gadījumu, un sekundāri attīstījušos sirds aritmiju. Turklāt šajos gadījumos ir pierādījumi saistībai starp hipokalciēmiju un sekundārām neiroloģiskām blakusparādībām, tai skaitā krampjiem, hipoestēziju un tetāniju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#).

4.9. Pārdozēšana

Klīniskā pieredze par akūtu pārdozēšanu ar zoledronskābi ir ierobežota. Saņemti ziņojumi par

kļūdainu zoledronskābes ievadīšanu devās līdz pat 48 mg. Pacienti, kuri saņēmuši par ieteiktajām lielākas devas (skatīt 4.2. apakšpunktu), rūpīgi jāuzrauga, jo dažos gadījumos novēroti nieru funkcijas traucējumi (tai skaitā nieru mazspēja) un seruma elektrolītu (tai skaitā kalcija, fosfora un magnija) līmeņa izmaiņas. Ja klīniski indicēts, hipokalciēmijas gadījumā nepieciešams veikt intravenozu kalcija glukonāta infūziju.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: līdzekļi kaulu slimību ārstēšanai, bisfosfonāti, ATĶ kods: M05BA08.

Zoledronskābe ir bisfosfonātu grupas savienojumus un tās iedarbība galvenokārt ir novērojama kaulos. Zoledronskābe inhibē kaulu osteoklastu resorbciju.

Bisfosfonātu selektīvo iedarbību uz kaulaudiem pamato to augstā afinitāte pret mineralizētiem kaulaudiem, tomēr precīzs molekulārais mehānisms, kas izraisa osteoklastu aktivitātes inhibīciju, joprojām nav noskaidrots. Ilgstošos pētījumos, izmantojot dzīvniekus, zoledronskābe inhibē kaulu resorbciju, pie kam nevēlamu ietekmi uz kaulu veidošanos, mineralizāciju un kaulu īpašībām nenovēro.

Turklāt, papildus tam, ka zoledronskābe ir spēcīgs kaulu resorbcijas inhibitors, tai ir zināma pretaudzēju aktivitāte, kas paaugstina tās vispārējo efektivitāti, ārstējot metastāzes kaulos. Preklīniskajos pētījumos ir pierādītas šādas īpašības:

- *In vivo*: inhibē kaulu osteoklastu resorbciju, ietekmē kaulu smadzeņu mikrovidi, padarot to mazāk caurlaidīgu audzēju šūnu augšanai. Tai ir arī antiangiogēna un pretsāpju iedarbība.
- *In vitro*: inhibē osteoblastu proliferāciju, tai piemīt tieša citostatiska un proapoptotiska aktivitāte pret audzēja šūnām, sinerģiska citostatiska iedarbība ar citām pretvēža zālēm, kā arī anti-adhezīva/invazīva aktivitāte.

Klīnisko pētījumu rezultāti, lietojot zāles ar skeleta sistēmu saistītu patoloģiju profilaksei pacientiem ar metastātiskām ļaundabīgām patoloģijām, kas skar kaulus

Pirmā nejaušinātā, dubulti maskētā, ar placebo kontrolētā pētījuma gaitā 4 mg zoledronskābes salīdzināja ar placebo, lietojot zāles ar skeleta sistēmu saistītu patoloģiju profilaksei (*Skeletal Related Events* - SREs) prostatas vēža slimniekiem. 4 mg zoledronskābes ievērojami samazina pacientu daļu, kam bijusi kaut viena patoloģija skeleta sistēmā (SRE), paildzina vidējo laiku līdz pirmajai SRE vairāk kā par 5 mēnešiem un samazina saslimstības biežumu uz pacientu gada laikā - skeleta sistēmas patoloģiju biežumu. Atkārtotu patoloģiju analīze, salīdzinot pacientu grupas, kas saņēma 4 mg zoledronskābes un placebo, uzrāda SRE attīstības riska samazinājumu par 36%. Pacientiem, kuri saņēma 4 mg zoledronskābes, salīdzinot ar placebo, ir aprakstīts mazāks sāpju pastiprinājums. Nozīmīgus lielumus atšķirība sasniedz 3., 9., 21. un 24. mēnesī. Pacientiem, kas saņēma 4 mg zoledronskābes, patoloģiskus lūzumus novēroja retāk. Terapijas efektivitāte mazāk izteikta bija pacientiem ar blastu bojājumiem. Efektivitātes pētījuma rezultāti ir attēloti 2. tabulā.

Otrajā pētījumā tika iekļauti pacienti ar norobežotiem audzējiem, izņemot krūts dziedzeru un prostatas vēzi. 4 mg zoledronskābes, ievērojami samazina pacientu daļu ar SRE, paildzina vidējo laiku līdz pirmajai SRE vairāk kā par 2 mēnešiem un samazina saslimstību biežumu uz pacientu gada laikā - skeleta sistēmas patoloģijām, biežumu. Atkārtotu patoloģiju analīze, salīdzinot pacientu grupas, kas saņēma 4 mg zoledronskābes un placebo, uzrāda SRE attīstības riska samazinājumu par 30,7%. Efektivitātes pētījuma rezultāti ir attēloti 3. tabulā.

2. tabula: Efektivitātes pētījuma rezultāti (prostatas vēža slimnieki, kas saņem hormonu terapiju)						
	<u>Jebkāda veida SRE (+TIH)</u>		<u>Lūzumi*</u>		<u>Kaulu staru terapija</u>	
	Zoledronskābe 4 mg	Placebo	Zoledronskābe 4 mg	Placebo	Zoledronskābe 4 mg	Placebo
N	214	208	214	208	214	208
Pacientu daļa ar SREs (%)	38	49	17	25	26	33
p-vērtība	0,028		0,052		0,119	
Vidējais laiks līdz SRE (dienas)	488	321	NS	NS	NS	640
p-vērtība	0,009		0,020		0,055	
Ar skeleta patoloģijām saistītās saslimstības biežums	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
p-vērtība	0,005		0,023		0,060	
Riska samazinājums daudzkārtēju patoloģiju gadījumā** (%)	36	-	NP	NP	NP	NP
p-vērtība	0,002		NP		NP	

*Ieskaitot vertebrālus un ne-vertebrālus lūzumus

**Uzskaita visas skeleta patoloģijas, kopējo skaitu, kā arī laiku līdz patoloģijas parādīšanās brīdim pētījuma laikā

NS nav sasniegts

NP nav piemērojams

3. tabula: Efektivitātes pētījuma rezultāti (pacienti ar norobežotiem audzējiem, izņemot krūts dziedzeru un prostatas vēzi)						
	<u>Jebkāda veida SRE (+TIH)</u>		<u>Lūzumi*</u>		<u>Kaulu staru terapija</u>	
	Zoledronskābe 4 mg	Placebo	Zoledronskābe 4 mg	Placebo	Zoledronskābe 4 mg	Placebo
N	257	250	257	250	257	250
Pacientu daļa ar SREs (%)	39	48	16	22	29	34
p-vērtība	0,039		0,064		0,173	
Vidējais laiks līdz SRE (dienas)	236	155	NS	NS	424	307
p-vērtība	0,009		0,020		0,079	
Ar skeleta patoloģijām saistītās saslimstības biežums	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
p-vērtība	0,012		0,066		0,099	
Riska samazinājums daudzkārtēju patoloģiju gadījumā** (%)	30,7	-	NP	NP	NP	NP
p-vērtība	0,003		NP		NP	

*Ieskaitot vertebrālus un ne-vertebrālus lūzumus

**Uzskaita visas skeleta patoloģijas, kopējo skaitu, kā arī laiku līdz patoloģijas parādīšanās brīdim pētījuma laikā

NS nav sasniegts

NP nav piemērojams

III fāzes randomizētā, dubultmaskētā pētījuma gaitā 4 mg zoledronskābes salīdzināja ar pamidronātu pa 90 mg, ko ievadīja ar 3 līdz 4 nedēļu intervālu. Zāles lietoja pacientiem ar multiplo mielomu vai krūts dziedzera vēzi un vismaz vienu kaulu bojājumu. Iegūtie rezultāti demonstrē, ka 4 mg zoledronskābes efektivitāte SREs profilaksē ir salīdzināma ar pamidronāta pa 90 mg aktivitāti. Atkārtotu patoloģiju analīze, salīdzinot pacientu grupas, kas saņēma 4 mg zoledronskābes un pamidronātu, uzrāda nozīmīgu SRE attīstības riska samazinājumu par 16% pacientiem, kas saņēma zoledronskābi. Efektivitātes pētījuma rezultāti ir attēloti 4. Tabulā.

4. tabula: Efektivitātes pētījuma rezultāti (pacienti ar krūts dziedzera vēzi un multiplo mielomu)						
	<u>Jebkāda veida SRE (+TIH)</u>		<u>Lūzumi*</u>		<u>Kaulu staru terapija</u>	
	Zoledronskābe 4 mg	Pam 90 mg	Zoledronskābe 4 mg	Pam 90 mg	Zoledronskābe 4 mg	Pam 90 mg
N	561	555	561	555	561	555
Pacientu daļa ar SREs (%)	48	52	37	39	19	24
p-vērtība	0,198		0,653		0,037	
Vidējais laiks līdz SRE (dienas)	376	356	NS	714	NS	NS
p-vērtība	0,151		0,672		0,026	
Ar skeleta patoloģijām saistītās saslimstības biežums	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
p-vērtība	0,084		0,614		0,015	
Riska samazinājums daudzkārtēju patoloģiju gadījumā** (%)	16	-	NP	NP	NP	NP
p-vērtība	0,030		NP		NP	

* Ieskaitot vertebrālus un ne-vertebrālus lūzumus

** Uzskaita visas skeleta patoloģijas, kopējo skaitu, kā arī laiku līdz patoloģijas parādīšanās brīdim pētījuma laikā

NS nav sasniegts

NP nav piemērojams

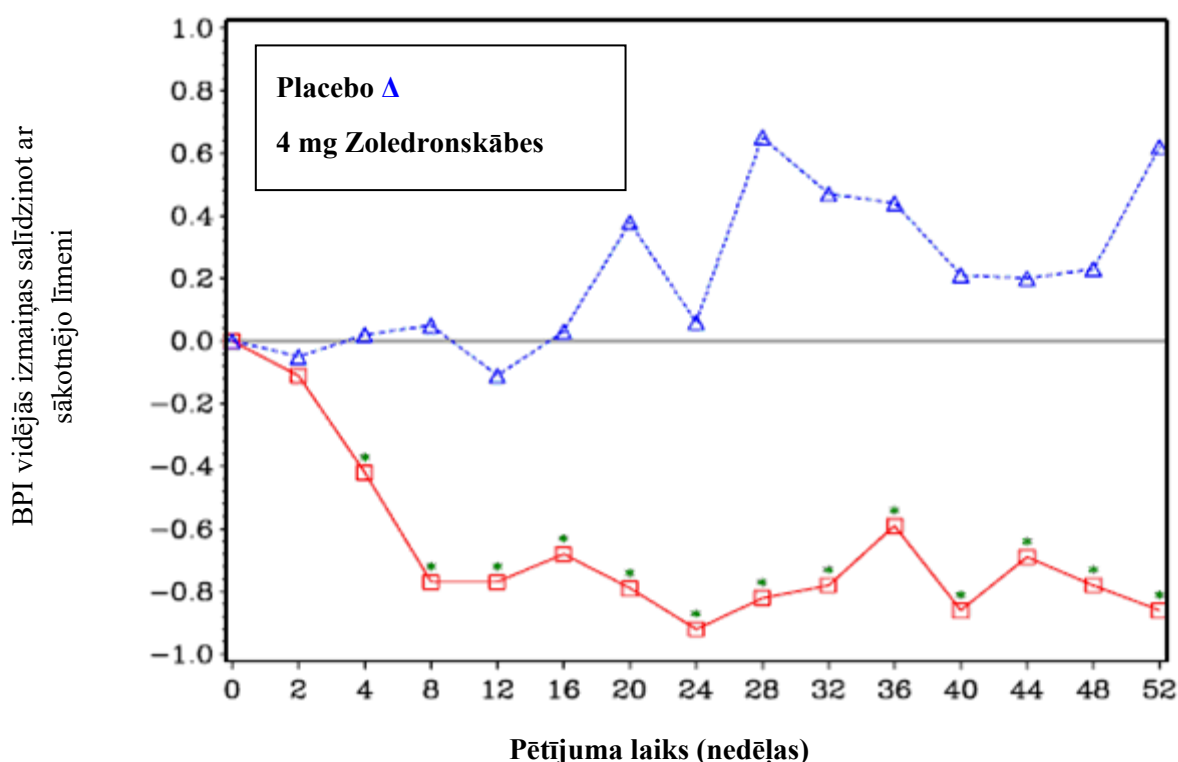
4 mg zoledronskābes arī tika pētīta dubultmaskētā, randomizētā, placebo kontrolētā pētījumā, kurā piedalījās 228 pacienti, kuriem dokumentētas krūts vēža izraisītas metastāzes kaulos, lai izvērtētu, kā 4 mg zoledronskābes ietekmē ar skeleta sistēmu saistītu patoloģiju (*Skeletal Related Events* - SRE) biežuma izmaiņas, ko aprēķina, kopējo ar skeletu saistīto gadījumu skaitu (izņemot hiperkalciēmiju un ņemot vērā iepriekšējos kaulu lūzumus) dalot ar kopējo riska periodu. Viena gada laikā ik pa četrām nedēļām pacienti saņēma vai nu 4 mg zoledronskābes vai placebo. Pacienti tika vienmērīgi sadalīti zoledronskābes lietotāju un placebo grupās.

SRE skaits (gadījumu skaits uz cilvēku gada laikā) bija 0,628 pacientu grupā, kuri saņēma zoledronskābi, un 1,096 pacientu grupā, kas saņēma placebo. Attiecība starp pacientu skaitu, kuriem novēroja vismaz vienu SRE (izņemot hiperkalciēmiju), bija 29,8% pacientu grupā, kuri saņēma zoledronskābi, salīdzinot ar 49,6% pacientu grupā, kas saņēma placebo (p=0,003). Vidējais laiks līdz

pirmā SRE konstatēšanai pacientu grupā, kuri saņēma zoledronskābi, netika sasniegts līdz pat pētījuma beigām un tas bija ievērojami ilgāks, salīdzinot ar pacientu grupu, kas saņēma placebo ($p=0,007$). Vairāku gadījumu analīze norāda, ka 4 mg zoledronskābes samazina SRE risku par 41% (risks biežums=0,59, $p=0,019$) salīdzinot ar placebo.

Pēc 4 nedēļu perioda un katrā pētījuma starpposmā pacientu grupā, kuri saņēma zoledronskābi, tika novērots statistiski ticams sāpju samazinājums (izmantojot *Brief Pain Inventory*, BPI), salīdzinot ar pacientu grupu, kas saņēma placebo (Attēls Nr. 1). Lietojot zoledronskābi, sāpju samazinājums visu laiku bija zemāks par sākotnējo līmeni un vienlaikus tas saistīts ar tendenci uz analgētisko līdzekļu samazinājumu.

1. attēls: BPI vidējās izmaiņas salīdzinot ar sākotnējo līmeni. Statistiski nozīmīgas izmaiņas ir iezīmētas (* $p<0,05$), salīdzinot 4 mg zoledronskābes ar placebo



Pētījums CZOL446EUS122/SWOG

Šī novērojuma pētījuma primārais mērķa kritērijs bija novērtēt žokļa osteonekrozes (ŽON) kumulatīvo sastopamību 3 gadu laikā vēža slimniekiem ar kaulu metastāzēm, kas saņēma zoledronskābi. Osteoklastus inhibējošā terapija, cita vēža terapija un zobu kopšana tika veikta atbilstoši klīniskām indikācijām, lai vislabāk atspoguļotu akadēmisko un sabiedrības aprūpi. Zobu sākotnējā pārbaude bija ieteicama, taču tā nebija obligāta.

Starpt 3491 vērtējamo pacientu tika apstiprināti 87 ŽON diagnozes gadījumi. Kopējais aprēķinātais apstiprināto ŽON gadījumu kumulatīvais biežums 3 gadu laikā bija 2,8% (95% TI: 2,3-3,5%). Biežums bija 0,8% 1. gadā un 2,0% 2. gadā. Visaugstākais 3 gadu laikā apstiprinātais ŽON biežums bija mielomas pacientiem (4,3%) un viszemākais - krūts vēža pacientiem (2,4%). Apstiprinātu ŽON gadījumi bija statistiski nozīmīgi augstāki pacientiem ar multiplo mielomu ($p=0,03$) nekā citiem vēžiem kopā.

TIH terapijas klīnisko pētījumu rezultāti

Klīniskie audzēja izraisītas hiperkalciēmijas (TIH) pētījumi demonstrē, ka zoledronskābes iedarbība ir raksturīga ar kalcija koncentrācijas serumā samazinājumu un kalcija ekskrecijas ar urīnu

samazinājumu. I fāzes devu meklējumiem paredzēto pētījumu laikā, iekļaujot pacientus ar vieglu vai vidēji smagu audzēja izraisītu hiperkalciēmiju (TIH), ir konstatēts, ka no pārbaudītajām devām efektīvās devas ir aptuveni 1,2 līdz 2,5 mg robežās.

Lai novērtētu 4 mg zoledronskābes efektivitāti, salīdzinot ar pamidronātu pa 90 mg, iepriekš plānotas analīzes veidā tika apvienoti divu daudzcentru pivotālo pētījumu rezultāti, kas iegūti, iekļaujot pacientus ar TIH. Novēroja drīzāku koriģētās kalcija koncentrācijas serumā normalizāciju 4 dienā, lietojot zoledronskābi pa 8 mg, un 7 dienā, lietojot zoledronskābi pa 4 un 8 mg. Tika novērots šāds atbildes reakciju biežums:

5. tabula: Pacientu, kam novēroja pilnu atbildes reakciju, proporcija atkarīgi no dienas. Kombinēti TIH pētījumu rezultāti			
	4. diena	7. diena	10. diena
4 mg zoledronskābes (N=86)	45,3 % (p=0,104)	82,6 % (p=0,005)*	88,4 % (p=0,002)*
8 mg zoledronskābes (N=90)	55,6 % (p=0,021)*	83,3 % (p=0,010)*	86,7 % (p=0,015)*
Pamidronāts 90 mg (N=99)	33,3 %	63,6 %	69,7 %
* p-vērtības salīdzinot ar pamidronātu.			

Vidējais laiks līdz normālai kalcija koncentrācijai asinīs bija 4 dienas. Vidējais laiks līdz recidīvam (atkārtots ar albumīnu koriģētas kalcija koncentrācijas serumā pieaugums $\geq 2,9$ mmol/l) zoledronskābes gadījumā bija 30 līdz 40 dienas, salīdzinot ar 17 dienām gadījumā, kad pacienti saņēma pamidronātu pa 90 mg (p vērtības: 0,001 pa 4 mg, 0,007 pa 8 mg zoledronskābes). Statistiski nozīmīgas atšķirības starp dažādām zoledronskābes devām nav.

Klīniskajos pētījumos 69 pacientus, kam novēroja recidīvu vai kas nereaģēja uz sākotnējo terapiju (4 vai 8 mg zoledronskābes vai pamidronātu pa 90 mg), atkārtoti ārstēja ar 8 mg zoledronskābes. Reakcijas biežums starp šiem pacientiem bija 52%. Tā kā šos pacientus atkārtoti ārstēja, izmantojot tikai 8 mg devu, datu, kas ļauj salīdzināt rezultātus, izmantojot 4 mg zoledronskābes devu, nav.

Klīniskajos pētījumos, kas veikti ar pacientiem ar audzēja izraisītu hiperkalciēmiju (TIH), vispārējais drošuma profils visās trijās pacientu grupās (zoledronskābe 4 un 8 mg un pamidronāts pa 90 mg) bija līdzīgs gan pēc tipa, gan smaguma pakāpes.

Pediatriskā populācija

Klīnisko pētījumu rezultāti pacientiem vecumā no 1 līdz 17 gadiem ar smagas formas nepilnīgo osteoģenēzi

Vienā starptautiskā, daudzcentru, nejaušinātā, atvērta tipa pētījumā, kurā katrā terapijas grupā piedalījās attiecīgi 74 un 76 pacienti, salīdzināja intravenozi lietotas zoledronskābes iedarbību smagas formas (I, III un IV tipa) nepilnīgās osteoģenēzes ārstēšanā bērniem (vecumā no 1 līdz 17 gadiem) ar intravenozi lietota pamidronāta terapiju. Pētījumā ārstēšanas ilgums bija 12 mēneši un pirms pētījuma uzsākšanas tika noteikts 4 līdz 9 nedēļu skrīninga periods, kura laikā vismaz 2 nedēļas pacienti lietoja perorālas D vitamīna un kalcija pārtikas piedevas. Klīniskā pētījuma programmā pacienti vecumā no 1 līdz < 3 gadiem saņēma 0,025 mg/kg zoledronskābes devu (līdz maksimālai vienreizējai devai 0,35 mg) reizi 3 mēnešos un pacienti vecumā no 3 līdz 17 gadiem saņēma 0,05 mg/kg zoledronskābes devu (līdz maksimālai vienreizējai devai 0,83 mg) reizi 3 mēnešos. Tika veikts papildus pētījums, kurā 12 mēnešu ilgā pagarinājuma fāzē lietojot zoledronskābi vienu vai divas reizes gadā bērniem, kuri pamatpētījumā pabeidza viena gada terapiju ar zoledronskābi vai pamidronātu, izvērtēja zāļu ilgtermiņa vispārējo iedarbību un ietekmi uz nieru darbību.

Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija mugurkaula lumbālās daļas kaulu minerālā blīvuma (KMB) procentuālās izmaiņas pēc 12 mēnešu terapijas. Paredzamā ārstēšanas ietekme uz KMB bija līdzīga, tomēr pētījuma dizains nebija pietiekami spēcīgs, lai pierādītu zoledronskābes lietošanas efektivitātes pārkāpumu. It īpaši netika gūti neapgāžami pierādījumi par zāļu efektivitāti lūzumu skaita vai sāpju mazināšanā. Pacientiem ar smagas formas nepilnīgo osteoģenēzi, kurus ārstēja ar zoledronskābi, neatkarīgi no slimības tipa un cēloņsakarības, apakšējo ekstremitāšu garo kaulu lūzumi konstatēti

aptuveni 24% (augšstilba) un 14% (lielā lielakaula) gadījumu, salīdzinot ar 12% un 5% pacientiem ar smagas formas nepilnīgo osteoģenēzi, kurus ārstēja ar pamidronātu, bet kopumā kaulu lūzumu gadījumu skaits ar zoledronskābi un pamidronātu ārstētajiem pacientiem bija līdzīgs: 43% (32/74) pret 41% (31/76). Kaulu lūzumu riska interpretācija saistīta arī ar faktu, ka kaulu lūzumi kā slimības progresijas simptoms ir bieži sastopami pacientiem ar smagas formas nepilnīgo osteoģenēzi.

Šajā pacientu grupā tika novērotas līdzīgas nevēlamās blakusparādības kā tās, ko novēroja pieaugušiem pacientiem ar progresējošām ļaundabīgām patoloģijām, kas skar kaulus (skatīt 4.8. apakšpunktu). 6. tabulā nevēlamās blakusparādības ir sarindotas pēc biežuma, izmantojot šādu klasifikāciju: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

6. tabula: Pediatrijas pacientiem ar smagas formas nepilnīgo osteoģenēzi novērotās nevēlamās blakusparādības¹	
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	
Bieži:	Galvassāpes
<i>Sirds funkcijas traucējumi</i>	
Bieži:	Tahikardija
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i>	
Bieži:	Nazofaringīts
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>	
Ļoti bieži:	Vemšana, slikta dūša
Bieži:	Sāpes vēderā
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>	
Bieži:	Sāpes ekstremitātēs, artralģija, skeleta-muskuļu sāpes
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>	
Ļoti bieži:	Drudzis, nogurums
Bieži:	Akūtās fāzes reakcijas, sāpes
<i>Izmeklējumi</i>	
Ļoti bieži:	Hipokalcēmija
Bieži:	Hipofosfatēmija

¹ Nevēlamās blakusparādības, kuru attīstības biežums ir $< 5\%$, tika medicīniski izvērtētas un pierādīts, ka šie gadījumi atbilst vispārējam zoledronskābes drošuma profilam (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pediatrijas pacientiem ar smagas formas nepilnīgo osteoģenēzi zoledronskābes lietošana saistīta ar izteiktāku akūtās fāzes reakciju, hipokalcēmijas, un neskaidras izcelsmes tahikardijas risku, salīdzinot ar pamidronāta lietošanu, bet pēc atkārtotu infūziju ievadīšanas šī atšķirība samazinās.

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus atsauces zālēm, kas satur zoledronskābi visās pediatrikās populācijas apakšgrupās audzēja izraisīta hiperkalciēmijas ārstēšanai un ar skeleta sistēmu saistītu patoloģiju profilaksei pacientiem ar metastātiskām ļaundabīgām patoloģijām, kas skar kaulus (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pēc vienreizējas vai daudzkārtējas 5 vai 15 minūšu ilgas 2, 4, 8 un 16 mg lielas zoledronskābes devas infūzijas 64 pacientiem ar metastāzēm kaulos tika iegūti sekojoši farmakokinētiskie dati. Ir konstatēts, ka tie nav atkarīgi no devas lieluma.

Pēc zoledronskābes infūzijas sākuma zoledronskābes koncentrācija plazmā ātri pieaug un augstāko lielumu sasniedz infūzijas laika beigās, pēc tam zāļu koncentrācija strauji samazinās līdz lielumam, kas pēc 4 stundām ir mazāks par 10% augstākās koncentrācijas un pēc 24 stundām – mazāks par 1% augstākās koncentrācijas. Vēlāk, līdz nākamajai infūzijai 28 dienā, seko ilgstošs zoledronskābes ļoti zemas koncentrācijas (tā nepārsniedz 0,1% augstākās koncentrācijas) periods.

Intravenozi ievadītas zoledronskābes eliminācijas procesam ir 3 fāzes: ātra divfāzu izzušana no sistēmiskās aprites, pie kam pusperiodi $t_{1/2\alpha}$ un $t_{1/2\beta}$ ir attiecīgi 0,24 un 1,87 stundas, pēc kā seko ilga eliminācijas fāze, kuras terminālais pusperiods $t_{1/2\gamma}$ ilgst 146 stundas. Zoledronskābes, ko ievada ar 28 dienu intervālu, kumulāciju plazmā pēc atkārtotām devām nenovēro. Zoledronskābe vielmaiņas procesos nepiedalās un tā eliminējas neizmainītā veidā caur nierēm. Pirmo 24 stundu laikā no urīna iespējams izdalīt $39 \pm 16\%$ ievadītās devas, kamēr tās atlikums galvenokārt ir saistīts ar kaulaudiem. No kaulaudiem viela ļoti lēni atgriežas atpakaļ sistēmiskā aprītē un izdalās caur nierēm. Kopējais organisma klīrenss ir $5,04 \pm 2,5$ litri stundā. Tas nav atkarīgs no devas un to neietekmē arī pacienta dzimums, vecums, rases piederība vai ķermeņa masa. Paildzinot infūzijas laiku no 5 līdz 15 minūtēm, infūzijas beigās zoledronskābes koncentrācija samazinās par 30%, tomēr laukumu zem koncentrācijas plazmā un laika attiecības līknes (AUC) tas neizmaina.

Vielas farmakokinētisko parametru mainība atšķirīgiem pacientiem, kā tas ir novērots arī citām bisfosfonātu grupas zālēm, ir liela.

Nav pieejami zoledronskābes farmakokinētikas dati par pacientiem ar hiperkalciēmiju vai aknu mazspēju. Zoledronskābe neinhibē cilvēka P450 grupas enzīmus *in vitro*, tā nav pakļauta biotransformācijai un pētījumos ar dzīvniekiem no fēcēm ir izdalīts mazāk kā 3% ievadītās devas, kas liecina, ka aknu darbības loma zoledronskābes farmakokinētikā nav liela.

Zoledronskābes nieru klīrenss korelē ar kreatinīna klīrensu un atbilst $75 \pm 33\%$ kreatinīna klīrensa, un vidējais kreatinīna klīrenss 64 pētītajiem vēža slimniekiem ir 84 ± 29 ml/min (robežās no 22 līdz 143 ml/min). Pacientu grupu analīze liecina, ka pacientam ar kreatinīna klīrensu 20 ml/min (smaga nieru mazspēja) vai 50 ml/min (vidēji smaga nieru mazspēja) atbilstošais paredzamais zoledronskābes klīrenss varētu būt attiecīgi 37 vai 72% no pacienta kreatinīna klīrensa, kas ir 84 ml/min. Par pacientiem ar smagu nieru mazspēju (kreatinīna klīrenss zem 30 ml/min) ir pieejami tikai ierobežoti farmakokinētikas dati.

In vitro pētījumā zoledronskābe uzrādīja zemu afinitāti pret cilvēka asins šūnu komponentiem, un koncentrācijas robežās no 30 ng/ml līdz 5 000 ng/ml vidējā asins un plazmas koncentrācijas attiecība bija 0,59. Saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām ir zema; nesaistītā zoledronskābes frakcija 2 ng/ml koncentrācijā ir 60% un 2 000 ng/ml koncentrācijā ir 77%.

Īpašas pacientu grupas

Pediatriskā populācija

Farmakokinētiskie dati par zoledronskābes lietošanu bērniem ar smagas formas nepilnīgo osteoģenēzi ir ierobežoti un liecina, ka tās farmakokinētika bērniem vecumā no 3 līdz 17 gadiem ir līdzīga kā pieaugušajiem, lietojot vienādās devās mg/kg. Vecumam, ķermeņa masai, dzimumam un kreatinīna klīrensam nav ietekmes uz zoledronskābes sistēmisko iedarbību.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Akūtā toksicitāte

Pelēm un žurkām augstākā, dzīvniekiem ne-letālā vielas intravenozā deva ir attiecīgi 10 un 0,6 mg/kg ķermeņa masas.

Subhroniskā un hroniskā toksicitāte

Zoledronskābe, ja to katru dienu 4 nedēļas ilgi devās līdz 0,02 mg/kg ķermeņa masas ievada subkutāni žurkām un intravenozi suņiem, ir labi panesama. Tā ir labi panesama arī gadījumā, ja 52 nedēļas ilgi to subkutāni ievada žurkām (0,001 mg/kg ķermeņa masas dienā) vai intravenozi – suņiem (0,005 mg/kg ķermeņa masas ar 2 līdz 3 dienu intervālu).

Atkārtotu devu pētījumos gandrīz visu devu lietošanas gadījumā visbiežāk ir konstatēts primārās spongiozes pieaugums augošu dzīvnieku garo kaulu metafīzē. Šis fakts raksturo vielas farmakoloģisko antiresorbīvo aktivitāti.

Ilgstošos atkārtotu parenterālu devu pētījumos dzīvniekiem drošuma robežas attiecībā uz ietekmi uz nierēm bija šauras, bet vienas devas (1,6 mg/kg) un vairākkārtēju devu pētījumos līdz vienam mēnesim ilgi (0,06 līdz 0,6 mg/kg dienā) kumulatīvais blakusparādības neizraisošais līmenis (*No Adverse Event Level - NOAEL*) neizraisīja ietekmi uz nierēm, lietojot paredzamajai augstākajai terapeitiskajai devai cilvēkam atbilstošas vai lielākas devas. Ilgstošāka atkārtota lietošana devā, kas pielīdzināma paredzamajai augstākajai terapeitiskajai zoledronskābes devai cilvēkam, izraisīja toksisku ietekmi citos orgānos, tostarp gastrointestinālajā traktā, aknās, liesā un plaušās, kā arī intravenozās injekcijas vietās.

Reproduktīvā toksicitāte

Subkutānas 0,2 mg/kg un lielākas subkutānas zoledronskābes devas žurkām ir teratogēnas. Lai gan trušiem teratogenitāte un toksiska ietekme uz augli novērota nav, ir konstatēta toksiska iedarbība uz mātes organismu. Testējot zāļu mazāko devu (0,01 mg/kg ķermeņa masas) žurkām, ir novērotas patoloģiskas dzemdības.

Mutagenitāte un kancerogēnais potenciāls

Mutagenitātes testos mutagēnas zoledronskābes īpašības nav konstatētas. Arī kancerogenitātes testi nekādus kancerogēnas iedarbības pierādījumus nesniedz.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mannīts
Nātrija citrāts
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Lai izvairītos no iespējamās nesaderības, Zoledronic Acid Hospira ir jāatšķaida ar 0,9% masa/tilp. nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām vai 5% masa/tilp. glikozes šķīdumu.

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar kalcija jonus vai citus bivalentus katjonus saturošiem infūziju šķīdumiem, piemēram Ringera laktāta šķīdumu, un tas jāievada vienas intravenozas infūzijas veidā, izmantojot atsevišķu sistēmu.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

Pēc atšķaidīšanas: no mikrobioloģiskā viedokļa atšķaidītais šķīdums infūzijām jālieto nekavējoties. Ja tas netiek izlietots nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs, un šis laiks parasti nedrīkst būt ilgāks par 24 stundām temperatūrā 2°C – 8°C. Ja šķīdums uzglabāts ledusskapī, pirms ievadīšanas tam jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.
Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

6 ml caurspīdīgs I klases stikla flakons vai 5 ml plastmasas flakons ar fluorpolimēru pārklātu halobutīla aizbāzni, noslēgti ar alumīnija vāciņu ar noraujamu detaļu.

Iepakojuma lielums

Zoledronic Acid Hospira tiek piegādātas iepakojumos, kas satur 1 flakonu.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Pirms lietošanas no viena flakona jāpaņem 5 ml koncentrāta vai attiecīgi nepieciešamo koncentrāta daudzumu un to tālāk jāatšķaida ar 100 ml kalciju nesaturoša infūziju šķīduma 0,9% masa/tilp. nātrija hlorīda šķīduma injekcijām vai 5% masa/tilp. glikozes šķīduma).

Papildus informācija par Zoledronic Acid Hospira lietošanu, tostarp norādes par samazināto devu pagatavošanu, sniegta 4.2. apakšpunktā.

Infūzijas sagatavošanas laikā jāievēro aseptikas noteikumi. Tikai vienreizējai lietošanai.

Drīkst lietot tikai dzidru šķīdumu, kurā nav redzamas daļiņas un kuram nav mainījusies krāsa.

Neizlietoto Zoledronic Acid Hospira šķīdumu infūzijām veselības aprūpes speciālists nedrīkst izliet vietējā kanalizācijas sistēmā.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Beļģija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/12/800/001
EU/1/12/800/002

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2012. gada 19. novembris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2017. gada 24. augusts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml šķīdums infūzijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens 100 ml maiss satur 4 mg zoledronskābes (*acidum zoledronicum*) (monohidrāta veidā).

Viens ml šķīduma satur 0,04 mg zoledronskābes (monohidrāta veidā).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml satur 360 mg nātrija katrā devā.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums infūzijām.

Dzidrs un bezkrāsains šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

- Ar skeleta sistēmu saistītu patoloģiju (patoloģiski lūzumi, mugurkaula kompresija, kaulu apstarošana vai ķirurģiskas manipulācijas kaulos, kā arī audzēju izraisīta hiperkalciēmija) profilakse pieaugušiem pacientiem ar metastātiskām ļaundabīgām patoloģijām, kas skar kaulus.
- Pieaugušu pacientu ar audzēja izraisītu hiperkalciēmiju (*Tumor induced hypercalcaemia* - TIH) ārstēšanai.

4.2. Devas un lietošanas veids

Zoledronskābi drīkst parakstīt un ievadīt tikai veselības aprūpes speciālisti, kuriem ir pieredze intravenozi lietojamo bisfosfonātu grupas zāļu ievadē. Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar zoledronskābi, jāizsniedz lietošanas instrukcija un pacienta atgādinājuma kartīte.

Devas

Ar skeleta sistēmu saistītu patoloģiju profilakse pacientiem ar metastātiskām ļaundabīgām patoloģijām, kas skar kaulus

Pieaugušie un gados vecāki cilvēki

Ar skeleta sistēmu saistītu patoloģiju profilaksei pacientiem ar metastātiskām ļaundabīgām patoloģijām, kas skar kaulus, ieteicamā deva ir 4 mg zoledronskābes, ko ievada ar 3 līdz 4 nedēļu intervālu.

Pacientiem jāordinē arī uztura piedevas – perorāli 500 mg kalcija un 400 SV D vitamīna dienā.

Pieņemot lēmumu ārstēt pacientus ar metastāzēm kaulos, lai novērstu patoloģijas skeleta sistēmā, jāņem vērā, ka ārstēšanas iedarbība novērojama pēc 2 līdz 3 mēnešiem.

TIH terapija

Pieaugušie un gados vecāki cilvēki

Ieteicamā deva hiperkalciēmijas gadījumā (pēc albumīnu korekcijas kalcija koncentrācija serumā nav mazāka kā 12,0 mg/dl vai 3,0 mmol/l) ir viena 4 mg zoledronskābes deva.

Nieru darbības traucējumi

TIH:

Zoledronskābes terapija TIH pacientiem, kuriem ir arī smagi nieru darbības traucējumi, apsverama tikai pēc ārstēšanas riska un ieguvuma novērtēšanas. Klīniskos pētījumos pacienti, kuriem kreatinīna līmenis serumā bija > 400 μmol/l jeb > 4,5 mg/dl, netika iekļauti. TIH slimniekiem, kuriem kreatinīna koncentrācija serumā ir < 400 μmol/l vai < 4,5 mg/dl, devas korekcija nav nepieciešama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ar skeleta sistēmu saistītu patoloģiju profilakse pacientiem ar progresējušām ļaundabīgām patoloģijām, kas skar kaulus:

Sākot ārstēšanu ar zoledronskābi pacientiem ar multiplo mielomu vai metastātiskiem norobežotu audzēju izraisītiem bojājumiem, jānosaka kreatinīna līmenis serumā un kreatinīna klīrenss (CLcr). CLcr aprēķina no kreatinīna līmeņa serumā, izmantojot *Cockcroft-Gault* formulu. Zoledronskābe nav ieteicama pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem jau pirms terapijas sākuma, kas šai pacientu grupai ir CLcr < 30 ml/min. Klīniskajos pētījumos ar zoledronskābi netika iekļauti pacienti, kuriem kreatinīna līmenis serumā bija > 265 μmol/l jeb > 3,0 mg/dl.

Pacientiem ar normālu nieru darbību (ko definē kā CLcr > 60 ml/min.), Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml šķīdumu infūzijām var nozīmēt bez jebkādas iepriekšējas sagatavošanas. Pacientiem ar metastāzēm kaulos un viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (šai pacientu grupā CLcr 30–60 ml/min) pirms terapijas sākuma ieteicamas šādas zoledronskābes devas (skatīt arī 4.4. apakšpunktu):

Sākotnējais kreatinīna klīrenss (ml/min)	Ieteicamā zoledronskābes deva *
> 60	4,0 mg zoledronskābes
50–60	3,5 mg* zoledronskābes
40–49	3,3 mg* zoledronskābes
30–39	3,0 mg* zoledronskābes

*Devas aprēķinātas, par mērķi izvēloties AUC 0,66 (mg•hr/l) (CLcr = 75 ml/min). Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem mazākās devas varētu izraisīt tādu pašu AUC kā pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir 75 ml/min.

Pēc terapijas sākšanas kreatinīna līmenis serumā jānosaka pirms katras zoledronskābes devas ievadīšanas, un ārstēšana jāpārtrauc, ja nieru darbība pasliktinās. Klīniskajos pētījumos nieru darbības pasliktinājums ir definēts sekojoši:

- pacientiem, kam sākotnēji kreatinīna koncentrācija ir normas robežās (< 1,4 mg/dl vai < 124 μmol/l) – pieaugums par 0,5 mg/dl vai 44 μmol/l;
- pacientiem, kam jau sākotnēji ir patoloģiska kreatinīna koncentrācija (> 1,4 mg/dl vai > 124 μmol/l) – pieaugums par 1,0 mg/dl vai 88 μmol/l.

Klīnisko pētījumu laikā zoledronskābes terapiju atsāka tikai tad, ja kreatinīna koncentrācija atgriezās pie rādītāja, kas ir ne vairāk kā 10% no sākotnējās koncentrācijas (skatīt 4.4. apakšpunktu). Zoledronskābes terapija atsākama, ievadot tādu pašu devu kā pirms ārstēšanas pārtraukšanas.

Pediatriskā populācija

Zoledronskābes drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā no 1 līdz 17 gadiem nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 5.1. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

Lietošanas veids

Intravenozai lietošanai.

Zoledronic Acid Hospira šķīdumu infūzijām ievada vienu reizi, ne mazāk kā 15 minūtes ilgas intravenozas infūzijas veidā.

Pacientiem ar normālu nieru darbību, ko definē kā $CL_{Cr} > 60$ ml/min., Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml šķīdumu infūzijām nav iepriekš jāatšķaida.

Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ieteicams lietot samazinātas zoledronskābes devas (skatīt iepriekš apakšpunktu "Devas" un 4.4. apakšpunktu).

Lai pagatavotu samazinātas devas pacientiem ar sākotnējo $CL_{Cr} < 60$ ml/min., skatiet 1. tabulu zemāk. Pirms ievadīšanas paņemiet no maisa norādīto Zoledronic Acid Hospira šķīduma daudzumu.

1. tabula: Norādījumi par samazināto Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml šķīduma infūzijām devu pagatavošanu

Sākotnējais kreatinīna klīrenss (ml/min.)	Paņemiet šādu Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml šķīduma infūzijām daudzumu (ml)	Samazinātā deva (zoledronskābe, mg)
50-60	12,0	3,5
40-49	18,0	3,3
30-39	25,0	3,0

Zoledronic Acid Hospira nedrīkst sajaukt ar citiem infūziju šķīdumiem, un tas jāievada vienas intravenozas infūzijas veidā, izmantojot atsevišķu sistēmu.

Pacientiem pirms un pēc Zoledronic Acid Hospira ievadīšanas jānodrošina laba hidratācija.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, citām bisfosfonātu grupas zālēm vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām
- Barošanas ar krūti laikā (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vispārēji brīdinājumi

Lai pārliecinātos, ka ir nodrošināta pietiekama pacientu hidratācija, pirms zoledronskābes ievades tie jāizmeklē.

Pacientiem ar sirds mazspējas iespēju ir jāizvairās no hiperhidratācijas.

Ar hiperkalciēmiju saistītie standarta vielmaiņas parametri, kā kalcija, fosfātu un magnija jonu koncentrācija serumā, pēc zoledronskābes terapijas sākuma ir rūpīgi jākontrolē. Iestājoties hipokalciēmijai, hipofosfātēmijai vai hipomagniemijai, var būt nepieciešama īslaicīga terapija ar

uztura piedevām. Pacienti ar neārstētu hiperkalciēmiju parasti ir zināmas pakāpes nieru darbības traucējumi, tādēļ jāapsver nepieciešamība rūpīgi kontrolēt nieru darbību.

Osteoporozes un Pageta kaulu slimības ārstēšanai ir pieejamas citas zāles, kuras kā aktīvo vielu satur zoledronskābi. Pacienti, kas tiek ārstēti ar Zoledronic Acid Hospira, nedrīkst vienlaicīgi lietot zoledronskābes vai kādas citas bisfosfonātu grupas zāles, jo nav zināma šo zāļu kombinētā iedarbība.

Nieru darbības traucējumi

Pacienti, kuri slimo ar TIH un kuriem ir nieru darbības traucējumu pazīmes, lai noteiktu, vai potenciālais ieguvums no terapijas ar zoledronskābi atsver iespējamo risku, ir piemērotā veidā jāizmeklē.

Pieņemot lēmumu ārstēt slimniekus ar metastāzēm kaulos, lai novērstu patoloģijas skeleta sistēmā, ir jāievēro, ka terapijas ietekme parādās 2 līdz 3 mēnešu laikā.

Zoledronskābes lietošana ir saistīta ar ziņojumiem par nieru darbības traucējumiem. Faktori, kas var palielināt nieru darbības traucējumu iespēju, ir dehidratācija, iepriekšēji nieru darbības traucējumi, atkārtoti zoledronskābes un citu bisfosfonātu terapijas cikli, kā arī citu nefrotoksisku zāļu lietošana. Lai gan risks, 4 mg lielu zoledronskābes devu ievadot 15 minūšu laikā, samazinās, nieru darbības traucējumi joprojām ir iespējami. Saņemti ziņojumi par nieru bojājumiem, kas izraisīja nieru mazspēju un dialīzi pacientiem, kuri saņēma 4 mg zoledronskābes sākumdevu vai vienreizējo devu. Kreatinīna koncentrācijas pieaugumu serumā, lai gan retāk, novēro arī dažiem pacientiem, kas ieteicamās zoledronskābes devas ar skeleta sistēmu saistītu patoloģiju profilaksei saņem patstāvīgi.

Kreatinīna līmenis serumā pacientiem jānosaka pirms katras zoledronskābes devas ievadīšanas. Sākot ārstēšanu pacientiem ar metastāzēm kaulos un viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, ieteicamas mazākas zoledronskābes devas. Pacientiem, kuriem ārstēšanas laikā parādās nieru darbības pasliktināšanās pazīmes, zoledronskābes lietošana jāpārtrauc. Zoledronskābes lietošanu drīkst atsākt, kad kreatinīna līmenis serumā atjaunojas par 10% no sākotnējā līmeņa. Ārstēšanu ar zoledronskābi atsāk, ievadot tādu pašu devu kā pirms ārstēšanas pārtraukšanas.

No potenciālās zoledronskābes ietekmes uz nieru darbību viedokļa, sakarā ar to, ka trūkst klīnisku drošuma datu par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (klīniskajos pētījumos tie ir attiecīgi definēti kā kreatinīna koncentrācija serumā $\geq 400 \mu\text{mol/l}$ vai $\geq 4,5 \text{ mg/dl}$ TIH slimniekiem un $\geq 265 \mu\text{mol/l}$ vai $\geq 3,0 \text{ mg/dl}$ vēža slimniekiem ar metastāzēm kaulos) pirms terapijas sākuma un ka ir tikai ierobežoti farmakokinētikas dati par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss $< 30 \text{ ml/min}$) pirms terapijas sākuma, pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem lietot zoledronskābi nav ieteicams.

Aknu darbības traucējumi

Tā kā ir pieejami tikai ierobežoti dati par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem, specifiskus ieteikumus šai pacientu grupai sniegt nav iespējams.

Osteonekroze

Žokļa kaulu osteonekroze

Klīniskajos pētījumos retāk ziņots par žokļa osteonekrozi (ŽON) pacientiem, kuri saņēmuši zoledronskābi. Pēcreģistrācijas pieredze un literatūra norāda uz biežāku ŽON ziņojumu skaitu, pamatojoties uz audzēja tipu (progresējošs krūts vēzis, multiplā mieloma). Pētījums parādīja, ka ŽON gadījumu skaits bija lielāks mielomas pacientiem, salīdzinot ar citiem vēža gadījumiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem mutē ir neizārstēti vaļēji mīksto audu bojājumi, ārstēšanas uzsākšana vai jauna ārstēšanas kursa uzsākšana ir jāatliek, izņemot neatliekamas medicīniskas situācijas. Pacientiem ar

vienlaikus esošiem riska faktoriem pirms ārstēšanas ar bisfosfonātiem uzsākšanas ir rekomendēta zobu izmeklēšana ar piemērotu profilaktisku zobu sanācību un individuāla ieguvuma-riska izvērtēšana.

Izvērtējot ŽON attīstības risku konkrētam pacientam, jāpatur prātā šādi riska faktori:

- Bisfosfonātu grupas zāļu aktivitāte (iedarbīgākām zālēm ir augstāks risks), ievadīšanas veids (augstāks risks, ievadot zāles parenterāli) un kumulatīvas bisfosfonātu devas
- Vēzis, vienlaikus esoši stāvokļi (piemēram, anēmija, koagulopātijas, infekcija), smēķēšana
- Vienlaikus ārstēšana: ķīmijterapija angiogēnēzes inhibitori (skatīt 4.5. apakšpunktu), staru terapija galvai un kaklam, kortikosteroīdu lietošana
- Zobu slimības anamnēzē, nepietiekama mutes dobuma higiēna, periodonta slimības anamnēzē, invazīvas dentālas manipulācijas un nepiemērotas protēzes.

Terapijas ar Zoledronic Acid Hospira laikā visiem pacientiem jāiesaka uzturēt labu mutes dobuma higiēnu, veikt regulāras zobu pārbaudes un nekavējoties ziņot par jebkādiem simptomiem mutes dobumā, kā piemēram, zobu kustīgumu, sāpēm vai pietūkumu, vai nedzīstošām čūlām vai izdalījumiem.

Terapijas laikā invazīvas zobu procedūras jāveic tikai pēc rūpīgas izvērtēšanas un no tām jāizvairās, ja terapija ar zoledronskābi ir laika ziņā tuvu. Pacientiem, kuriem attīstījusies žokļa osteonekroze lietojot bisfosfonātus, dentālas ķirurģiskas manipulācijas var paasināt stāvokli. Nav pieejama informācija, lai izlemtu, vai terapijas ar bisfosfonātiem pārtraukšana tiešām samazinās žokļa osteonekrozes attīstības risku pacientiem, kuriem nepieciešama dentāla ķirurģiska iejaukšanās. Rīcības plāns pacientiem, kuriem attīstās ŽON, jā sastāda ārstējošā terapeita un zobārsta vai zobu ķirurga ar pieredzi ŽON ārstēšanā ciešā sadarbībā. Jāapsver pagaidu ārstēšanas ar zoledronskābi pārtraukšana, līdz stāvoklis uzlabojas un veicinošie riska faktori ir pēc iespējas mazināti.

Osteonekroze citās ķermeņa daļās

Lietojot bisfosfonātus, galvenokārt saistībā ar ilgtermiņa terapiju, ziņots par ārējā dzirdes kanāla osteonekrozi. Iespējamie ārējā dzirdes kanāla osteonekrozes riska faktori ir steroīdu lietošana un ķīmijterapija, un/vai vietējie riska faktori, piemēram, infekcija vai trauma. Pacientiem, kuri lieto bisfosfonātus, jāapsver ārējā dzirdes kanāla osteonekrozes iespējamība, ja novērojami ar ausi saistīti simptomi, tostarp hroniskas auss infekcijas.

Papildus ir bijuši atsevišķi ziņojumi par osteonekrozi citās ķermeņa daļās, tajā skaitā gūžā un augšstilbā, par ko pārsvarā ziņoja ar Zoledronic Acid Hospira ārstētiem pieaugušajiem pacientiem ar vēzi.

Skeleta un muskuļu sāpes

Pēc reģistrācijas periodā saņemti ziņojumi par stiprām kaulu, locītavu un/vai muskuļu sāpēm, kas dažreiz izraisījušas pacientu, kuri lietojuši zoledronskābi, darba nespēju. Tomēr šādi ziņojumi saņemti reti. Simptomu parādīšanās laiks variē no vienas dienas līdz dažiem mēnešiem pēc terapijas uzsākšanas. Vairumam pacientu, terapiju pārtraucot, simptomi mazinājās. Nelielai daļai pacientu, atsākot terapiju ar zoledronskābi vai citu bisfosfonātu, novēroja simptomu atkārtanos.

Netipiski augšstilba kaula lūzumi

Saņemti ziņojumi par netipiskiem subtrohanteriem un diafizāriem augšstilba kaula lūzumiem, galvenokārt pacientiem, kuri saņēmuši ilgstošu osteoporozes ārstēšanu. Šādi taisni vai īsi slīpi lūzumi var rasties jebkurā vietā visa augšstilba kaula garumā, sākties tieši zem mazā trohantera līdz pat suprakondilārajam izliekumam. Šie lūzumi visbiežāk rodas pēc nelielas traumas vai ar traumām nesaistītos gadījumos, un dažiem pacientiem vairākas nedēļas vai mēnešus pirms pilnīga augšstilba kaula lūzuma novēroja sāpes augšstilbā vai cirkšnī, bieži saistītas ar saskatāmām stresa lūzumu pazīmēm. Lūzumi bieži ir bilaterāli; tādēļ ar pacientiem, kuri tiek ārstēti ar bisfosfonātiem un kuriem ir apstiprināts augšstilba kaula korpusa lūzums, jāveic arī kontralaterālā augšstilba kaula izmeklēšana. Pēc šādiem lūzumiem ziņots par apgrūtinātu kaulu saaugšanu. Pamatojoties uz individuālu ieguvuma

un riska novērtējumu, un, kamēr tiek novērtēts pacienta stāvoklis, pacientiem ar aizdomām par augšstilba kaula netipiskiem lūzumiem jāapsver bisfosfonātu terapijas pārtraukšana.

Ārstēšanas laikā ar bisfosfonātiem pacientiem jāiesaka nekavējoties ziņot par sāpēm augšstilba, gūžas vai cirkšņa apvidū, un pacientiem, kuriem attīstās šādi simptomi, jāveic iespējamā augšstilba kaula lūzuma izmeklēšana.

Hipokalciēmija

Saņemti ziņojumi par hipokalciēmijas gadījumiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar zoledronskābi. Smagas hipokalciēmijas gadījumos sekundāri ziņots par sirds aritmiju un neiroloģiskām blakusparādībām (tai skaitā krampjiem, hipoestēziju un tetāniju). Tika ziņots par smagas hipokalciēmijas gadījumiem ar hospitalizāciju. Dažos gadījumos var rasties dzīvībai bīstama hipokalciēmija (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ieteicams ievērot piesardzību, lietojot zoledronskābi kopā ar zālēm, kuras mēdz izraisīt hipokalciēmiju, jo tās var radīt sinerģisku ietekmi, izraisot smagu hipokalciēmiju (skatīt 4.5. apakšpunktu). Pirms uzsākt ārstēšanu ar zoledronskābi, jānosaka kalcija līmenis serumā un jākorrigē hipokalciēmija. Pacientiem ieteicama adekvāta kalcija un D vitamīna uzņemšana.

Palīgvielas

Šīs zāles satur 360 mg nātrija katrā devā, kas ir līdzvērtīgi 18% no PVO ieteiktās maksimālās ieteiktās 2 g nātrija devas dienā pieaugušajiem.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Klīnisko pētījumu laikā zoledronskābe tika ievadīta vienlaicīgi ar parasti lietojamajām pretvēža zālēm, kā arī diurētiskajiem, antibiotiskajiem un analgētiskajiem līdzekļiem, tomēr klīniski redzama mijiedarbība novērota netika. Nozīmīgu zoledronskābes saistību ar plazmas olbaltumvielām nenovēro un tā *in vitro* neinhībē cilvēka P450 grupas enzīmus (skatīt 5.2. apakšpunktu), tomēr formāli klīniskas mijiedarbības pētījumi nav veikti.

Piesardzība ir ieteicama gadījumā, ja bisfosfonātu grupas zāles ievada vienlaicīgi ar aminoglikozīdiem, kalcitonīnu vai cīlpašas diurētiskajiem līdzekļiem, jo šo veidu vielām var būt papildinoša iedarbība, kā rezultātā kalcija koncentrācija serumā samazinās izteiktāk un uz ilgāku laiku, kā nepieciešams (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Piesardzība nepieciešama, ja zoledronskābi lieto vienlaicīgi ar citām potenciāli nefrotoksiskām zālēm. Uzmanība jāpievērš arī iespējamai hipomagnēmijai, kas attīstās terapijas laikā.

Pacientiem ar multiplo mielomu nieru darbības traucējumu risku var palielināt zoledronskābes lietošana kombinācijā ar talidomīdu.

Lietojo Zoledronic Acid Hospira kopā ar antiangiogēniem līdzekļiem ieteicams ievērot piesardzību, jo pacientiem, kuri tika ārstēti ar abām šīm zālēm, novērots palielināts ŽON gadījumu biežums.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Nav pietiekamu datu par zoledronskābes lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar zoledronskābi, izmantojot dzīvniekus, pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkiem nav zināms. Zoledronskābi grūtniecības laikā nevajadzētu lietot. Sievietēm reproduktīvajā vecumā jāiesaka izvairīties no grūtniecības iestāšanās.

Barošana ar krūti

Vai zoledronskābe izdalās ar mātes pienu, nav zināms. Zoledronskābe ir kontrindicēta sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Fertilitāte

Pētījumos ar žurkām tika izvērtētas zoledronskābes izraisītās, ar vecāku un F1 paaudzes fertilitāti saistītās nevēlamās blakusparādības. Dzīvniekiem novēroja pastiprinātu farmakoloģisko iedarbību, kas saistīta ar savienojuma inhibējošo iedarbību uz kalcija metabolismu skeleta kaulaudos, kā rezultātā attīstījās pirmsdzemdību hipokalcēmija, kas ir bisfosfonātu klasei raksturīga blakusparādība, distocija, un pētījums tika priekšlaicīgi pārtraukts. Tādēļ šie rezultāti neļauj izdarīt secinājumus par zoledronskābes ietekmi uz cilvēku fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nevēlamas blakusparādības, kā, piemēram, reibonis un miegainība, var ietekmēt pacientu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, tādēļ zoledronskābes lietošanas laikā, vadot transportlīdzekļus un apkalpojot mehānismus, jāievēro piesardzība.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Kopsavilkums par lietošanas drošumu

Pirmo trīs dienu laikā pēc zoledronskābes ievadīšanas bieži tiek ziņots par akūtās fāzes reakcijām, ko pavada tādi simptomi, kā, piemēram, sāpes kaulos, drudzis, nogurums, artralģija, mialģija, drebuļi un artrīts ar tam sekojošu locītavu pietūkumu. Šie simptomi parasti izzūd dažu dienu laikā (skatīt minēto blakusparādību aprakstu).

Zoledronskābes lietošana apstiprinātu indikāciju ārstēšanai ir saistīta ar sekojošiem būtiskiem riskiem: nieru darbības traucējumi, žokļa osteonekroze, akūtās fāzes reakcijas, hipokalcēmija, priekškambaru fibrilācija, anafilakse, intersticiāla plaušu slimība. Visu konstatēto risku biežums apkopots 2. tabulā.

Tabulā apkopoto blakusparādību saraksts

2. tabulā uzskaitītas sekojošas nevēlamas blakusparādības, par kurām dati iegūti klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas perioda ziņojumos pēc ilgstošas (galvenokārt) ārstēšanas ar 4 mg zoledronskābi:

2. tabula

Nevēlamo blakusparādību izpausmes ir norādītas atkarīgi no to novērotā biežuma, vispirms norādot biežāk novērotās. Ir izmantoti sekojoši biežuma apzīmējumi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>		
	Bieži:	Anēmija
	Retāk:	Trombocitopēnija, leikopēnija
	Reti:	Pancitopēnija
<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>		
	Retāk:	Paaugstinātas jutības reakcijas
	Reti:	Angioneirotiska tūska
<i>Psihiskie traucējumi</i>		
	Retāk:	Uzbudinājums, miega traucējumi
	Reti:	Apjukums
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>		

	Bieži:	Galvassāpes
	Retāk:	Reibonis, parestēzija, garšas sajūtas izmaiņas, hipoestēzija, hiperestēzija, trīce, miegainība
	Ļoti reti:	Krampji, hipoestēzija un tetānija (sekundāri hipokalcēmijai)
<i>Acu bojājumi</i>		
	Bieži:	Konjunktivīts
	Retāk:	Neskaidra redze, sklerīts un orbītas iekaisums
	Reti:	Uveīts
	Ļoti reti:	Episklerīts
<i>Sirds funkcijas traucējumi</i>		
	Retāk:	Hipertensija, hipotensija, priekškambaru fibrilācija, hipotensija, kas izraisa ģīboni vai cirkulatoro kolapsu
	Reti:	Bradikardija, sirds aritmija (sekundāri hipokalcēmijai)
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i>		
	Retāk:	Elpas trūkums, klepus, bronhu konstrikcija
	Reti:	Intersticiāla plaušu slimība
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>		
	Bieži:	Slikta dūša, vemšana, samazināta apetīte
	Retāk:	Caureja, aizcietējums, sāpes vēderā, dispepsija, stomatīts, sausuma sajūta mutē
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>		
	Retāk:	Nieze, izsitumi (tai skaitā – eritematozi un makulozi izsitumi), pastiprināta svīšana
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>		
	Bieži:	Sāpes kaulos, muskuļos, locītavās, ģeneralizētas sāpes
	Retāk:	Muskuļu spazmas, žokļa osteonekroze
	Ļoti reti:	Ārējā dzirdes kanāla osteonekroze (bisfosfonātu klases nevēlamā blakusparādība) un osteonekroze citās ķermeņa daļās, tajā skaitā gūžā un augšstilbā
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i>		
	Bieži:	Nieru darbības traucējumi
	Retāk:	Akūta nieru mazspēja, hematūrija, proteīnūrija
	Reti:	Iegūts Fankoni sindroms
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>		
	Bieži:	Drudzis, gripai līdzīgs sindroms (tai skaitā vājums, drebuļi, savārgums un pietvīkums)
	Retāk:	Astēnija, perifēra tūska, reakcijas injekcijas vietā (tai skaitā sāpes, kairinājums, tūska, sacietējums), sāpes krūšu kurvī, ķermeņa masas pieaugums, anafilaktiskas reakcijas/šoks, nātrene
	Reti:	Artrīts un locītavu pietūkums kā akūtās fāzes reakcijas simptoms
<i>Izmeklējumi</i>		
	Ļoti bieži:	Hipofosfatēmija
	Bieži:	Asinīs pieaug kreatinīna un urīnvielas koncentrācija, hipokalcēmija
	Retāk:	hipomagnēmija, hipokaliēmija
	Reti:	Hiperkaliēmija, hipernatriēmija

Iepriekšminēto blakusparādību apraksts

Nieru darbības traucējumi

Zoledronskābes lietošana tiek saistīta ar saņemtiem ziņojumiem par nieru darbības traucējumiem. Zoledronskābes reģistrācijas pētījumu drošuma datu kopējā analizē par ar skeletu saistīto blakusparādību profilaksi pacientiem ar metastātiskām ļaundabīgām patoloģijām, kas skar kaulus, nieru darbības traucējumu, kas iespējami saistīti ar zoledronskābes lietošanu (nevēlamās blakusparādības), biežums bija sekojošs: multiplā mieloma (3,2%), prostatas vēzis (3,1%), krūts vēzis

(4,3%), plaušu un citi norobežoti audzēji (3,2%). Faktori, kas var palielināt nieru darbības traucējumu iespējamību ir dehidratācija, iepriekšēji nieru darbības traucējumi, atkārtota ārstēšana ar zoledronskābi vai citiem bisfosfonātiem, kā arī lietošana kopā ar nefrotoksiskām zālēm vai arī ievadot zāles īsākā infūzijas laikā nekā ieteikts. Saņemti ziņojumi par nieru bojājumiem, nieru darbības traucējumu progresēšanu līdz nieru mazspējai un tai sekojošu dialīzi pacientiem, kuriem tika ievadīta 4 mg zoledronskābes sākumdeva vai vienreizēja deva (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Žokļu osteonekroze

Saņemti ziņojumi par žokļa osteonekrozes gadījumiem pārsvarā vēža slimniekiem, kuri ārstēti ar zālēm, kas nomāc kaulu resorbciju, piemēram, zoledronskābi (skatīt 4.4. apakšpunktu). Daudzi no šiem slimniekiem tika ārstēti ar ķīmijterapiju un kortikosteroīdiem un viņiem bija lokālas infekcijas, tostarp osteomielīta pazīmes. Lielākā daļa ziņojumu attiecas uz vēža slimniekiem pēc zoba ekstrakcijas vai citām dentālām ķirurģiskām manipulācijām.

Priekškambaru fibrilācija

Vienā 3 gadu, nejaušinātā, dubulti maskētā kontrolētā pētījumā, kurā tika izvērtēta zoledronskābes 5 mg devas lietošanas efektivitāte un drošums, salīdzinot ar placebo pēcmenopauzes osteoporozes (PMO) ārstēšanai, lietojot vienu reizi gadā, kopējais priekškambaru fibrilācijas attīstības biežums bija 2,5% (96 no 3862) un 1,9% (75 no 3852) pacientu, kuri attiecīgi saņēma zoledronskābes 5 mg devu un placebo. Priekškambaru fibrilācijas kā nozīmīgas blakusparādības biežums bija 1,3% (51 no 3862) pacientu grupā, kuri saņēma zoledronskābi 5 mg, un 0,6% (22 no 3852) pacientu, kuri saņēma placebo. Šajā pētījumā novērotās atšķirības nav konstatētas citos pētījumos ar zoledronskābi, tostarp tajos, kuros zoledronskābes 4 mg deva tika lietota onkoloģijas pacientiem reizi 3–4 nedēļās. Mehānisms, kas izraisa priekškambaru fibrilācijas biežuma pieaugumu šajā vienīgajā pētījumā, nav zināms.

Akūtās fāzes reakcijas

Šī blakusparādība sastāv no simptomu kopuma, kas sevī ietver drudzi, mialģiju, galvassāpes, sāpes ekstremitātēs, sliktu dūšu, vemšanu, caureju, artralģiju un artrītu ar tam sekojošu locītavu pietūkumu. Simptomi attīstās ≤3 dienas pēc zoledronskābes infūzijas ievadīšanas, un reakcija tiek raksturota ar vārdiem „gripai līdzīgi simptomi” vai „simptomi pēc devas lietošanas”.

Netipiski augšstilba kaula lūzumi

Pēcreģistrācijas periodā ziņots par sekojošām blakusparādībām (attīstās reti): netipiski subtrochanteri un diafizāri augšstilba kaula lūzumi (bisfosfonātu klasei raksturīgas blakusparādības).

Ar hipokalciēmiju saistītas nevēlamas blakusparādības

Hipokalciēmija ir būtisks identificēts riska faktors apstiprinātajām zoledronskābes indikācijām. Pamatojoties uz klīniskajos pētījumos un pēc-reģistrācijas periodā konstatēto gadījumu pārskatu, ir pietiekoši pierādījumu, lai apstiprinātu saistību starp ārstēšanu ar zoledronskābi, ziņoto hipokalciēmijas gadījumu, un sekundāri attīstījušos sirds aritmiju. Turklāt šajos gadījumos ir pierādījumi saistībai starp hipokalciēmiju un sekundārām neiroloģiskām blakusparādībām, tai skaitā krampjiem, hipoestēziju un tetāniju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīniskā pieredze par akūtu pārdozēšanu ar zoledronskābi ir ierobežota. Saņemti ziņojumi par kļūdainu zoledronskābes ievadīšanu devās līdz pat 48 mg. Pacienti, kuri saņēmuši par ieteiktajām lielākās devas (skatīt 4.2. apakšpunktu), rūpīgi jāuzrauga, jo dažos gadījumos novēroti nieru funkcijas traucējumi (tai skaitā nieru mazspēja) un seruma elektrolītu (tai skaitā kalcija, fosfora un magnija) līmeņa izmaiņas. Ja klīniski indicēts, hipokalcēmijas gadījumā nepieciešams veikt intravenozu kalcija glukonāta infūziju.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: līdzekļi kaulu slimību ārstēšanai, bisfosfonāti, ATĶ kods: M05BA08.

Zoledronskābe ir bisfosfonātu grupas savienojumus un tās iedarbība galvenokārt ir novērojama kaulos. Zoledronskābe inhibē kaulu osteoklastu resorbciju.

Bisfosfonātu selektīvo iedarbību uz kaulaudiem pamato to augstā afinitāte pret mineralizētiem kaulaudiem, tomēr precīzs molekulārais mehānisms, kas izraisa osteoklastu aktivitātes inhibīciju, joprojām nav noskaidrots. Ilgstošos pētījumos, izmantojot dzīvniekus, zoledronskābe inhibē kaulu resorbciju, pie kam nevēlamu ietekmi uz kaulu veidošanos, mineralizāciju un kaulu īpašībām nenovēro.

Turklāt, papildus tam, ka zoledronskābe ir spēcīgs kaulu resorbcijas inhibitors, tai ir zināma pretaudzēju aktivitāte, kas paaugstina tās vispārējo efektivitāti, ārstējot metastāzes kaulos. Preklīniskajos pētījumos ir pierādītas šādas īpašības:

- *In vivo*: inhibē kaulu osteoklastu resorbciju, ietekmē kaulu smadzeņu mikrovidi, padarot to mazāk caurlaidīgu audzēju šūnu augšanai. Tai ir arī antiangiogēna un pretsāpju iedarbība.
- *In vitro*: inhibē osteoblastu proliferāciju, tai piemīt tieša citostatiska un proapoptotiska aktivitāte pret audzēja šūnām, sinerģiska citostatiska iedarbība ar citām pretvēža zālēm, kā arī anti-adhezīva/invazīva aktivitāte.

Klīnisko pētījumu rezultāti, lietojot zāles ar skeleta sistēmu saistītu patoloģiju profilaksei pacientiem ar metastātiskām ļaundabīgām patoloģijām, kas skar kaulus

Pirmā nejaušinātā, dubulti maskētā, ar placebo kontrolētā pētījuma gaitā 4 mg zoledronskābes salīdzināja ar placebo, lietojot zāles ar skeleta sistēmu saistītu patoloģiju profilaksei (*Skeletal Related Events* - SREs) prostatas vēža slimniekiem. 4 mg zoledronskābes ievērojami samazina pacientu daļu, kam bijusi kaut viena patoloģija skeleta sistēmā (SRE), paildzina vidējo laiku līdz pirmajai SRE vairāk kā par 5 mēnešiem un samazina saslimstības biežumu uz pacientu gada laikā - skeleta sistēmas patoloģiju biežumu. Atkārtotu patoloģiju analīze, salīdzinot pacientu grupas, kas saņēma 4 mg zoledronskābes un placebo, uzrāda SRE attīstības riska samazinājumu par 36%. Pacientiem, kuri saņēma 4 mg zoledronskābes, salīdzinot ar placebo, ir aprakstīts mazāks sāpju pastiprinājums. Nozīmīgus lielumus atšķirība sasniedz 3., 9., 21. un 24. mēnesī. Pacientiem, kas saņēma 4 mg zoledronskābes, patoloģiskus lūzumus novēroja retāk. Terapijas efektivitāte mazāk izteikta bija pacientiem ar blāstu bojājumiem. Efektivitātes pētījuma rezultāti ir attēloti 3. tabulā.

Otrajā pētījumā tika iekļauti pacienti ar norobežotiem audzējiem, izņemot krūts dziedzeru un prostatas vēzi. 4 mg zoledronskābes, ievērojami samazina pacientu daļu ar SRE, paildzina vidējo laiku līdz pirmajai SRE vairāk kā par 2 mēnešiem un samazina saslimstību biežumu uz pacientu gada laikā - skeleta sistēmas patoloģijām, biežumu. Atkārtotu patoloģiju analīze, salīdzinot pacientu grupas, kas saņēma 4 mg zoledronskābes un placebo, uzrāda SRE attīstības riska samazinājumu par 30,7%. Efektivitātes pētījuma rezultāti ir attēloti 4. tabulā.

3. tabula: Efektivitātes pētījuma rezultāti (prostatas vēža slimnieki, kas saņem hormonu terapiju)						
	<u>Jebkāda veida SRE (+TIH)</u>		<u>Lūzumi*</u>		<u>Kaulu staru terapija</u>	
	Zoledronskābe 4 mg	Placebo	Zoledronskābe 4 mg	Placebo	Zoledronskābe 4 mg	Placebo
N	214	208	214	208	214	208
Pacientu daļa ar SREs (%)	38	49	17	25	26	33
p-vērtība	0,028		0,052		0,119	
Vidējais laiks līdz SRE (dienas)	488	321	NS	NS	NS	640
p-vērtība	0,009		0,020		0,055	
Ar skeleta patoloģijām saistītās saslimstības biežums	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
p-vērtība	0,005		0,023		0,060	
Riska samazinājums daudzkārtēju patoloģiju gadījumā** (%)	36	-	NP	NP	NP	NP
p-vērtība	0,002		NP		NP	

*Ieskaitot vertebrālus un ne-vertebrālus lūzumus

**Uzskaita visas skeleta patoloģijas, kopējo skaitu, kā arī laiku līdz patoloģijas parādīšanās brīdim pētījuma laikā

NS nav sasniegts

NP nav piemērojams

4. tabula: Efektivitātes pētījuma rezultāti (pacienti ar norobežotiem audzējiem, izņemot krūts dziedzeru un prostatas vēzi)						
	<u>Jebkāda veida SRE (+TIH)</u>		<u>Lūzumi*</u>		<u>Kaulu staru terapija</u>	
	Zoledronskābe 4 mg	Placebo	Zoledronskābe 4 mg	Placebo	Zoledronskābe 4 mg	Placebo
N	257	250	257	250	257	250
Pacientu daļa ar SREs (%)	39	48	16	22	29	34
p-vērtība	0,039		0,064		0,173	
Vidējais laiks līdz SRE (dienas)	236	155	NS	NS	424	307
p-vērtība	0,009		0,020		0,079	
Ar skeleta patoloģijām saistītās saslimstības biežums	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
p-vērtība	0,012		0,066		0,099	
Riska samazinājums daudzkārtēju patoloģiju gadījumā** (%)	30,7	-	NP	NP	NP	NP
p-vērtība	0,003		NP		NP	

*Ieskaitot vertebrālus un ne-vertebrālus lūzumus

**Uzskaita visas skeleta patoloģijas, kopējo skaitu, kā arī laiku līdz patoloģijas parādīšanās brīdim pētījuma laikā

NS nav sasniegts

NP nav piemērojams

III fāzes randomizētā, dubultmaskētā pētījuma gaitā 4 mg zoledronskābes salīdzināja ar pamidronātu pa 90 mg, ko ievadīja ar 3 līdz 4 nedēļu intervālu. Zāles lietoja pacientiem ar multiplo mielomu vai krūts dziedzera vēzi un vismaz vienu kaulu bojājumu. Iegūtie rezultāti demonstrē, ka 4 mg zoledronskābes efektivitāte SREs profilaksē ir salīdzināma ar pamidronāta pa 90 mg aktivitāti. Atkārtotu patoloģiju analīze, salīdzinot pacientu grupas, kas saņēma 4 mg zoledronskābes un pamidronātu, uzrāda nozīmīgu SRE attīstības riska samazinājumu par 16% pacientiem, kas saņēma zoledronskābi. Efektivitātes pētījuma rezultāti ir attēloti 5. tabulā.

5. tabula: Efektivitātes pētījuma rezultāti (pacienti ar krūts dziedzera vēzi un multiplo mielomu)						
	<u>Jebkāda veida SRE (+TIH)</u>		<u>Lūzumi*</u>		<u>Kaulu staru terapija</u>	
	Zoledronskābe 4 mg	Pam 90 mg	Zoledronskābe 4 mg	Pam 90 mg	Zoledronskābe 4 mg	Pam 90 mg
N	561	555	561	555	561	555
Pacientu daļa ar SREs (%)	48	52	37	39	19	24
p-vērtība	0,198		0,653		0,037	
Vidējais laiks līdz SRE (dienas)	376	356	NS	714	NS	NS
p-vērtība	0,151		0,672		0,026	
Ar skeleta patoloģijām saistītās saslimstības biežums	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
p-vērtība	0,084		0,614		0,015	
Riska samazinājums daudzkārtēju patoloģiju gadījumā** (%)	16	-	NP	NP	NP	NP
p-vērtība	0,030		NP		NP	

*Ieskaitot vertebrālus un ne-vertebrālus lūzumus

**Uzskaita visas skeleta patoloģijas, kopējo skaitu, kā arī laiku līdz patoloģijas parādīšanās brīdim pētījuma laikā

NS nav sasniegts

NP nav piemērojams

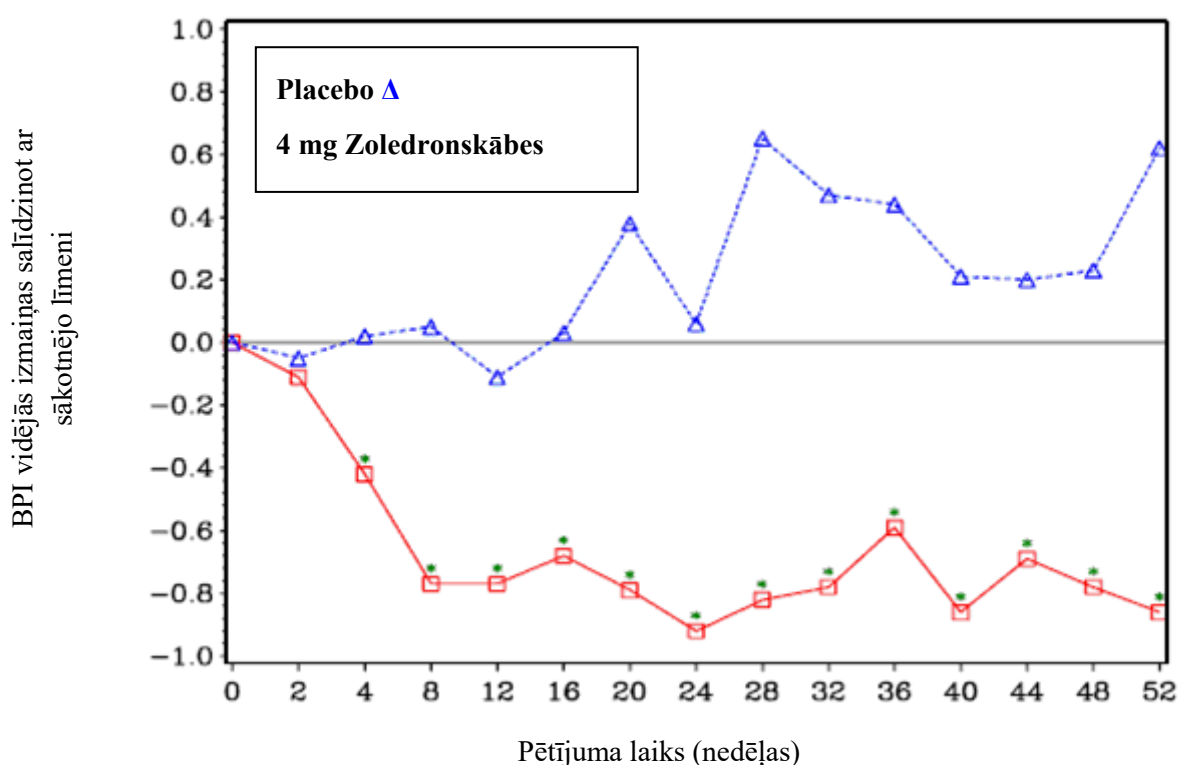
4 mg zoledronskābes arī tika pētīta dubultmaskētā, randomizētā, placebo kontrolētā pētījumā, kurā piedalījās 228 pacienti, kuriem dokumentētas krūts vēža izraisītas metastāzes kaulos, lai izvērtētu, kā 4 mg zoledronskābes ietekmē ar skeleta sistēmu saistītu patoloģiju (*Skeletal Related Events* - SRE) biežuma izmaiņas, ko aprēķina, kopējo ar skeletu saistīto gadījumu skaitu (izņemot hiperkalciēmiju un ņemot vērā iepriekšējos kaulu lūzumus) dalot ar kopējo riska periodu. Viena gada laikā ik pa četrām nedēļām pacienti saņēma vai nu 4 mg zoledronskābes vai placebo. Pacienti tika vienmērīgi sadalīti zoledronskābes lietotāju un placebo grupās.

SRE skaits (gadījumu skaits uz cilvēku gada laikā) bija 0,628 pacientu grupā, kuri saņēma zoledronskābi, un 1,096 pacientu grupā, kas saņēma placebo. Attiecība starp pacientu skaitu, kuriem novēroja vismaz vienu SRE (izņemot hiperkalciēmiju), bija 29,8% pacientu grupā, kuri saņēma zoledronskābi, salīdzinot ar 49,6% pacientu grupā, kas saņēma placebo (p=0,003). Vidējais laiks līdz

pirmā SRE konstatēšanai pacientu grupā, kuri saņēma zoledronskābi, netika sasniegts līdz pat pētījuma beigām un tas bija ievērojami ilgāks, salīdzinot ar pacientu grupu, kas saņēma placebo ($p=0,007$). Vairāku gadījumu analīze norāda, ka 4 mg zoledronskābes samazina SRE risku par 41% (risks biežums=0,59, $p=0,019$) salīdzinot ar placebo.

Pēc 4 nedēļu perioda un katrā pētījuma starpposmā pacientu grupā, kuri saņēma zoledronskābi, tika novērots statistiski ticams sāpju samazinājums (izmantojot *Brief Pain Inventory*, BPI), salīdzinot ar pacientu grupu, kas saņēma placebo (Attēls Nr. 1). Lietojot zoledronskābi, sāpju samazinājums visu laiku bija zemāks par sākotnējo līmeni un vienlaikus tas saistīts ar tendenci uz analgētisko līdzekļu samazinājumu.

1. attēls: BPI vidējās izmaiņas salīdzinot ar sākotnējo līmeni. Statistiski nozīmīgas izmaiņas ir iezīmētas (* $p<0,05$), salīdzinot 4 mg zoledronskābes ar placebo



Pētījums CZOL446EUS122/SWOG

Šī novērojuma pētījuma primārais mērķa kritērijs bija novērtēt žokļa osteonekrozes (ŽON) kumulatīvo sastopamību 3 gadu laikā vēža slimniekiem ar kaulu metastāzēm, kas saņēma zoledronskābi. Osteoklastus inhibējošā terapija, cita vēža terapija un zobu kopšana tika veikta atbilstoši klīniskām indikācijām, lai vislabāk atspoguļotu akadēmisko un sabiedrības aprūpi. Zobu sākotnējā pārbaude bija ieteicama, taču tā nebija obligāta.

Starp 3491 vērtējamo pacientu tika apstiprināti 87 ŽON diagnozes gadījumi. Kopējais aprēķinātais apstiprināto ŽON gadījumu kumulatīvais biežums 3 gadu laikā bija 2,8% (95% TI: 2,3-3,5%). Biežums bija 0,8% 1. gadā un 2,0% 2. gadā. Visaugstākais 3 gadu laikā apstiprinātais ŽON biežums bija mielomas pacientiem (4,3%) un viszemākais - krūts vēža pacientiem (2,4%). Apstiprinātu ŽON gadījumi bija statistiski nozīmīgi augstāki pacientiem ar multiplo mielomu ($p=0,03$) nekā citiem vēžiem kopā.

TIH terapijas klīnisko pētījumu rezultāti

Klīniskie audzēja izraisītas hiperkalciēmijas (TIH) pētījumi demonstrē, ka zoledronskābes iedarbība ir raksturīga ar kalcija koncentrācijas serumā samazinājumu un kalcija ekskrecijas ar urīnu samazinājumu. I fāzes devu meklējumiem paredzēto pētījumu laikā, iekļaujot pacientus ar vieglu vai

vidēji smagu audzēja izraisītu hiperkalciēmiju (TIH), ir konstatēts, ka no pārbaudītajām devām efektīvās devas ir aptuveni 1,2 līdz 2,5 mg robežās.

Lai novērtētu 4 mg zoledronskābes efektivitāti, salīdzinot ar pamidronātu pa 90 mg, iepriekš plānotas analīzes veidā tika apvienoti divu daudzcentru pivotālo pētījumu rezultāti, kas iegūti, iekļaujot pacientus ar TIH. Novēroja drīzāku koriģētās kalcija koncentrācijas serumā normalizāciju 4 dienā, lietojot zoledronskābi pa 8 mg, un 7 dienā, lietojot zoledronskābi pa 4 un 8 mg. Tika novērots šāds atbildes reakciju biežums:

6. tabula: Pacientu, kam novēroja pilnu atbildes reakciju, proporcija atkarīgi no dienas. Kombinēti TIH pētījumu rezultāti			
	4. diena	7. diena	10. diena
4 mg zoledronskābes (N=86)	45,3 % (p=0,104)	82,6 % (p=0,005)*	88,4 % (p=0,002)*
8 mg zoledronskābes (N=90)	55,6 % (p=0,021)*	83,3 % (p=0,010)*	86,7 % (p=0,015)*
Pamidronāts 90 mg (N=99)	33,3 %	63,6 %	69,7 %

* p-vērtības salīdzinot ar pamidronātu.

Vidējais laiks līdz normālai kalcija koncentrācijai asinīs bija 4 dienas. Vidējais laiks līdz recidīvam (atkārtots ar albumīnu koriģētas kalcija koncentrācijas serumā pieaugums $\geq 2,9$ mmol/l) zoledronskābes gadījumā bija 30 līdz 40 dienas, salīdzinot ar 17 dienām gadījumā, kad pacienti saņēma pamidronātu pa 90 mg (p vērtības: 0,001 pa 4 mg, 0,007 pa 8 mg zoledronskābes). Statistiski nozīmīgas atšķirības starp dažādām zoledronskābes devām nav.

Klīniskajos pētījumos 69 pacientus, kam novēroja recidīvu vai kas nereaģēja uz sākotnējo terapiju (4 vai 8 mg zoledronskābes vai pamidronātu pa 90 mg), atkārtoti ārstēja ar 8 mg zoledronskābes. Reakcijas biežums starp šiem pacientiem bija 52%. Tā kā šos pacientus atkārtoti ārstēja, izmantojot tikai 8 mg devu, datu, kas ļauj salīdzināt rezultātus, izmantojot 4 mg zoledronskābes devu, nav.

Klīniskajos pētījumos, kas veikti ar pacientiem ar audzēja izraisītu hiperkalciēmiju (TIH), vispārējais drošuma profils visās trijās pacientu grupās (zoledronskābe 4 un 8 mg un pamidronāts pa 90 mg) bija līdzīgs gan pēc tipa, gan smaguma pakāpes.

Pediatriskā populācija

Klīnisko pētījumu rezultāti pacientiem vecumā no 1 līdz 17 gadiem ar smagas formas nepilnīgo osteoģenēzi

Vienā starptautiskā, daudzcentru, nejaušinātā, atvērta tipa pētījumā, kurā katrā terapijas grupā piedalījās attiecīgi 74 un 76 pacienti, salīdzināja intravenozi lietotas zoledronskābes iedarbību smagas formas (I, III un IV tipa) nepilnīgās osteoģenēzes ārstēšanā bērniem (vecumā no 1 līdz 17 gadiem) ar intravenozi lietota pamidronāta terapiju. Pētījumā ārstēšanas ilgums bija 12 mēneši un pirms pētījuma uzsākšanas tika noteikts 4 līdz 9 nedēļu skrīninga periods, kura laikā vismaz 2 nedēļas pacienti lietoja perorālas D vitamīna un kalcija pārtikas piedevas. Klīniskā pētījuma programmā pacienti vecumā no 1 līdz < 3 gadiem saņēma 0,025 mg/kg zoledronskābes devu (līdz maksimālai vienreizējai devai 0,35 mg) reizi 3 mēnešos un pacienti vecumā no 3 līdz 17 gadiem saņēma 0,05 mg/kg zoledronskābes devu (līdz maksimālai vienreizējai devai 0,83 mg) reizi 3 mēnešos. Tika veikts papildus pētījums, kurā 12 mēnešu ilgā pagarinājuma fāzē lietojot zoledronskābi vienu vai divas reizes gadā bērniem, kuri pamatpētījumā pabeidza viena gada terapiju ar zoledronskābi vai pamidronātu, izvērtēja zāļu ilgtermiņa vispārējo iedarbību un ietekmi uz nieru darbību.

Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija mugurkaula lumbālās daļas kaulu minerālā blīvuma (KMB) procentuālās izmaiņas pēc 12 mēnešu terapijas. Paredzamā ārstēšanas ietekme uz KMB bija līdzīga, tomēr pētījuma dizains nebija pietiekami spēcīgs, lai pierādītu zoledronskābes lietošanas efektivitātes pārākumu. It īpaši netika gūti neapgāžami pierādījumi par zāļu efektivitāti lūzumu skaita vai sāpju mazināšanā. Pacientiem ar smagas formas nepilnīgo osteoģenēzi, kurus ārstēja ar zoledronskābi, neatkarīgi no slimības tipa un cēloņsakarības, apakšējo ekstremitāšu garo kaulu lūzumi konstatēti aptuveni 24% (augšstilba) un 14% (lielā lielakaula) gadījumu, salīdzinot ar 12% un 5% pacientiem ar

smagas formas nepilnīgo osteoģenēzi, kurus ārstēja ar pamidronātu, bet kopumā kaulu lūzumu gadījumu skaits ar zoledronskābi un pamidronātu ārstētajiem pacientiem bija līdzīgs: 43% (32/74) pret 41% (31/76). Kaulu lūzumu riska interpretācija saistīta arī ar faktu, ka kaulu lūzumi kā slimības progresijas simptoms ir bieži sastopami pacientiem ar smagas formas nepilnīgo osteoģenēzi.

Šajā pacientu grupā tika novērotas līdzīgas nevēlamās blakusparādības kā tās, ko novēroja pieaugušiem pacientiem ar progresējošām ļaundabīgām patoloģijām, kas skar kaulus (skatīt 4.8. apakšpunktu). 7. tabulā nevēlamās blakusparādības ir sarindotas pēc biežuma, izmantojot šādu klasifikāciju: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

7. tabula: Pediatrijas pacientiem ar smagas formas nepilnīgo osteoģenēzi novērotās nevēlamās blakusparādības ¹	
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	
Bieži:	Galvassāpes
<i>Sirds funkcijas traucējumi</i>	
Bieži:	Tahikardija
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i>	
Bieži:	Nazofaringīts
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>	
Ļoti bieži:	Vemšana, slikta dūša
Bieži:	Sāpes vēderā
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>	
Bieži:	Sāpes ekstremitātēs, artralģija, skeleta-muskuļu sāpes
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>	
Ļoti bieži:	Drudzis, nogurums
Bieži:	Akūtās fāzes reakcijas, sāpes
<i>Izmeklējumi</i>	
Ļoti bieži:	Hipokalciēmija
Bieži:	Hipofosfatēmija

¹ Nevēlamās blakusparādības, kuru attīstības biežums ir $< 5\%$, tika medicīniski izvērtētas un pierādīts, ka šie gadījumi atbilst vispārētajam zoledronskābes drošuma profilam (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pediatrijas pacientiem ar smagas formas nepilnīgo osteoģenēzi zoledronskābes lietošana saistīta ar izteiktāku akūtās fāzes reakciju, hipokalciēmijas, un neskaidras izcelsmes tahikardijas risku, salīdzinot ar pamidronāta lietošanu, bet pēc atkārtotu infūziju ievadīšanas šī atšķirība samazinās.

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus atsauces zālēm, kas satur zoledronskābi visās pediatrikās populācijas apakšgrupās audzēja izraisīta hiperkalciēmijas ārstēšanai un ar skeleta sistēmu saistītu patoloģiju profilaksei pacientiem ar metastātiskām ļaundabīgām patoloģijām, kas skar kaulus (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pēc vienreizējas vai daudzkārtējas 5 vai 15 minūšu ilgas 2, 4, 8 un 16 mg lielas zoledronskābes devas infūzijas 64 pacientiem ar metastāzēm kaulos tika iegūti sekojoši farmakokinētiskie dati. Ir konstatēts, ka tie nav atkarīgi no devas lieluma.

Pēc zoledronskābes infūzijas sākuma zoledronskābes koncentrācija plazmā ātri pieaug un augstāko lielumu sasniedz infūzijas laika beigās, pēc tam zāļu koncentrācija strauji samazinās līdz lielumam, kas pēc 4 stundām ir mazāks par 10% augstākās koncentrācijas un pēc 24 stundām – mazāks par 1% augstākās koncentrācijas. Vēlāk, līdz nākamajai infūzijai 28 dienā, seko ilgstošs zoledronskābes ļoti zemas koncentrācijas (tā nepārsniedz 0,1% augstākās koncentrācijas) periods.

Intravenozi ievadītas zoledronskābes eliminācijas procesam ir 3 fāzes: ātra divfāzu izzušana no sistēmiskās aprites, pie kam pusperiodi $t_{1/2\alpha}$ un $t_{1/2\beta}$ ir attiecīgi 0,24 un 1,87 stundas, pēc kā seko ilga eliminācijas fāze, kuras terminālais pusperiods $t_{1/2\gamma}$ ilgst 146 stundas. Zoledronskābes, ko ievada ar 28 dienu intervālu, kumulāciju plazmā pēc atkārtotām devām nenovēro. Zoledronskābe vielmaiņas procesos nepiedalās un tā eliminējas neizmainītā veidā caur nierēm. Pirmo 24 stundu laikā no urīna iespējams izdalīt $39 \pm 16\%$ ievadītās devas, kamēr tās atlikums galvenokārt ir saistīts ar kaulaudiem. No kaulaudiem viela ļoti lēni atgriežas atpakaļ sistēmiskā aprītē un izdalās caur nierēm. Kopējais organisma klīrenss ir $5,04 \pm 2,5$ litri stundā. Tas nav atkarīgs no devas un to neietekmē arī pacienta dzimums, vecums, rases piederība vai ķermeņa masa. Paildzinot infūzijas laiku no 5 līdz 15 minūtēm, infūzijas beigās zoledronskābes koncentrācija samazinās par 30%, tomēr laukumu zem koncentrācijas plazmā un laika attiecības līknes (AUC) tas neizmaina.

Vielas farmakokinētisko parametru mainība atšķirīgiem pacientiem, kā tas ir novērots arī citām bisfosfonātu grupas zālēm, ir liela.

Nav pieejami zoledronskābes farmakokinētikas dati par pacientiem ar hiperkalciēmiju vai aknu mazspēju. Zoledronskābe neinhibē cilvēka P450 grupas enzīmus *in vitro*, tā nav pakļauta biotransformācijai un pētījumos ar dzīvniekiem no fecēm ir izdalīts mazāk kā 3% ievadītās devas, kas liecina, ka aknu darbības loma zoledronskābes farmakokinētikā nav liela.

Zoledronskābes nieru klīrenss korelē ar kreatinīna klīrensu un atbilst $75 \pm 33\%$ kreatinīna klīrensa, un vidējais kreatinīna klīrenss 64 pētītajiem vēža slimniekiem ir 84 ± 29 ml/min (robežās no 22 līdz 143 ml/min). Pacientu grupu analīze liecina, ka pacientam ar kreatinīna klīrensu 20 ml/min (smaga nieru mazspēja) vai 50 ml/min (vidēji smaga nieru mazspēja) atbilstošais paredzamais zoledronskābes klīrenss varētu būt attiecīgi 37 vai 72% no pacienta kreatinīna klīrensa, kas ir 84 ml/min. Par pacientiem ar smagu nieru mazspēju (kreatinīna klīrenss zem 30 ml/min) ir pieejami tikai ierobežoti farmakokinētikas dati.

In vitro pētījumā zoledronskābe uzrādīja zemu afinitāti pret cilvēka asins šūnu komponentiem, un koncentrācijas robežās no 30 ng/ml līdz 5 000 ng/ml vidējā asins un plazmas koncentrācijas attiecība bija 0,59. Saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām ir zema; nesaistītā zoledronskābes frakcija 2 ng/ml koncentrācijā ir 60% un 2 000 ng/ml koncentrācijā ir 77%.

Īpašas pacientu grupas

Pediatriskā populācija

Farmakokinētiskie dati par zoledronskābes lietošanu bērniem ar smagas formas nepilnīgo osteoģenēzi ir ierobežoti un liecina, ka tās farmakokinētika bērniem vecumā no 3 līdz 17 gadiem ir līdzīga kā pieaugušajiem, lietojot vienādās devās mg/kg. Vecumam, ķermeņa masai, dzimumam un kreatinīna klīrensam nav ietekmes uz zoledronskābes sistēmisko iedarbību.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Akūtā toksicitāte

Pelēm un žurkām augstākā, dzīvniekiem ne-letālā vielas intravenozā deva ir attiecīgi 10 un 0,6 mg/kg ķermeņa masas.

Subhroniskā un hroniskā toksicitāte

Zoledronskābe, ja to katru dienu 4 nedēļas ilgi devās līdz 0,02 mg/kg ķermeņa masas ievada subkutāni žurkām un intravenozi suņiem, ir labi panesama. Tā ir labi panesama arī gadījumā, ja 52 nedēļas ilgi to subkutāni ievada žurkām (0,001 mg/kg ķermeņa masas dienā) vai intravenozi – suņiem (0,005 mg/kg ķermeņa masas ar 2 līdz 3 dienu intervālu).

Atkārtotu devu pētījumos gandrīz visu devu lietošanas gadījumā visbiežāk ir konstatēts primārās spongiozes pieaugums augošu dzīvnieku garo kaulu metafīzē. Šis fakts raksturo vielas farmakoloģisko antiresorbīvo aktivitāti.

Ilgstošos atkārtotu parenterālu devu pētījumos dzīvniekiem drošuma robežas attiecībā uz ietekmi uz nierēm bija šauras, bet vienas devas (1,6 mg/kg) un vairākkārtēju devu pētījumos līdz vienam mēnesim ilgi (0,06 līdz 0,6 mg/kg dienā) kumulatīvais blakusparādības neizraisošais līmenis (*No Adverse Event Level - NOAEL*) neizraisīja ietekmi uz nierēm, lietojot paredzamajai augstākajai terapeitiskajai devai cilvēkam atbilstošas vai lielākas devas. Ilgstošāka atkārtota lietošana devā, kas pielīdzināma paredzamajai augstākajai terapeitiskajai zoledronskābes devai cilvēkam, izraisīja toksisku ietekmi citos orgānos, tostarp gastrointestinālajā traktā, aknās, liesā un plaušās, kā arī intravenozās injekcijas vietās.

Reproduktīvā toksicitāte

Subkutānas 0,2 mg/kg un lielākas subkutānas zoledronskābes devas žurkām ir teratogēnas. Lai gan trušiem teratogenitāte un toksiska ietekme uz augli novērota nav, ir konstatēta toksiska iedarbība uz mātes organismu. Testējot zāļu mazāko devu (0,01 mg/kg ķermeņa masas) žurkām, ir novērotas patoloģiskas dzemdības.

Mutagenitāte un kancerogēnais potenciāls

Mutagenitātes testos mutagēnas zoledronskābes īpašības nav konstatētas. Arī kancerogenitātes testi nekādus kancerogēnas iedarbības pierādījumus nesniedz.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mannīts
Nātrija citrāts
Nātrija hlorīds
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar kalcija jonus saturošiem šķīdumiem, to nedrīkst lietot maisījumā vai intravenozi ievadīt kopā ar jebkādam citām zālēm vienā infūzijas sistēmā.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts maiss: 2 gadi.

Pēc pirmās atvēršanas: no mikrobioloģiskā viedokļa zāles jālieto nekavējoties. Ja tās netiek izlietotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs, un šis laiks parasti nedrīkst būt ilgāks par 24 stundām temperatūrā 2°C – 8°C. Ja šķīdums uzglabāts ledusskapī, pirms ievadīšanas tam jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.
Uzglabāšanas nosacījumus pēc pirmās atvēršanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

100 ml polipropilēna maisi ar polipropilēna atveri ar vītņi un vāciņu poliestera/polipropilēna iepakojumā.

Iepakojuma lielums

Zoledronic Acid Hospira tiek piegādātas iepakojumos, kas satur 1 maisu.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Infūzijas sagatavošanas laikā jāievēro aseptikas noteikumi. Tikai vienreizējai lietošanai.

Drīkst lietot tikai dzidru šķīdumu, kurā nav redzamas daļiņas un kuram nav mainījusies krāsa.

Neizlietoto Zoledronic Acid Hospira šķīdumu infūzijām veselības aprūpes speciālists nedrīkst izliet vietējā kanalizācijas sistēmā.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Beļģija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/12/800/003

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2012. gada 19. novembris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2017. gada 24. augusts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zoledronic Acid Hospira 5 mg/100 ml šķīdums infūzijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens 100 ml maiss satur 5 mg zoledronskābes (*acidum zoledronicum*) (monohidrāta veidā).

Viens ml koncentrāta satur 0,05 mg bezūdens zoledronskābes (monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums infūzijām.

Dzidrs un bezkrāsains šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Pedžeta slimības ārstēšanai pieaugušajiem.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Pirms Zoledronic Acid Hospira ievadīšanas pacientam jānodrošina pietiekama hidratācija. Īpaši svarīgi tas ir gados vecākiem cilvēkiem (> 65 gadiem) un pacientiem, kuri saņem diurētiskos līdzekļus.

Saistībā ar Zoledronic Acid Hospira ievadīšanu ir ieteicama adekvāta kalcija un D vitamīna uzņemšana.

Pedžeta slimības ārstēšanai zoledronskābi 5 mg/100 ml drīkst parakstīt tikai ārsti, kam ir pieredze Pedžeta slimības ārstēšanā. Ieteicamā deva ir vienreizēja intravenoza 5 mg zoledronskābes infūzija. Pacientiem ar Pedžeta slimību noteikti ieteicams papildus lietot pietiekami daudz kalcija, kas atbilst vismaz 500 mg kalcija divreiz dienā, vismaz 10 dienas pēc Zoledronic Acid Hospira ievadīšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pedžeta slimības atkārtota ārstēšana: pēc vienreizējas zoledronskābes 5 mg/100 ml lietošanas Pedžeta slimības ārstēšanai pacientiem ar atbildes reakciju novēro paildzinātu remisijas periodu. Atkārtota ārstēšana pacientiem ar recidīvu ietver atkārtotu zoledronskābes 5 mg infūziju pēc 1 gada vai ilgāk pēc sākotnējās ārstēšanas. Specifiski dati par atkārtotu Pedžeta slimības ārstēšanu nav pieejami (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Zoledronskābe ir kontrindicēta pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir < 35 ml/min (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir ≥ 35 ml/min, deva nav jāpielāgo.

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki (>65 gadi)

Deva nav jāpielāgo, jo biopieejamība, sadalījums un eliminācija gados vecākiem un gados jaunākiem pacientiem ir vienāda.

Pediatriskā populācija

Zoledronic Acid Hospira nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem. Nav pieejami dati par zāļu lietošanu bērniem vecumā līdz 5 gadiem. Pašlaik pieejamie dati par zāļu lietošanu bērniem vecumā no 5 līdz 17 gadiem ir aprakstīti 5.1. apakšpunktā.

Lietošanas veids

Intravenozai lietošanai.

Zoledronic Acid Hospira (5 mg 100 ml lietošanai gatavs šķīdums) ievada ar infūzijas sistēmu lēnām un ar nemainīgu infūzijas ātrumu. Infūzijas laiks nedrīkst būt mazāks par 15 minūtēm. Informāciju par Zoledronic Acid Hospira infūziju skatīt 6.6. apakšpunktā.

Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar Zoledronic Acid Hospira, jāizsniedz lietošanas instrukcija un pacienta atgādinājuma kartīte.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, citām bisfosfonātu grupas zālēm vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Pacienti ar hipokalciēmiju (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Smagi nieru darbības traucējumi ar kreatinīna klīrensu < 35 ml/min (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Grūtniecība un bērna barošana ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Nieru darbība

Zoledronic Acid Hospira 5 mg/100 ml lietošana pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 35 ml/min) ir kontrindicēta paaugstinātā nieru mazspējas riska dēļ šai populācijai.

Pēc zoledronskābes ievadīšanas novēroti nieru darbības traucējumi (skatīt 4.8. apakšpunktu), it īpaši pacientiem ar iepriekšējiem nieru darbības traucējumiem vai citiem riska faktoriem, tai skaitā vecuma palielināšanos, vienlaicīgu nefrotoksisku zāļu lietošanu, vienlaicīgu ārstēšanu ar diurētiskiem līdzekļiem (skatīt 4.5. apakšpunktu) vai dehidratāciju, kas radusies pēc zoledronskābes ievadīšanas. Pēc vienreizējas lietošanas pacientiem novēroti nieru darbības traucējumi. Pacientiem ar iepriekšējiem nieru darbības traucējumiem vai citiem iepriekšminētiem riska faktoriem retos gadījumos attīstījās nieru mazspēja, kad bija nepieciešama dialīze, vai nieru mazspēja ar letālu iznākumu.

Lai mazinātu ar nierēm saistīto blakusparādību risku, nepieciešams veikt sekojošus piesardzības pasākumus:

- pirms katras Zoledronic Acid Hospira 5 mg/100 ml devas ievadīšanas jānosaka kreatinīna klīrenss, ņemot vērā ķermeņa masu un izmantojot Cockcroft-Gault formulu;
- pacientiem ar iepriekšējiem nieru darbības traucējumiem biežāk var būt pārejoši paaugstināts kreatinīna līmenis serumā;
- riska grupas pacientiem jāapsver kreatinīna līmeņa kontroli serumā;
- lietojot zoledronskābi kopā ar citām zālēm, kas var ietekmēt nieru funkciju, jāievēro piesardzība (skatīt 4.5. apakšpunktu);
- pacientiem, it īpaši gados vecākiem pacientiem un tiem, kuri saņem diurētiskos līdzekļus, pirms zoledronskābes ievadīšanas jānodrošina pietiekama hidratācija;
- viena zoledronskābes deva nedrīkst pārsniegt 5 mg un infūzijas ilgumam jābūt vismaz 15 minūtes (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Hipokalcēmija

Iepriekš pastāvoša hipokalcēmija jāārstē ar adekvātu kalcija un D vitamīna lietošanu pirms zoledronskābes terapijas sākšanas (skatīt 4.3. apakšpunktu). Efektīvi jāārstē arī citi minerālvielu metabolisma traucējumi (piemēram, mazināta epitēliju ķermenīšu rezerve, kalcija uzsūkšanās traucējumi zarnās). Ārstiem jāapsver šo pacientu klīniska kontrole.

Pedžeta kaulu slimībai ir raksturīgs paaugstināts kaulu metabolisms. Zoledronskābes ietekme uz kaulu metabolismu sākas ātri, tādēļ iespējama īslaicīga, dažreiz simptomātiska hipokalcēmija, un parasti tā visizteiktākā ir pirmajās 10 dienās pēc zoledronskābes infūzijas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Saistībā ar zoledronskābes ievadīšanu ir ieteicama adekvāta kalcija un D vitamīna uzņemšana. Turklāt pacientiem ar Pedžeta slimību stingri ieteicams papildus lietot pietiekami daudz kalcija, kas atbilst vismaz 500 mg elementāra kalcija divreiz dienā, vismaz 10 dienas pēc zoledronskābes ievadīšanas (skatīt 4.2 apakšpunktu). Pacientiem jābūt informētiem par hipokalcēmijas simptomiem, un riska periodā viņiem jāsaņem atbilstoša klīniska uzraudzība. Pirms zoledronskābes infūzijas veikšanas pacientiem ar Pedžeta slimību ieteicams pārbaudīt kalcija līmeni serumā

Pacientiem, kas lieto bisfosfonātus, arī zoledronskābi, reizēm novērotas stipras un dažkārt darba nespēju izraisošas sāpes kaulos, locītavās un/vai muskuļos (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Žokļa kaulu osteonekroze (ŽON)

Pēcreģistrācijas periodā retāk ziņots par žokļa osteonekrozi (ŽON) pacientiem, kuri saņēmuši zoledronskābi osteoporozes ārstēšanai (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem mutē ir neizārstēti vaļēji mīksto audu bojājumi, ārstēšanas uzsākšana vai jauna ārstēšanas kursa uzsākšana ir jāatliek. Pacientiem ar vienlaikus esošiem riska faktoriem pirms ārstēšanas ar bisfosfonātiem uzsākšanas ir rekomendēta zobu izmeklēšana ar piemērotu profilaktisku zobu sanācību un individuāla ieguvuma-riska izvērtēšana.

Sekojoši riska faktori jāņem vērā, izvērtējot individuālo ŽON rašanās risku:

- Kaulu resorbciju inhibējošo zāļu iedarbība (stiprākas iedarbības vielām ir lielāks risks), lietošanas veids (parenterālam lietošanas veidam ir lielāks risks) un kaulu resorbcijas ārstēšanas kumulatīvā deva.
- Vēzis, vienlaikus esoši stāvokļi (piemēram, anēmija, koagulopātijas, infekcija), smēķēšana.
- Vienlaikus ārstēšana: kortikosteroīdi, ķīmijterapija, angiogēnēzes inhibitori, staru terapija galvai un kaklam.
- Nepietiekama mutes dobuma higiēna, nepietiekami pieguļošas zobu protēzes, zobu slimības anamnēzē, invazīvas zobu procedūras (piemēram, zobu ekstrakcija)

Terapijas ar zoledronskābi laikā visiem pacientiem jāiesaka uzturēt labu mutes dobuma higiēnu, veikt regulāras zobu pārbaudes un nekavējoties ziņot par jebkādiem simptomiem mutes dobumā, kā piemēram, zobu kustīgumu, sāpēm vai pietūkumu, vai nedzīstošām čūlām vai izdalījumiem. Terapijas laikā invazīvas zobu procedūras jāveic tikai pēc rūpīgas izvērtēšanas un no tām jāizvairās, ja terapija ar zoledronskābi ir laika ziņā tuvu.

Rīcības plāns pacientiem, kuriem attīstās ŽON, jā sastāda ārstējošā terapeita un zobārsta vai zobu ķirurga ar pieredzi ŽON ārstēšanā ciešā sadarbībā. Jāapsver pagaidu ārstēšanas ar zoledronskābi pārtraukšana, līdz stāvoklis uzlabojas un veicinošie riska faktori ir pēc iespējas mazināti.

Ārējā dzirdes kanāla osteonekroze

Lietojot bisfosfonātus, galvenokārt saistībā ar ilgtermiņa terapiju, ziņots par ārējā dzirdes kanāla osteonekrozi. Iespējamie ārējā dzirdes kanāla osteonekrozes riska faktori ir steroīdu lietošana un ķīmijterapija, un/vai vietējie riska faktori, piemēram, infekcija vai trauma. Pacientiem, kuri lieto bisfosfonātus, jāapsver ārējā dzirdes kanāla osteonekrozes iespējamība, ja novērojami ar ausi saistīti simptomi, tostarp hroniskas auss infekcijas.

Netipiski augšstilba kaula lūzumi

Saņemti ziņojumi par netipiskiem subtrohanteriem un diafizāriem augšstilba kaula lūzumiem bisfosfonātu terapijas laikā, galvenokārt pacientiem, kuri saņēmuši ilgstošu osteoporozes ārstēšanu. Šādi taisni vai īsi slīpi lūzumi var rasties jebkurā vietā visa augšstilba kaula garumā, sākties tieši zem mazā trohantera līdz pat suprakondilārajam izliekumam. Šie lūzumi visbiežāk rodas pēc nelielas traumas vai ar traumām nesaistītos gadījumos, un dažiem pacientiem vairākas nedēļas vai mēnešus pirms pilnīga augšstilba kaula lūzuma novēroja sāpes augšstilbā vai cirkšnī, bieži saistītas ar saskatāmām stresa lūzumu pazīmēm. Lūzumi bieži ir bilaterāli; tādēļ ar pacientiem, kuri tiek ārstēti ar bisfosfonātiem un kuriem ir apstiprināts augšstilba kaula korpusa lūzums, jāveic arī kontralaterālā augšstilba kaula izmeklēšana. Pēc šādiem lūzumiem ziņots par apgrūtinātu kaulu saaugšanu. Pamatojoties uz individuālu ieguvumu un riska novērtējumu, un, kamēr tiek novērtēts pacienta stāvoklis, pacientiem ar aizdomām par augšstilba kaula netipiskiem lūzumiem jāapsver bisfosfonātu terapijas pārtraukšana.

Ārstēšanas laikā ar bisfosfonātiem pacientiem jāiesaka nekavējoties ziņot par sāpēm augšstilbā, gūžas vai cirkšņa apvidū, un pacientiem, kuriem attīstās šādi simptomi, jāveic iespējamā augšstilba kaula lūzuma izmeklēšana.

Akūtās fāzes reakcijas

Novērotas akūtas fāzes reakcijas (AFR) vai simptomi pēc devas lietošanas, piemēram, drudzis, mialģija, gripai līdzīgi simptomi, artralģija un galvassāpes, no kuriem vairums izpaužas trīs dienu laikā pēc Zoledronic Acid Hospira lietošanas.

AFR dažreiz var būt nopietnas vai ilgstošas. Simptomu rašanos pēc devas lietošanas var mazināt, lietojot paracetamolu vai ibuprofēnu tūlīt pēc Zoledronic Acid Hospira lietošanas. Ārstēšanu ieteicams arī atlikt, ja pacients ir klīniski nestabils akūta medicīniska stāvokļa dēļ un AFR varētu būt problemātiskas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Vispārēji brīdinājumi

Onkoloģijas indikācijām ir pieejamas citas zāles, kas satur zoledronskābi kā aktīvo vielu. Pacienti, kuri tiek ārstēti ar Zoledronic Acid Hospira 5 mg/100 ml nedrīkst lietot šādas zāles vai jebkuras citas bisfosfonātus saturošas zāles vienlaicīgi, jo šo līdzekļu kopējā ietekme nav zināma.

Palīgvielas

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā. Pacientus ar zemu nātrija daudzumu diētā var informēt, ka šīs zāles būtībā ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nav veikti mijiedarbības pētījumi ar citām zālēm. Zoledronskābe netiek sistēmiski metabolizēta un neietekmē cilvēka citohroma P450 enzīmus *in vitro* (skatīt 5.2. apakšpunktu). Zoledronskābe izteikti nesaistās ar plazmas olbaltumiem (saistīti ir aptuveni 43-55%), tāpēc mijiedarbība ar olbaltumvielām izteikti saistītu zāļu aizstāšanas dēļ nav paredzama.

Zoledronskābe eliminējas renālās ekskrecijas ceļā. Jāievēro piesardzība, kad zoledronskābe tiek ievadīta kopā ar zālēm, kas var nozīmīgi ietekmēt nieru darbību (piemēram, aminoglikozīdiem vai diurētiskiem līdzekļiem, kas var izraisīt dehidratāciju) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, var palielināties citu zāļu, kas primāri tiek izvadītas caur nierēm, sistēmiskā iedarbība.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Zoledronskābi nav ieteicams lietot sievietēm reproduktīvā vecumā.

Grūtniecība

Zoledronic Acid Hospira 5 mg/100 ml ir kontrindicētas grūtniecības laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu). Nav pietiekamu datu par zoledronskābes lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar zoledronskābi, izmantojot dzīvniekus, pierāda reproduktīvo toksicitāti, tostarp anomāliju rašanos (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkiem nav zināms.

Barošana ar krūti

Zoledronic Acid Hospira 5 mg/100 ml ir kontrindicēts barošanas ar krūti periodā (skatīt 4.3. apakšpunktu). Vai zoledronskābe izdalās ar mātes pienu, nav zināms.

Fertilitāte

Pētījumos ar žurkām tika izvērtētas zoledronskābes izraisītās, ar vecāku un F1 paaudzes fertilitāti saistītās nevēlamās blakusparādības. Dzīvniekiem novēroja pastiprinātu farmakoloģisko iedarbību, kas saistīta ar savienojuma inhibējošo iedarbību uz kalcija metabolismu skeleta kaulaudos, kā rezultātā attīstījās pirmsdzemdību hipokalcēmija, kas ir bisfosfonātu klasei raksturīga blakusparādība, distocija, un pētījums tika priekšlaicīgi pārtraukts. Tādēļ šie rezultāti neļauj izdarīt secinājumus par zoledronskābes ietekmi uz cilvēku fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Tādas nevēlamas blakusparādības, kā, piemēram, reibonis, var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Kopumā procentuālais pacientu skaits, kuriem pēc pirmās, otrās un trešās infūzijas novēroja nevēlamās blakusparādības, bija attiecīgi 44,7%, 16,7% un 10,2%. Pēc pirmās infūzijas novēroto

individuālo nevēlamo blakusparādību biežums bija sekojošs: drudzis (17,1%), mialģija (7,8%), gripai līdzīgi simptomi (6,7%), artralģija (4,8%) un galvassāpes (5,1%), skatīt “akūtās fāzes reakcijas” zemāk.

Blakusparādību saraksts tabulā

1. tabulā nevēlamās blakusparādības apkopotas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu un biežuma klasifikācijai. Uzskaitītām blakusparādībām rašanās biežums definēts sekojoši: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula

<i>Infekcijas un infestācijas</i>	<i>Retāk</i>	Gripa, nazofaringīts
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>	<i>Retāk</i>	Anēmija
<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>	<i>Nav zināmi**</i>	Paaugstinātas jutības reakcijas, tai skaitā retos gadījumos bronhospazma, nātrene un angioneirotiskā tūska un ļoti retos gadījumos anafilaktiska reakcija/šoks
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>	<i>Bieži</i>	Hipokalcēmija *
	<i>Retāk</i>	Samazināta ēstgriba
	<i>Reti</i>	Hipofosfatēmija
<i>Psihiskie traucējumi</i>	<i>Retāk</i>	Bezmiegs
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	<i>Bieži</i>	Galvassāpes, reibonis
	<i>Retāk</i>	Letarģija, parestēzija, miegainība, trīce, ģībonis, garšas sajūtas traucējumi
<i>Acu bojājumi</i>	<i>Bieži</i>	Acu apsārtums
	<i>Retāk</i>	Konjunktivīts, sāpes acīs
	<i>Reti</i>	Uveīts, episklerīts, irīts
	<i>Nav zināmi**</i>	Sklerīts un paroftalmija
<i>Ausu un labirinta bojājumi</i>	<i>Retāk</i>	Vertigo
<i>Sirds funkcijas traucējumi</i>	<i>Bieži</i>	Priekškambaru fibrilācija
	<i>Retāk</i>	Sirdsklauves
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i>	<i>Retāk</i>	Hipertensija, pietvīkums
	<i>Nav zināmi**</i>	Hipotensija (dažiem pacientiem bija predisponējoši riska faktori)
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i>	<i>Retāk</i>	Klepus, dispnoja
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>	<i>Bieži</i>	Slikta dūša, vemšana, caureja
	<i>Retāk</i>	Dispepsija, sāpes vēdera augšējā daļā, sāpes vēderā, gastroezofageālā atvīlņa slimība, aizcietējums, sausums mutē, ezofagīts, zobu sāpes, gastrīts [#]
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>	<i>Retāk</i>	Izsitumi, hiperhidroze, nieze, eritēma
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>	<i>Bieži</i>	Mialģija, artralģija, sāpes kaulos, sāpes mugurā, sāpes ekstremitātēs
	<i>Retāk</i>	Sāpes kaklā, skeleta muskuļu stīvums, locītavu pietūkums, muskuļu spazmas, sāpes skeleta krūšu muskuļos, sāpes skeleta muskuļos, locītavu stīvums, artrīts, muskuļu vājums

	<i>Reti</i>	Netipiski subtrohanteriski un diafizāri augšstilba kaula lūzumi† (bisfosfonātu klasei raksturīgas blakusparādības)
	<i>Ļoti reti</i>	Ārējā dzirdes kanāla (bisfosfonātu klases nevēlamā blakusparādība) osteonekroze
	<i>Nav zināmi**</i>	Žokļa kaulu osteonekroze (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktus „Grupai raksturīgā iedarbība”)
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	<i>Retāk</i>	Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs, pollakiūrija, proteinūrija
	<i>Nav zināmi**</i>	Nieru darbības traucējumi. Pacienti ar iepriekšējiem nieru darbības traucējumiem vai citiem riska faktoriem, piemēram, vecuma palielināšanās, nefrotoksisku zāļu lietošana, ārstēšana ar diurētiskiem līdzekļiem, vai dehidratāciju pēcinfūzijas periodā, retos gadījumos attīstījās nieru mazspēja ar nepieciešamību veikt dialīzi, vai nieru mazspēja ar letālu iznākumu. (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktus „Grupai raksturīgā iedarbība”)
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	<i>Ļoti bieži</i>	Drudzis
	<i>Bieži</i>	Gripai līdzīga slimība, drebuļi, nogurums, astēnija, sāpes, nespēks, reakcijas infūzijas vietā
	<i>Retāk</i>	Perifēra tūska, slāpes, akūtās fāzes reakcijas, sāpes krūtīs, kas nav saistītas ar sirds slimībām
	<i>Nav zināmi**</i>	Sekundāra dehidratācija akūtas fāzes reakciju gadījumā (simptomi pēc devas ievadīšanas, piemēram, drudzis, vemšana un caureja)
Izmeklējumi	<i>Bieži</i>	Paaugstināts C-reaktīvā proteīna līmenis asinīs
	<i>Retāk</i>	Pazemināts kalcija līmenis asinīs
# Novērotas pacientiem, kuri vienlaikus lietoja glikokortikosteroīdus. * Bieži sastopams tikai Pageta slimības gadījumā. ** Pamatojoties uz pēcreģistrācijas periodā saņemtajiem ziņojumiem. Blakusparādību biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem. † Konstatēts pēcreģistrācijas pieredzes laikā.		

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Priekškambaru fibrilācija

HORIZON – *Pivotal Fracture Trial* [PFT] (skatīt 5.1 apakšpunktu) kopējais priekškambaru fibrilācijas rašanās biežums bija 2,5% (96 no 3 862) pacientu, kuri saņēma zoledronskābi, un attiecīgi 1,9% (75 no 3 852) pacientu, kuri saņēma placebo. Priekškambaru fibrilācijas kā nopietnas blakusparādības biežums bija lielāks pacientu grupā, kuri saņēma zoledronskābi (1,3%) (51 no 3 862), salīdzinot ar biežumu pacientu grupā, kuri saņēma placebo (0,6%) (22 no 3 852). Mehānisms, kas izraisa priekškambaru fibrilācijas biežuma pieaugumu, nav zināms. Osteoporozes pētījumos (PFT, HORIZON – *Recurrent Fracture Trial* [RFT]) apvienotie dati par priekškambaru fibrilāciju bija līdzīgi zoledronskābes (2,6%) un placebo (2,1%) grupā. Priekškambaru fibrilācijas nopietnas blakusparādības apkopotā sastopamība bija 1,3%, lietojot zoledronskābi, un 0,8%, lietojot placebo.

Grupai raksturīgā iedarbība

Nieru darbības traucējumi

Zoledronskābe izraisīja nieru darbības traucējumus, kas izpaudās kā nieru darbības pavājināšanās (t.i., paaugstināts kreatinīna līmenis serumā) un retos gadījumos kā akūta nieru mazspēja. Nieru darbības traucējumi novēroti pēc zoledronskābes lietošanas, īpaši pacientiem ar iepriekš pastāvošiem nieru darbības traucējumiem vai papildu riska faktoriem (piemēram, vecuma palielināšanās, onkoloģiskie slimnieki, kuriem veikta ķīmijterapija, vienlaicīga nefrotoksisku zāļu lietošana, vienlaicīga diurētisko

līdzekļu lietošana, smaga dehidratācija), no kuriem lielākā daļa saņēma 4 mg devu ik pēc 3–4 nedēļām, taču to novēroja arī pacientiem pēc vienreizējas lietošanas.

Osteoporozes klīniskajos pētījumos kreatinīna klīrensa pārmaiņas (ko mērīja katru gadu pirms devas lietošanas) un nieru mazspējas un nieru darbības traucējumu sastopamība trīs gadu laikā zoledronskābes un placebo grupās bija līdzīga. Tika novērota pārejoša kreatinīna līmeņa paaugstināšanās serumā, ko novēroja 10 dienu laikā 1,8% ar zoledronskābi ārstētu pacientu, salīdzinot ar 0,8% ar placebo ārstētu pacientu.

Hipokalcēmija

Osteoporozes klīniskajos pētījumos aptuveni 0,2% pacientu pēc zoledronskābes lietošanas radās nozīmīga kalcija koncentrācijas mazināšanās serumā (mazāk par 1,87 mmol/l). Simptomātiski hipokalcēmijas gadījumi netika novēroti.

Pedžeta slimības pētījumos simptomātisku hipokalcēmiju novēroja aptuveni 1% pacientu, no kuriem visi atveseļojās.

Pamatojoties uz laboratoriskajiem izmeklējumiem lielā klīniskajā pētījumā pārejoša, asimptomātiska kalcija līmeņa pazemināšanās asinīs (mazāk par 2,10 mmol/l) attīstījās 2,3% pacientu, kuri tika ārstēti ar zoledronskābi, salīdzinot ar 21% pacientu, kuri tika ārstēti ar zoledronskābi Pedžeta slimības pētījumos. Ar katru nākošo veikto infūziju hipokalcēmijas attīstības biežums bija ievērojami mazāks.

Pēcmenopauzes osteoporozes, klīnisku lūzumu profilakses pēc gūžas kaula lūzuma un Pedžeta slimības pētījumos visi pacienti saņēma pietiekamu D vitamīna un kalcija papildterapiju (skatīt arī 4.2. apakšpunktu). Klīniskajā pētījumā par klīnisku lūzumu profilaksi pēc nesena gūžas kaula lūzuma, D vitamīna līmenis netika regulāri pārbaudīts, tomēr lielākā daļa pacientu pirms zoledronskābes ievadīšanas saņēma piesātinošu D vitamīna devu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Vietējas reakcijas

Lielā klīniskajā pētījumā pēc zoledronskābes lietošanas tika ziņots par vietējām reakcijām infūzijas vietā (0,7%), piemēram, apsārtumu, pietūkumu un/vai sāpēm.

Žokļu osteonekroze

Saņemti ziņojumi par žokļu osteonekrozes gadījumiem galvenokārt vēža slimniekiem, kuri ārstēti ar zālēm, kas inhibē kaulu resorbciju, ieskaitot zoledronskābi (skatīt 4.4. apakšpunktu). Lielā klīniskajā pētījumā ar 7 736 pacientiem par žokļa osteonekrozi tika ziņots vienam pacientam, kas lietoja zoledronskābi, un vienam pacientam, kas tika ārstēts ar placebo. Pēcregistrācijas periodā bija ziņots par ŽON gadījumiem.

Akūtās fāzes reakcijas

Kopējais pacientu skaits procentos, kuri pēc zoledronskābes ievadīšanas ziņoja par akūtas fāzes reakcijām vai simptomiem pēc devas lietošanas (ieskaitot nopietnus gadījumus), ir šādi (biežums iegūts no pētījuma osteoporozes ārstēšanai pēc menopauzes): drudzis (18,1%), mialģija (9,4%), gripai līdzīgi simptomi (7,8%), artralģija (6,8%) un galvassāpes (6,5%), no kuriem vairums izpaudās pirmo 3 dienu laikā pēc zoledronskābes lietošanas. Lielākā daļai šo simptomu bija viegli vai vidēji smagi un tie izzuda 3 dienu laikā pēc rašanās. Šo simptomu biežums samazinājās, lietojot nākamās zoledronskābes ikgadējās devas. Pacientu procentuālais daudzums, kuriem novērotas blakusparādības, bija mazāks mazākā pētījumā (attiecīgi 19,5%, 10,4%, 10,7% pēc pirmās, otrās un trešās infūzijas), kur tika izmantota profilakse pret blakusparādībām (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīniskā pieredze par akūtu pārdozēšanu ar zoledronskābi ir ierobežota. Pacienti, kuri saņēmuši par ieteiktajām lielākās devas, rūpīgi jāuzrauga. Ja notikusi pārdozēšana, kas izraisījusi klīniski nozīmīgu hipokalcēmiju, to var novērst ar papildu perorālu kalcija lietošanu un/vai kalcija glikonāta intravenozu infūziju.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: līdzekļi kaulu slimību ārstēšanai, bisfosfonāti, ATĶ kods: M05BA08.

Darbības mehānisms

Zoledronskābe pieder pie slāpekli saturošo bisfosfonātu grupas un darbojas galvenokārt uz kaulaudiem. Tā ir osteoklastu mediētās kaulu rezorbcijas inhibitors.

Farmakodinamiskā ietekme

Bisfosfonātu selektīvā iedarbība uz kaulu pamatojas uz to augsto afinitāti pret mineralizētu kaulu.

Zoledronskābes galvenais molekulārais mērķis osteoklastā ir enzīms farnezilpirofosfāta sintetāze. Ilgo zoledronskābes darbības laiku nosaka tā lielā saistīšanās afinitāte pie farnezilpirofosfāta (FPP) sintetāzes aktīvās vietas un tās spēcīgā saistīšanās afinitāte pie kaula minerālvielas.

Zoledronskābes terapija strauji samazināja kaulu vielmaiņas ātrumu no paaugstināta līmeņa pēc-menopauzē ar zemāko rezorbcijas marķieru līmeni pēc 7 dienām un zemāko veidošanās marķieru līmeni pēc 12 nedēļām. Pēc tam kaulu marķieri stabilizējās pēc-menopauzes diapazonā. Lietojot atkārtoti ik pēc gada, progresējošu kaulu vielmaiņas marķieru pazemināšanos nenovēroja.

Klīniskā efektivitāte Pedžeta kaulu slimības ārstēšanā

Zoledronskābe tika pētīta vīriešu un sieviešu dzimuma pacientiem, vecākiem par 30 gadiem, kuriem bija radiogrāfiski apstiprināta galvenokārt viegla vai vidēji smaga Pedžeta kaulu slimība (vidējais sārmainās fosfatāzes līmenis seruma 2,6–3,0 reizes pārsniedza vecumam raksturīgās normas augšējo robežu pētījuma sākumā).

Vienas 5 mg zoledronskābes infūzijas efektivitāte salīdzinājumā ar katru dienu 2 mēnešus lietotām 30 mg risedronāta devām tika pierādīta divos 6 mēnešu ilgos salīdzinošos pētījumos. Pēc 6 mēnešiem zoledronskābei konstatēja 96% (169/176) un 89% (156/176) atbildes reakciju un sārmainās fosfatāzes līmeņa serumā (SF) normalizācijas pakāpi, salīdzinot ar 74% (121/171) un 58% (99/171) risedronātam (visos gadījumos $p < 0,001$).

Apkopojot rezultātus, 6 mēnešu laikā zoledronskābei un risedronātam tika novērota līdzīga sāpju smaguma pakāpes un to radīto traucējumu samazināšanās, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli.

Pacienti, kuri tika novērtēti kā tādi, kuriem bija atbildes reakcija pamatpētījuma 6 mēnešu beigās, tika uzskatīti par piemērotiem iekļaušanai pētījuma pagarinājuma novērošanas periodā. No 153 ar zoledronskābi ārstētiem pacientiem un 115 ar risedronātu ārstētiem pacientiem, kuri tika iekļauti novērošanas pētījuma pagarinājumā, pēc vidēji 3,8 gadus ilga novērošanas perioda kopš devas

lietošanas, pacientu daļa, kas pabeidza pagarināto novērošanas periodu nepieciešamības pēc atkārtotas ārstēšanas dēļ (klīniskais vērtējums), bija lielāka risedronāta grupā (48 pacienti vai 41,7%) salīdzinot ar zoledronskābes grupu (11 pacienti vai 7,2%). Vidējais pagarinātā novērošanas perioda pabeigšanas laiks nepieciešamības pēc atkārtotas Pedžeta slimības ārstēšanas dēļ, skaitot no sākotnējās devas ievadīšanas laika, bija ilgāks zoledronskābes grupā (7,7 gadi), salīdzinot ar risedronāta grupu (5,1 gadi).

Seši pacienti, kuriem bija atbildes reakcija 6 mēnešus pēc ārstēšanas ar zoledronskābi un kuriem vēlāk, pagarinātā novērošanas perioda laikā, slimība paasinājās, saņēma atkārtotu ārstēšanu ar zoledronskābi vidēji pēc 6,5 gadiem no sākotnējās ārstēšanas laika. Pieciem no 6 pacientiem SF bija normas robežās 6. mēnesī ((Late Observation Carried Forward, LOCF).

Kaulu histoloģija tika vērtēta 7 pacientiem ar Pedžeta slimību 6 mēnešus pēc ārstēšanas ar 5 mg zoledronskābes. Kaulu biopsijas rezultāti liecina par normālas kvalitātes kauliem bez kādām traucētas kaulu remodelēšanas pazīmēm un mineralizācijas defektu pazīmēm. Šie rezultāti atbilst kaulu vielmaiņas normalizēšanās bioķīmisko marķieru pazīmēm.

Pediātriskā populācija

Nejaušinātu, dubultmaskētu, placebo kontrolētu pētījumu veica ar glikokortikoīdiem ārstētiem pediātriskiem pacientiem (vecumā no 5 līdz 17 gadiem), kuriem bija samazināts kaulu minerālais blīvums (mugurkaula KMB Z-rādītājs – 0,5 vai mazāk) un nelielas iedarbības/kaulu trausluma izraisīts lūzums. Pacientu populācija, kas tika nejaušināti iedalīta šajā pētījumā (ITT populācija), iekļāva pacientus ar dažādiem reimatisko stāvokļu apakštipiem, iekaisīgu zarnu slimību vai Dišēna muskuļu distrofiju. Pētījumā bija plānots iekļaut 92 pacientus, tomēr tikai 34 pacientus nejaušināti iekļāva, lai vienu gadu saņemtu vai nu divas reizes gadā 0,05 mg/kg (maksimāli 5 mg) zoledronskābes intravenozas infūzijas veidā, vai placebo. Visiem pacientiem iepriekš bija jāsaņem D vitamīna un kalcija terapija.

Zoledronskābes infūzija 12. mēnesī, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem, izraisīja mugurkaula KMB Z-rādītāja mazāko kvadrātu (*least square* – LS) vidējo atšķirību 0,41, salīdzinot ar placebo (95% TI: 0,02; 0,81; attiecīgi 18 un 16 pacienti). Pēc 6 mēnešu ārstēšanas nebija novērojama ietekme uz mugurkaula KMB Z-rādītāju. 12. mēnesī zoledronskābes grupā, salīdzinot ar placebo grupu, novēroja statistiski nozīmīgu ($p < 0,05$) kaulu vielmaiņas normalizēšanās trīs bioķīmisko marķieru (P1NP, BSAP, NTX) samazinājumu. Starp pacientiem, kurus ārstēja ar zoledronskābi, salīdzinot ar placebo grupu, 6 vai 12 mēnesī statistiski nozīmīgas atšķirības kopējā kaulu minerālu sastāvā nenovēroja. Nav skaidru pierādījumu par KMB izmaiņām un lūzumu profilaksi bērniem ar augošu skeletu.

Zoledronskābes grupā nenovēroja jaunus skriemeļu lūzumus, salīdzinot ar diviem jauniem lūzumiem placebo grupā.

Visbiežāk ziņotās blakusparādības pēc zoledronskābes infūzijas bija artrālģija (28%), paaugstināta ķermeņa temperatūra (22%), vemšana (2%), galvassāpes (22%), slikta dūša (17%), muskuļu sāpes (17%), sāpes (17%), caureja (11%) un hipokalcēmija (11%).

Zoledronskābes grupā vairāk kā placebo grupā pacienti vairāk ziņoja par nopietnām blakusparādībām (5 [27,8%] pacienti, salīdzinot ar 1 [6,3%] pacientu).

Iepriekš minētā pamat pētījuma 12 mēnešu atklātā pagarinājumā jaunu klīnisko lūzumu nenovēroja. Tomēr 2 pacientiem, pa vienam katrā no pētījuma pamatgrupām (zoledronskābes grupa: 1/9; 11,1% un placebo grupa: 1/14; 7,1%), bija jauni morfometriski skriemeļu lūzumi. Nebija jaunu drošuma atzinumu.

Ilgtermiņa drošuma datus šai populācijai no šī pētījuma nevar noteikt.

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus atsauces zālēm, kas satur zoledronskābi, visās pediatrikās populācijas apakšgrupās pacientiem ar Pedžeta kaulu slimību (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pēc vienreizējas vai daudzkārtējas 5 vai 15 minūšu ilgas 2, 4, 8 un 16 mg lielas zoledronskābes devas infūzijas 64 pacientiem tika iegūti sekojoši farmakokinētikas dati. Ir konstatēts, ka tie nav atkarīgi no devas lieluma.

Izkliede

Pēc zoledronskābes infūzijas sākuma zoledronskābes koncentrācija plazmā ātri pieaug un augstāko lielumu sasniedz infūzijas laika beigās, pēc tam zāļu koncentrācija strauji samazinās līdz lielumam, kas pēc 4 stundām ir mazāks par 10% augstākās koncentrācijas un pēc 24 stundām – mazāks par 1% augstākās koncentrācijas, tam seko ilgstošs zoledronskābes ļoti zemas koncentrācijas (tā nepārsniedz 0,1% augstākās koncentrācijas) periods.

Eliminācija

Intravenozi ievadītas zoledronskābes eliminācijas procesam ir 3 fāzes: ātra divfāzu izzušana no sistēmiskās aprites, pie kam pusperiodi $t_{1/2\alpha}$ un $t_{1/2\beta}$ ir attiecīgi 0,24 un 1,87 stundas, pēc kā seko ilga eliminācijas fāze, kuras terminālais pusperiods $t_{1/2\gamma}$ ilgst 146 stundas. Zoledronskābes, ko ievada ar 28 dienu intervālu, kumulāciju plazmā pēc atkārtotām devām nenovēro. Iespējams, ka agrīnās izkļiedes fāzes (α un β , ar iepriekšminētām $t_{1/2}$ vērtībām) liecina par strauju uzsūkšanos kaulā un izdalīšanos caur nierēm.

Zoledronskābe vielmaiņas procesos nepiedalās un tā eliminējas neizmainītā veidā caur nierēm. Pirmo 24 stundu laikā no urīna iespējams izdalīt $39 \pm 16\%$ ievadītās devas, kamēr tās atlikums galvenokārt ir saistīts ar kaulaudiem. Šī saistīšanās ar kaulaudiem raksturīga visiem bisfosfonātiem un iespējams saistīta ar pirofosfāta strukturālo līdzību. Tāpat kā lietojot citus bisfosfonātus, zoledronskābes aiztures laiks kaulos ir ļoti ilgs. No kaulaudiem viela ļoti lēni atgriežas atpakaļ sistēmiskā aprītē un izdalās caur nierēm. Kopējais organisma klīrenss ir $5,04 \pm 2,5$ litri stundā. Tas nav atkarīgs no devas un to neietekmē arī pacienta dzimums, vecums, rases piederība vai ķermeņa masa. Konstatētās zoledronskābes plazmas klīrensa atšķirības starp pacientiem un vienā organismā bija attiecīgi 36% un 34%. Paildzinot infūzijas laiku no 5 līdz 15 minūtēm, infūzijas beigās zoledronskābes koncentrācija samazinās par 30%, tomēr laukumu zem koncentrācijas plazmā un laika attiecības līknes (AUC) tas neizmaina.

Farmakokinētiskās/farmakodinamiskās attiecības

Nav veikti mijiedarbības pētījumi ar citām zālēm. Tā kā zoledronskābe cilvēka organismā netiek metabolizēta un vielai atklāta tikai neliela spēja būt kā tiešas darbības un/vai neatgriezeniskam no metabolisma atkarīgam P450 enzīmu inhibitoram vai šo spēju nav vispār, zoledronskābe nevarētu samazināt vielu, kas tiek metabolizēta ar citohroma P450 enzīmu sistēmu palīdzību, metabolisko klīrensu. Zoledronskābe izteikti nesaistās ar plazmas olbaltumiem (saistās aptuveni 43-55%), un šī saistīšanās nav atkarīga no koncentrācijas. Tāpēc mijiedarbība ar olbaltumiem izteikti saistītu zāļu aizstāšanas dēļ nav paredzama.

Īpašas pacientu grupas (skatīt 4.2. apakšpunktu)

Nieru darbības traucējumi

Zoledronskābes nieru klīrenss korelē ar kreatinīna klīrensu, nieru klīrenss ir $75 \pm 33\%$ kreatinīna klīrensa, kas pētītajiem 64 pacientiem vidēji bija 84 ± 29 ml/min (no 22 līdz 143 ml/min robežās). Nelielā novērotā AUC(0-24 h) palielināšanās par aptuveni 30–40% vieglu vai vidēji smagu nieru

darbības traucējumu gadījumā salīdzinājumā ar pacientiem, kuriem nieru darbība ir normāla, kā arī zāļu neuzkrāšanās atkārtotu devu ievadīšanas gadījumā neatkarīgi no nieru darbības liecina par to, ka zoledronskābes devas pielāgošana vieglu ($Cl_{cr} = 50\text{--}80\text{ ml/min}$) un vidēji smagu nieru darbības traucējumu (ar pazeminātu kreatinīna klīrensu līdz 35 ml/min) gadījumā nav nepieciešama. Zoledronskābes lietošana pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss $< 35\text{ ml/min}$) ir kontrindicēta palielināta nieru mazspējas riska dēļ šajā pacientu grupā.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Akūtā toksicitāte

Pelēm lielākā neletālā vienreizējā intravenozā deva bija 10 mg/kg ķermeņa masas, žurkām – $0,6\text{ mg/kg}$. Pētījumos par vienas devas infūziju suņiem $1,0\text{ mg/kg}$ (6 reizes lielāka deva nekā ieteiktā terapeitiskā deva cilvēkam, rēķinot pēc AUC), kas ievadīta 15 minūtēs, bija laba panesamība bez ietekmes uz nierēm.

Subhroniskā un hroniskā toksicitāte

Intravenozas infūzijas pētījumos zoledronskābes renālā panesamība tika vērtēta žurkām, ievadot $0,6\text{ mg/kg}$ 15 minūšu ilgās infūzijas veidā ar 3 dienu intervālu kopumā sešas reizes (kumulatīvajā devā, kas atbilst aptuveni 6 reizes augstākam AUC līmenim, nekā lietojot terapeitisko devu cilvēkam), bet piecas 15 minūšu ilgās infūzijas pa $0,25\text{ mg/kg}$, kas ievadītas ar 2–3 nedēļu intervālu (kumulatīvajā devā, kas aptuveni 7 reizes pārsniedz terapeitisko devu cilvēkam), suņiem bija labi panesamas. Intravenozas bolus injekcijas pētījumos devas, kurām bija laba panesamība, mazinājās līdz ar pētījuma ilgumu: žurkām un suņiem attiecīgi $0,2$ un $0,02\text{ mg/kg}$ dienā bija laba panesamība 4 nedēļas, bet attiecīgi tikai $0,01\text{ mg/kg}$ un $0,005\text{ mg/kg}$, lietojot 52 nedēļas.

Ilgstoša atkārtota ievadīšana kumulatīvajā devā, kas pietiekami pārsniedza maksimālo paredzēto devu cilvēkam, izraisīja toksisku ietekmi uz citiem orgāniem, tostarp kuņģa-zarnu traktu un aknām, kā arī intravenozās ievadīšanas vietā. Šo atklājumu klīniskā nozīme nav zināma. Biežākā atrade atkārtotu devu pētījumos bija biežāka primāra spongioze augošu dzīvnieku garo kaulu metafīzēs, lietojot praktiski visas devas – atrade, kas liecina par savienojuma farmakoloģisko antirezorbīvo darbību.

Reproduktīvā toksicitāte

Teratogenitātes pētījumi tika veikti divām sugām, abām ievadot subkutāni. Teratogēnu iedarbību novēroja žurkām, lietojot $\geq 0,2\text{ mg/kg}$ devas, un tā izpaudās kā ārīgas, viscerālas un skeleta anomālijās. Distociju novēroja, lietojot mazāko devu ($0,01\text{ mg/kg}$ ķermeņa masas), kas tika pārbaudīta žurkām. Truši nenovēroja teratogēnu vai embrio/fetālu iedarbību, lai gan toksisku iedarbību mātītei konstatēja jau $0,1\text{ mg/kg}$ devā, ko izraisīja pazeminātais kalcija līmenis serumā.

Mutagenitāte un kancerogēnais potenciāls

Zoledronskābe nebija mutagēna mutagenitātes pārbaudēs, arī kancerogenitātes pārbaudes nedeja nekādus kancerogēnas iedarbības pierādījumus.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mannīts
Nātrija citrāts
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar kalcija jonus saturošiem šķīdumiem. Zoledronic Acid Hospira nerīkst lietot maisījumā vai intravenozi ievadīt kopā ar jebkādām citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts maiss: 2 gadi.

Pēc atvēršanas: 24 stundas temperatūrā 2°C - 8°C.

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jālieto nekavējoties. Ja tās netiek izlietotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs, un šis laiks parasti nedrīkst būt ilgāks par 24 stundām temperatūrā 2°C – 8°C.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc pirmās atvēršanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

100 ml polipropilēna maisi ar polipropilēna atveri ar vītņi un vāciņu poliestera/polipropilēna iepakojumā.

Iepakojuma lielums

Zoledronic Acid Hospira tiek piegādātas iepakojumos, kas satur vienu maisu.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Tikai vienreizējai lietošanai.

Drīkst lietot tikai dzidru šķīdumu, kurā nav redzamas daļiņas un kuram nav mainījusies krāsa.

Ja šķīdums uzglabāts ledusskapī, pirms ievadīšanas tam jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai. Infūzijas sagatavošanas laikā jāievēro aseptikas noteikumi.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Beļģija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/12/800/004

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2012. gada 19. novembris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2017. gada 24. augusts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI
VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU
UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Beļģija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2 modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.
- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

RAĪ jānodrošina, ka ir ieviesta pacienta atgādinājuma kartīte par žokļa osteonekrozi.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kastīte 1 flakonam kā vienots iepakojums

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zoledronic Acid Hospira 4 mg/5 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
acidum zoledronicum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens flakons satur 4 mg zoledronskābes (monohidrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī mannītu, nātrija citrātu un ūdeni injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
4 mg/5 ml
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Tikai intravenozai lietošanai.
Pirms lietošanas atšķaidīt.
Tikai vienreizējai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz
Pēc atšķaidīšanas stabils 24 stundas 2°C – 8°C temperatūrā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Beļģija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/12/800/001
EU/1/12/800/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA MARKĒJUMS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Zoledronic Acid Hospira 4 mg/5 ml sterils koncentrāts
i.v.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

6. CITA

Pirms lietošanas atšķaidīt.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kastīte 1 maisam kā vienots iepakojums

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml šķīdums infūzijām
acidum zoledronicum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens maiss satur 4 mg zoledronskābes (monohidrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī mannītu, nātrija citrātu, ūdeni injekcijām un nātrija hlorīdu.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums infūzijām
4 mg/100 ml
1 maiss intravenozai ievadīšanai

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Tikai intravenozai lietošanai.
Tikai vienreizējai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Beļģija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/12/800/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
MAISA MARKĒJUMS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml šķīdums infūzijām
acidum zoledronicum
Intravenozai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

(Skatīt tekstu 1.punktā)

6. CITA

Pfizer Europe MA EEIG

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kastīte 1 maisam kā vienots iepakojums

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zoledronic Acid Hospira 5 mg/100 ml šķīdums infūzijām
acidum zoledronicum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens maiss satur 5 mg zoledronskābes (monohidrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Mannīts, nātrija citrāts un ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums infūzijām
1 maiss intravenozai ievadīšanai

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Tikai intravenozai lietošanai.
Tikai vienreizējai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz
Pēc atvēršanas: 24 stundas 2°C – 8°C temperatūrā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Beļģija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/12/800/004

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
MAISA MARKĒJUMS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Zoledronic Acid Hospira 5 mg/100 ml šķīdums infūzijām
acidum zoledronicum
Intravenozai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

(skatīt tekstu 1. punktā)

6. CITA

Pfizer Europe MA EEIG

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Zoledronic Acid Hospira 4 mg/5 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai *acidum zoledronicum*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam, vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Zoledronic Acid Hospira un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Zoledronic Acid Hospira lietošanas
3. Kā lietot Zoledronic Acid Hospira
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Zoledronic Acid Hospira
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Zoledronic Acid Hospira un kādam nolūkam tās lieto

Zoledronic Acid Hospira aktīvā viela ir zoledronskābe, kas pieder vielu grupai, ko dēvē par bisfosfonātiem. Zoledronskābe saistās ar kaulaudiem un palēnina kaulaudu izmaiņas. To lieto:

- **ar kauliem saistīto komplikāciju**, piemēram, lūzumu, **profilaksei** pieaugušiem pacientiem ar metastāzēm kaulos (vēža šūnu izplatīšanās no primārā audzēja uz kaulaudiem);
- **kalcija daudzuma asinīs samazināšanai** pieaugušiem pacientiem gadījumos, kad audzēja dēļ tas palielinās. Audzēji var paātrināt normālās izmaiņas kaulos, tādēļ paātrinās kalcija izdalīšanās no kauliem. Šo stāvokli sauc par audzēja izraisītu hiperkalciēmiju (*Tumor-induced Hypercalcaemia* - TIH).

2. Kas Jums jāzina pirms Zoledronic Acid Hospira lietošanas

Rūpīgi ievērojiet visus sava ārsta norādījumus.

Pirms sākt Jūsu ārstēšanu ar Zoledronic Acid Hospira, ārsts Jums veiks asins analīzes, un regulāri pārbaudīs Jūsu organisma reakciju uz terapiju.

Nelietojiet Zoledronic Acid Hospira šādos gadījumos:

- ja Jūs barojat bērnu ar krūti.
- ja Jums ir alerģija pret zoledronskābi, citām bisfosfonātu grupas (zāļu grupas, kam pieder Zoledronic Acid Hospira) zālēm, vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Zoledronic Acid Hospira lietošanas konsultējieties ar ārstu:

- Ja Jums ir vai ir bijusi **nieru slimība**;
- Ja Jums ir vai ir bijušas **sāpes, pietūkums vai nejutīgums** žoklī, smaguma sajūta žoklī vai arī novērojama zobu izkrišana. Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Zoledronic Acid Hospira Jūsu ārsts var rekomendēt Jums veikt zobu pārbaudi;
- Ja Jums tiek veikta **zobu ārstēšana** vai plānojat veikt dentālas ķirurģiskas manipulācijas, pastāstiet savam zobārstam, ka Jūs tiekat ārstēti ar Zoledronic Acid Hospira un informējiet savu ārstu par zobu ārstēšanu.

Ārstēšanās ar Zoledronic Acid Hospira laikā Jums jānodrošina laba mutes dobuma higiēna (ieskaitot regulāru zobu tīrīšanu) un jāveic regulāras zobu pārbaudes.

Nekavējoties sazinieties ar savu ārstu un zobārstu, ja novērojat jebkādas problēmas mutes dobumā vai zobiem, kā piemēram, zoba kustēšanos, sāpes vai pietūkumu, nedzīstošas čūlas vai izdalījumus, jo tās var būt stāvokļa, ko sauc par žokļa osteonekrozi, pazīmes.

Lielāks žokļa osteonekrozes rašanās risks ir pacientiem, kuriem tiek veikta ķīmijterapija un/vai staru terapija, kuri lieto steroīdus, kuriem tiek veikta zobu ķirurģiska ārstēšana, kuri neveic regulāru mutes dobuma higiēnu, kuriem ir smaganu slimība, kuri ir smēķētāji vai kuri iepriekš ir ārstēti ar bisfosfonātiem (lieto, lai ārstētu vai novērstu kaulu bojājumus).

Ziņots par pazeminātu kalcija līmeni asinīs (hipokalcēmiju), kas atsevišķos gadījumos izraisīja muskuļu krampjus, ādas sausumu un dedzinošu sajūtu, pacientiem, kuri tika ārstēti zoledronskābi. Smagas hipokalcēmijas gadījumos sekundāri ziņots par neregulāru sirdsdarbību (sirds aritmiju), lēkmēm, spazmām un muskuļu raustīšanos (tetāniju). Dažos gadījumos hipokalcēmija var būt dzīvībai bīstama. Ja kaut kas no minētā attiecas uz Jums, nekavējoties pastāstiet par to savam ārstam. Ja Jums ir hipokalcēmija, tā jākorrigē pirms pirmās Zoledronic Acid Hospira devas ievadīšanas. Jums tiks nodrošināta adekvāta kalcija un D vitamīna uzņemšana.

Lietošana pacientiem vecākiem par 65 gadiem

Zoledronic Acid Hospira atļauts ievadīt pacientiem vecākiem par 65 gadiem. Nav pierādīts, ka būtu nepieciešami papildu piesardzības pasākumi.

Lietošana bērniem un pusaudžiem

Pusaudžiem un bērniem jaunākiem par 18 gadiem Zoledronic Acid Hospira lietošana nav ieteicama.

Citas zāles un Zoledronic Acid Hospira

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot. Īpaši svarīgi ir, lai Jūs pastāstītu savam ārstam, ja lietojat:

- Aminoglikozīdu grupas zāles (zāles, ko izmanto smagu infekciju ārstēšanai), kalcitonīnu (zāles, ko lieto pēc-menopauzes osteoporozes un hiperkalciēmijas ārstēšanai), cilpas diurētiskos līdzekļus (zāles, ko lieto paaugstināta asinsspiediena vai tūskas ārstēšanai) vai citas zāles, kas pazemina kalcija līmeni asinīs, jo šo zāļu un bisfosfonātu grupas zāļu kombinācija var pārmērīgi samazināt kalcija koncentrāciju asinīs.
- Talidomīdu (zāles, ko lieto, lai ārstētu noteiktu asins vēža veidu, kas rada izmaiņas kaulos) vai citas zāles, kas var kaitēt Jūsu nierēm;
- Jebkuras citas zāles, kas satur zoledronskābi un tiek lietotas osteoporozes vai citu ar vēzi nesaistītu kaulu slimību ārstēšanai, vai kādas citas bisfosfonātu grupas zāles, jo šo zāļu un Zoledronic Acid Hospira kombinētā iedarbība, lietojot zāles kopā, nav zināma;
- Antiangiogēnos līdzekļus (zāles, ko lieto, lai ārstētu vēzi), jo šo zāļu un Zoledronic Acid Hospira kombinācijas lietošana saistīta ar žokļa kaula osteonekrozes (ŽON) gadījumu palielinātu risku.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Jūs nedrīkstat lietot Zoledronic Acid Hospira grūtniecības laikā. Ja Jums ir vai varētu būt iestājusies grūtniecība, informējiet savu ārstu.

Jūs nedrīkstat lietot Zoledronic Acid Hospira, ja barojat bērnu ar krūti.

Ja Jums iestājusies grūtniecība vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Retos gadījumos pēc Zoledronic Acid Hospira lietošanas ziņots par reiboni un miegainību. Tādēļ Jums, vadot transportlīdzekļus, apkalpojot mehānismus vai veicot citas darbības, kuru izpildei nepieciešama pilnīga koncentrēšanās, jāievēro piesardzība.

Zoledronic Acid Hospira satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk kā 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā – būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Zoledronic Acid Hospira

- Zoledronic Acid Hospira ievadīšanu drīkst veikt veselības aprūpes speciālisti, kuriem ir pieredze intravenozi lietojamo bisfosfonātu grupas zāļu ievadīšanai vēnā (tālāk tekstā lietots arī kā i.v. lietošana).
- Jūsu ārsts Jums pirms katras infūzijas reizes ieteiks uzņemt pietiekamu daudzumu šķidruma, lai palīdzētu novērst dehidratāciju.
- Rūpīgi ievērojiet visus citus sava ārsta, farmaceita vai medicīnas māsas norādījumus.

Kādu daudzumu Zoledronic Acid Hospira ievada

- Parastā zāļu deva ir vienreizēja 4 miligrami.
- Ja Jums ir nieru slimība, ārsts Jums parakstīs mazāku devu atkarībā no nieru darbības traucējumu smaguma pakāpes.

Cik bieži tiek veikta Zoledronic Acid Hospira ievadīšana

- Ja Jums tiek ārstētas kaulu metastāžu izraisītas komplikācijas, Jums tiks veikta viena Zoledronic Acid Hospira infūzija trīs līdz četrus nedēļus laikā.
- Ja Jums tiek veikta terapija, lai samazinātu kalcija koncentrāciju asinīs, parastos apstākļos Jums tiks veikta viena Zoledronic Acid Hospira infūzija.

Kādā veidā ievada Zoledronic Acid Hospira

- Zoledronic Acid Hospira ievada vēnā pilienu infūzijas veidā, kuras ilgumam jābūt vismaz 15 minūtes, un tā jāievada vienas intravenozas infūzijas veidā izmantojot atsevišķu sistēmu.

Pacienti, kuriem kalcija līmenis asinīs nav paaugstināts, papildus katru dienu saņems kalcija un D vitamīna uztura bagātinātāju devas.

Ja esat lietojis Zoledronic Acid Hospira vairāk nekā noteikts

Ja Jūs esat saņēmis lielāku devu nekā ieteicams, Jūsu ārstam Jūs rūpīgi jānovēro. Tas ir nepieciešams, jo Jums var attīstīties seruma elektrolītu līmeņa izmaiņas (piemēram, kalcija, fosfora un magnija līmeņa izmaiņas) un/vai nieru funkcijas traucējumi, ieskaitot smagu nieru mazspēju. Ja Jums izteikti pazeminās kalcija līmenis, Jums var būt nepieciešams ievadīt papildus kalciju infūzijas veidā.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. No tām visbiežāk novērotās parasti ir vieglas un, iespējams, drīz izzūd.

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja novērojat jebkuru no turpmāk minētajām nopietnajām blakusparādībām.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- Smagi nieru darbības traucējumi (parasti to noteiks Jūsu ārsts, veicot noteikta veida īpašas asins analīzes).
- Zems kalcija līmenis asinīs.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- Sāpes mutē, zobu sāpes un/vai sāpes žoklī, pietūkums vai nedzīstošas čūlas mutes dobumā vai žoklī, izdalījumi, nejūtīgums vai smaguma sajūta žoklī, vai zobu izkrišana. Šie simptomi var liecināt par žokļa kaulu bojājumiem (osteonekrozi). Ja Jūs novērojat kādu no šiem simptomiem ārstēšanās ar Zoledronic Acid Hospira laikā vai pēc tās pārtraukšanas, nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu un zobārstu.
- Pacientiem, kuri saņēma zoledronskābi pēcmenopauzes osteoporozes ārstēšanai, tika novērota neregulāra sirdsdarbība (priekškambaru fibrilācija). Nav noskaidrots, vai šo neregulāro

sirdsdarbību izraisa zoledronskābe, bet Jums jāpastāsta savam ārstam, ja Jūs novērojat sev šādus simptomus pēc zoledronskābes saņemšanas.

- Smagas alerģiskas reakcijas: apgrūtināta elpošana, galvenokārt sejas un rīkles pietūkums.

Reti (var rasties līdz 1 no 1 000 cilvēkiem):

- Pazemināta kalcija līmeņa rezultātā: neregulāra sirdsdarbība (sirds aritmija; sekundāri hipokalciēmijai).
- Nieru darbības traucējumi, ko sauc par Fankoni sindromu (parasti ārsts nosaka, veicot noteiktas urīna analīzes).

Ļoti reti (var rasties līdz 1 no 10 000 cilvēkiem):

- Pazemināta kalcija līmeņa rezultātā: lēkmes, nejūtīgums un tetānija (sekundāri hipokalciēmijai).
- Ja Jums ir sāpes ausī, izdalījumi no auss un/vai auss infekcija, konsultējieties ar ārstu. Šīs var būt auss kaulu bojājuma pazīmes.
- Ļoti reti osteonekroze radās ne tikai žokļa kaulā, bet arī citos kaulos, īpaši gūžas un augšstilba kaulā. Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums rodas tādi simptomi kā jaunas sāpes vai esošo sāpju pastiprināšanās, sāpes vai stīvums ārstēšanās ar Zoledronic Acid Hospira laikā vai pēc ārstēšanās pārtraukšanas.

Pastāstiet savam ārstam par jebkuru no turpmāk minētajām nevēlamajām blakusparādībām.

Ļoti bieži (var rasties vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- Zems fosfātu līmenis asinīs.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- Galvassāpes un gripas sindromam līdzīgas pazīmes, kas izpaužas kā drudzis, nogurums, nespēks, miegainība, drebuļi un sāpes kaulos, locītavās un/vai muskuļos. Vairumā gadījumu specifiska ārstēšana nav nepieciešama un simptomi pēc dažām stundām vai dienām izzūd.
- Reakcijas kuņģa – zarnu traktā, kā slikta dūša un vemšana, kā arī apetītes zudums.
- Konjunktivīts.
- Samazināts sarkano asins šūnu daudzums (anēmija).

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- Paaugstinātas jutības reakcijas.
- Zems asinsspiediens.
- Sāpes krūtīs.
- Ādas reakcijas (apsārtums un tūska) infūzijas vietā, izsitumi, nieze.
- Paaugstināts asinsspiediens, elpas trūkums, reiboņi, trauksme, miega traucējumi, garšas sajūtas traucējumi, trīce, roku vai kāju tirpšana vai nejutība, caureja, aizcietējums, sāpes vēderā, sausuma sajūta mutē.
- Samazināts balto asins šūnu un trombocītu daudzums.
- Zems magnija un kālija līmenis asinīs. Jūsu ārsts šīs parādības kontrolēs un veiks nepieciešamos pasākumus.
- Ķermeņa masas palielināšanās.
- Pastiprināta svīšana.
- Miegainība.
- Neskaidra redze, acs asarošana, acs jutība pret gaismu.
- Pēkšņa aukstuma sajūta, ko pavada ģībonis, vājums vai kolapss.
- Apgrūtināta elpošana ar sēkšanu vai klepošanu.
- Nātrene.

Reti (var rasties līdz 1 no 1 000 cilvēkiem):

- Lēna sirdsdarbība.
- Apjukums.
- Retos gadījumos varētu rasties netipiski augšstilba kaula lūzumi, it īpaši pacientiem, kuri saņem ilgstošu osteoporozes ārstēšanu. Ja Jums attīstās sāpes, vājums vai diskomforta sajūta augšstilba,

- gūžas vai cirkšņa apvidū, pastāstiet par to savam ārstam, jo tās varētu būt augšstilba kaula iespējama lūzuma agrīnas pazīmes.
- Intersticiāla plaušu slimība (iekaisums audos ap gaisa maisiem plaušās).
 - Gripai līdzīgi simptomi, tai skaitā artrīts un locītavu pietūkums.
 - Sāpīgs acs apsārtums un/vai pietūkums.

Ļoti reti (var rasties līdz 1 no 10 000 lietotājiem):

- Ģībonis, ko izraisījis pazemināts asinsspiediens.
- Stipras sāpes kaulos, locītavās un/vai muskuļos, kas dažkārt izraisījušas darba nespēju.
- Sāpīgs acs apsārtums un/vai pietūkums.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Zoledronic Acid Hospira

Jūsu ārsts, farmaceits vai medicīnas māsa zina, kā pareizi jāuzglabā Zoledronic Acid Hospira (skatīt 6. punktu).

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Zoledronic Acid Hospira satur

- Zoledronic Acid Hospira aktīvā viela ir zoledronskābe. Viens flakons satur 4 mg zoledronskābes (monohidrāta veidā) .
- Citas sastāvdaļas ir mannīts, nātrija citrāts un ūdens injekcijām.

Zoledronic Acid Hospira ārējais izskats un iepakojums

Zoledronic Acid Hospira ir šķidr koncentrāts (“koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai” vai “sterils koncentrāts”). Viens flakons satur 4 mg zoledronskābes.

Iepakojumā ir viens koncentrāta flakons.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Beļģija

Ražotājs

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Beļģija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

BE/LU

Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0) 2 554 62 11

BG

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

CZ

Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

DK

Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 20 11 00

DE

PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

EE

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

EL

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

ES

Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

FR

Pfizer
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

HR

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

IE

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0) 1304 616161

IS

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

IT

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

CY**LT**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 370 52 51 4000

HU

Pfizer Kft.
Tel: + 36 1 488 37 00

MT

Drugsales Ltd
Tel: +356 21 419 070/1/2

NL

Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

NO

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

AT

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

PL

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 335 61 00

PT

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 55 00

RO

Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 (0)21 207 28 00

SI

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

SK

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

FI

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

SE

Pharmaceutical Trading Co Ltd
Tηλ: 24656165

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

LV
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: + 371 670 35 775

UK(Northern Ireland)
Pfizer Limited
Tel: + 44 (0) 1304 616161

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

INFORMĀCIJA VESELĪBAS APRŪPES SPECIĀLISTIEM

Kā sagatavo un ievada Zoledronic Acid Hospira

– Lai sagatavotu infūzijas šķīdumu, kas satur 4 mg zoledronskābes, Zoledronic Acid Hospira (5 ml šķīduma) tālāk atšķaida ar 100 ml kalcija jonus vai citus bivalentus katjonus nesaturošu infūzijas šķīdumu. Ja vajadzīga mazāka Zoledronic Acid Hospira deva, vispirms ievieciet šļircē nepieciešamo daudzumu (4 mg/5 ml) kā norādīts zemāk un tad to atšķaidiet ar 100 ml infūzijas šķīduma. Lai izvairītos no iespējamās nesaderības, par atšķaidīšanai izmantojamo infūzijas šķīdumu jāizvēlas 9% masa/tilp. nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām vai 5% masa/tilp. glikozes šķīdumu.

Zoledronic Acid Hospira šķīdumu nav atļauts sajaukt ar šķīdumiem, kas satur kalcija jonus vai citus bivalentus katjonus, piemēram, Ringera laktāta šķīdumu.

Norādījumi par Zoledronic Acid Hospira samazināto devu sagatavošanu:

Ievieciet šļircē nepieciešamo koncentrāta daudzumu (4 mg/5 ml) sekojošām devām:

- 4,4 ml 3,5 mg devai
- 4,1 ml 3,3 mg devai
- 3,8 ml 3,0 mg devai
- Tikai vienreizējai lietošanai. Viss neizlietotais šķīdums ir jāiznīcina. Drīkst lietot tikai dzidru šķīdumu, kurā nav redzamas daļiņas un kuram nav mainījusies krāsa. Infūzijas sagatavošanas laikā jāievēro aseptikas noteikumi.
- No mikrobioloģiskā viedokļa atšķaidītais šķīdums infūzijām jālieto nekavējoties. Ja to neievada uzreiz, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem līdz lietošanai ir atbildīgs lietotājs, un šis laiks parasti nedrīkstētu pārsniegt 24 stundas temperatūrā 2°C – 8°C. Ja šķīdums glabāts ledusskapī, pirms ievadīšanas tam jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai.
- Zoledronskābi saturošu šķīdumu ievada vienas, 15 minūšu ilgas, infūzijas veidā, izmantojot atsevišķu infūzijas sistēmu. Lai nodrošinātu pietiekamu pacienta hidratāciju, pirms un pēc Zoledronic Acid Hospira ievades jānovērtē pacienta hidratācijas pakāpe.
- Dažu no polivinilhlorīda, polietilēna un polipropilēna izgatavotu infūziju sistēmu pētījumi nesaderību ar Zoledronic Acid Hospira neuzrāda.
- Tā kā dati par Zoledronic Acid Hospira saderību ar citām intravenozi ievadāmām vielām nav pieejami, Zoledronic Acid Hospira nav atļauts sajaukt ar citām zālēm/vielām. Zāļu ievadei vienmēr jāizmanto atsevišķa infūzijas sistēma.

Kā uzglabāt Zoledronic Acid Hospira

- Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot Zoledronic Acid Hospira pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes.
- Neatvērtam flakonam nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.
- Pēc atšķaidīšanas Zoledronic Acid Hospira šķīdums infūzijām ir jāizlieto nekavējoties, lai izvairītos no mikrobioloģiskā piesārņojuma.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml šķīdums infūzijām *acidum zoledronicum*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam, vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Zoledronic Acid Hospira un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Zoledronic Acid Hospira lietošanas
3. Kā lietot Zoledronic Acid Hospira
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Zoledronic Acid Hospira
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Zoledronic Acid Hospira un kādam nolūkam tās lieto

Zoledronic Acid Hospira aktīvā viela ir zoledronskābe, kas pieder vielu grupai, ko dēvē par bisfosfonātiem. Zoledronskābe saistās ar kaulaudiem un palēnina kaulaudu izmaiņas. To lieto:

- **ar kauliem saistīto komplikāciju**, piemēram, lūzumu, **profilaksei** pieaugušiem pacientiem ar metastāzēm kaulos (vēža šūnu izplatīšanās no primārā audzēja uz kaulaudiem);
- **kalcija daudzuma asinīs samazināšanai** pieaugušiem pacientiem gadījumos, kad audzēja dēļ tas palielinās. Audzēji var paātrināt normālās izmaiņas kaulos, tādēļ paātrinās kalcija izdalīšanās no kauliem. Šo stāvokli sauc par audzēja izraisītu hiperkalciēmiju (*Tumor-induced Hypercalcaemia* - TIH).

2. Kas Jums jāzina pirms Zoledronic Acid Hospira lietošanas

Rūpīgi ievērojiet visus sava ārsta norādījumus.

Pirms sākt Jūsu ārstēšanu ar Zoledronic Acid Hospira, ārsts Jums veiks asins analīzes, un regulāri pārbaudīs Jūsu organisma reakciju uz terapiju.

Nelietojiet Zoledronic Acid Hospira šādos gadījumos:

- ja Jūs barojat bērnu ar krūti.
- ja Jums ir alerģija pret zoledronskābi, citām bisfosfonātu grupas (zāļu grupas, kam pieder zoledronskābe) zālēm, vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Zoledronic Acid Hospira lietošanas konsultējieties ar ārstu:

- Ja Jums ir vai ir bijusi nieru slimība;
- Ja Jums ir vai ir bijušas sāpes, pietūkums vai nejutīgums žoklī, smaguma sajūta žoklī vai arī novērojama zobu izkrišana. Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Zoledronic Acid Hospira Jūsu ārsts var rekomendēt Jums veikt zobu pārbaudi;
- Ja Jums tiek veikta zobu ārstēšana vai plānojat veikt dentālas ķirurģiskas manipulācijas, pastāstiet savam zobārstam, ka Jūs tiekat ārstēti ar Zoledronic Acid Hospira un informējiet savu ārstu par zobu ārstēšanu.

Ārstēšanās ar Zoledronic Acid Hospira laikā Jums jānodrošina laba mutes dobuma higiēna (ieskaitot regulāru zobu tīrīšanu) un jāveic regulāras zobu pārbaudes.

Nekavējoties sazinieties ar savu ārstu un zobārstu, ja novērojat jebkādas problēmas mutes dobumā vai zobiem, kā piemēram, zoba kustēšanos, sāpes vai pietūkumu, nedzīstošas čūlas vai izdalījumus, jo tās var būt stāvokļa, ko sauc par žokļa osteonekrozi, pazīmes.

Lielāks žokļa osteonekrozes rašanās risks ir pacientiem, kuriem tiek veikta ķīmijterapija un/vai staru terapija, kuri lieto steroīdus, kuriem tiek veikta zobu ķirurģiska ārstēšana, kuri neveic regulāru mutes dobuma higiēnu, kuriem ir smaganu slimība, kuri ir smēķētāji vai kuri iepriekš ir ārstēti ar bisfosfonātiem (lieto, lai ārstētu vai novērstu kaulu bojājumus).

Ziņots par pazeminātu kalcija līmeni asinīs (hipokalcēmiju), kas atsevišķos gadījumos izraisīja muskuļu krampjus, ādas sausumu un dedzinošu sajūtu, pacientiem, kuri tika ārstēti ar zoledronskābi. Smagas hipokalcēmijas gadījumos sekundāri ziņots par neregulāru sirdsdarbību (sirds aritmiju), lēkmēm, spazmām un muskuļu raustīšanos (tetāniju). Dažos gadījumos hipokalcēmija var būt dzīvībai bīstama. Ja kaut kas no minētā attiecas uz Jums, nekavējoties pastāstiet par to savam ārstam. Ja Jums ir hipokalcēmija, tā jākorrigē pirms pirmās Zoledronic Acid Hospira devas ievadīšanas. Jums tiks nodrošināta adekvāta kalcija un D vitamīna uzņemšana.

Lietošana pacientiem vecākiem par 65 gadiem

Zoledronic Acid Hospira atļauts ievadīt pacientiem vecākiem par 65 gadiem. Nav pierādīts, ka būtu nepieciešami papildu piesardzības pasākumi.

Lietošana bērniem un pusaudžiem

Pusaudžiem un bērniem jaunākiem par 18 gadiem Zoledronic Acid Hospira lietošana nav ieteicama.

Citas zāles un Zoledronic Acid Hospira

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot. Īpaši svarīgi ir, lai Jūs pastāstītu savam ārstam, ja lietojat:

- Aminoglikozīdu grupas zāles (zāles, ko izmanto smagu infekciju ārstēšanai), kalcitonīnu (zāles, ko lieto pēc-menopauzes osteoporozes un hiperkalciēmijas ārstēšanai), cilpas diurētiskos līdzekļus (zāles, ko lieto paaugstināta asinsspiediena vai tūskas ārstēšanai) vai citas zāles, kas pazemina kalcija līmeni asinīs, jo šo zāļu un bisfosfonātu grupas zāļu kombinācija var pārmērīgi samazināt kalcija koncentrāciju asinīs.
- Talidomīdu (zāles, ko lieto, lai ārstētu noteiktu asins vēža veidu, kas rada izmaiņas kaulos) vai citas zāles, kas var kaitēt Jūsu nierēm;
- Jebkuras citas zāles, kas arī satur zoledronskābi un tiek lietotas osteoporozes vai citu ar vēzi nesaistītu kaulu slimību ārstēšanai, vai kādas citas bisfosfonātu grupas zāles, jo šo zāļu un Zoledronic Acid Hospira kombinētā iedarbība, lietojot zāles kopā, nav zināma;
- Antiangiogēnos līdzekļus (zāles, ko lieto, lai ārstētu vēzi), jo šo zāļu un Zoledronic Acid Hospira kombinācijas lietošana saistīta žokļa kaula osteonekrozes (ŽON) gadījumu palielinātu risku.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Jūs nedrīkstat lietot Zoledronic Acid Hospira grūtniecības laikā. Ja Jums ir vai varētu būt iestājusies grūtniecība, informējiet savu ārstu.

Jūs nedrīkstat lietot Zoledronic Acid Hospira, ja barojat bērnu ar krūti.

Ja Jums iestājusies grūtniecība vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Retos gadījumos pēc Zoledronic Acid Hospira lietošanas ziņots par reiboni un miegainību. Tādēļ Jums, vadot transportlīdzekļus, apkalpojot mehānismus vai veicot citas darbības, kuru izpildei nepieciešama pilnīga koncentrēšanās, jāievēro piesardzība.

Zoledronic Acid Hospira satur nātriju

Šīs zāles satur 360 mg nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vāramās sāls sastāvdaļa) katrā devā. Tas ir līdzvērtīgi 18% ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem.

3. Kā lietot Zoledronic Acid Hospira

- Zoledronic Acid Hospira ievadīšanu drīkst veikt veselības aprūpes speciālisti, kuriem ir pieredze intravenozi lietojamo bisfosfonātu grupas zāļu ievadīšanai vēnā (tālāk tekstā lietots arī kā i.v. lietošana).
- Jūsu ārsts Jums pirms katras infūzijas reizes ieteiks uzņemt pietiekamu daudzumu šķidruma, lai palīdzētu novērst dehidratāciju.
- Rūpīgi ievērojiet visus citus sava ārsta, farmaceita vai medicīnas māsas norādījumus.

Kādu daudzumu Zoledronic Acid Hospira ievada

- Parastā zāļu deva ir vienreizēja 4 miligrami.
- Ja Jums ir nieru slimība, ārsts Jums parakstīs mazāku devu atkarībā no nieru darbības traucējumu smaguma pakāpes.

Cik bieži tiek veikta Zoledronic Acid Hospira ievadīšana

- Ja Jums tiek ārstētas kaulu metastāžu izraisītas komplikācijas, Jums tiks veikta viena Zoledronic Acid Hospira infūzija trīs līdz četrus nedēļu laikā.
- Ja Jums tiek veikta terapija, lai samazinātu kalcija koncentrāciju asinīs, parastos apstākļos Jums tiks veikta viena Zoledronic Acid Hospira infūzija.

Kādā veidā ievada Zoledronic Acid Hospira

- Zoledronic Acid Hospira ievada vēnā pilienu infūzijas veidā, kuras ilgumam jābūt vismaz 15 minūtes, un tā jāievada vienas intravenozas infūzijas veidā izmantojot atsevišķu sistēmu.

Pacienti, kuriem kalcija līmenis asinīs nav paaugstināts, papildus katru dienu saņems kalcija un D vitamīna uztura bagātinātāju devas.

Ja esat lietojis Zoledronic Acid Hospira vairāk nekā noteikts

Ja Jūs esat saņēmis lielāku devu nekā ieteicams, Jūsu ārstam Jūs rūpīgi jānovēro. Tas ir nepieciešams, jo Jums var attīstīties seruma elektrolītu līmeņa izmaiņas (piemēram, kalcija, fosfora un magnija līmeņa izmaiņas) un/vai nieru funkcijas traucējumi, ieskaitot smagu nieru mazspēju. Ja Jums izteikti pazeminās kalcija līmenis, Jums var būt nepieciešams ievadīt papildus kalciju infūzijas veidā.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. No tām visbiežāk novērotās parasti ir vieglas un, iespējams, drīz izzūd.

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja novērojat jebkuru no turpmāk minētajām nopietnajām blakusparādībām.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- Smagi nieru darbības traucējumi (parasti to noteiks Jūsu ārsts, veicot noteikta veida īpašas asins analīzes).
- Zems kalcija līmenis asinīs.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- Sāpes mutē, zobu sāpes un/vai sāpes žoklī, pietūkums vai nedzīstošas čūlas mutes dobumā vai žoklī, izdalījumi, nejūtīgums vai smaguma sajūta žoklī, vai zobu izkrišana. Šie simptomi var liecināt par žokļa kaulu bojājumiem (osteonekrozi). Ja Jūs novērojat kādu no šiem simptomiem,

- ārstēšanās ar Zoledronic Acid Hospira laikā vai pēc tās pārtraukšanas nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu un zobārstu.
- Pacientiem, kuri saņēma zoledronskābi pēcmenopauzes osteoporozes ārstēšanai, tika novērota neregulāra sirdsdarbība (priekškambaru fibrilācija). Nav noskaidrots, vai šo neregulāro sirdsdarbību izraisa zoledronskābe, bet Jums jāpastāsta savam ārstam, ja Jūs novērojat sev šādus simptomus pēc zoledronskābes saņemšanas.
- Smagas alerģiskas reakcijas: apgrūtināta elpošana, galvenokārt sejas un rīkles pietūkums.

Reti (var rasties līdz 1 no 1 000 cilvēkiem):

- Pazemināta kalcija līmeņa rezultātā: neregulāra sirdsdarbība (sirds aritmija; sekundāri hipokalciēmijai).
- Nieru darbības traucējumi, ko sauc par Fankoni sindromu (parasti ārsts nosaka, veicot noteiktas urīna analīzes).

Ļoti reti (var rasties līdz 1 no 10 000 cilvēkiem):

- Pazemināta kalcija līmeņa rezultātā: lēkmes, nejūtīgums un tetānija (sekundāri hipokalciēmijai).
- Ja Jums ir sāpes ausī, izdalījumi no auss un/vai auss infekcija, konsultējieties ar ārstu. Šīs var būt auss kaulu bojājuma pazīmes
- Ļoti reti osteonekroze radās ne tikai žokļa kaulā, bet arī citos kaulos, īpaši gūžas un augšstilba kaulā. Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums rodas tādi simptomi kā jaunas sāpes vai esošo sāpju pastiprināšanās, sāpes vai stīvums ārstēšanās ar Zoledronic Acid Hospira laikā vai pēc ārstēšanās pārtraukšanas.

Pastāstiet savam ārstam par jebkuru no turpmāk minētajām nevēlamajām blakusparādībām.

Ļoti bieži (var vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- Zems fosfātu līmenis asinīs.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem) :

- Galvassāpes un gripas sindromam līdzīgas pazīmes, kas izpaužas kā drudzis, nogurums, nespēks, miegainība, drebuļi un sāpes kaulos, locītavās un/vai muskuļos. Vairumā gadījumu specifiska ārstēšana nav nepieciešama un simptomi pēc dažām stundām vai dienām izzūd.
- Reakcijas kuņģa–zarnu traktā, kā slikta dūša un vemšana, kā arī apetītes zudums.
- Konjunktivīts.
- Samazināts sarkano asins šūnu daudzums (anēmija).

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- Paaugstinātas jutības reakcijas.
- Zems asinsspiediens.
- Sāpes krūtīs.
- Ādas reakcijas (apsārtums un tūska) infūzijas vietā, izsitumi, nieze.
- Paaugstināts asinsspiediens, elpas trūkums, reiboņi, trauksme, miega traucējumi, garšas sajūtas traucējumi, trīce, roku vai kāju tirpšana vai nejutība, caureja, aizcietējums, sāpes vēderā, sausuma sajūta mutē.
- Samazināts balto asins šūnu un trombocītu daudzums.
- Zems magnija un kālija līmenis asinīs. Jūsu ārsts šīs parādības kontrolēs un veiks nepieciešamos pasākumus.
- Ķermeņa masas palielināšanās.
- Pastiprināta svīšana.
- Miegainība.
- Neskaidra redze, acs asarošana, acs jutība pret gaismu.
- Pēkšņa aukstuma sajūta, ko pavada ģībonis, vājums vai kolapss.
- Apgrūtināta elpošana ar sēkšanu vai klepošanu.
- Nātrene.

Reti (var rasties līdz 1 no 1 000 cilvēkiem):

- Lēna sirdsdarbība.

- Apjukums.
- Retos gadījumos varētu rasties netipiski augšstilba kaula lūzumi, it īpaši pacientiem, kuri saņem ilgstošu osteoporozes ārstēšanu. Ja Jums attīstās sāpes, vājums vai diskomforta sajūta augšstilba, gūžas vai cirkšņa apvidū, pastāstiet par to savam ārstam, jo tās varētu būt augšstilba kaula iespējama lūzuma agrīnas pazīmes.
- Intersticiāla plaušu slimība (iekaisums audos ap gaisa maisiem plaušās).
- Gripai līdzīgi simptomi, tai skaitā artrīts un locītavu pietūkums.
- Sāpīgs acs apsārtums un/vai pietūkums.

Ļoti reti (var rasties līdz 1 no 10 000 cilvēkiem):

- Ģībonis, ko izraisījis pazemināts asinsspiediens.
- Stipras sāpes kaulos, locītavās un/vai muskuļos, kas dažkārt izraisījušas darba nespēju.
- Sāpīgs acs apsārtums un/vai pietūkums.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Zoledronic Acid Hospira

Jūsu ārsts, farmaceits vai medicīnas māsa zina, kā pareizi jāuzglabā Zoledronic Acid Hospira (skatīt 6. punktu).

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Zoledronic Acid Hospira satur

- Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml šķīduma infūzijām aktīvā viela ir zoledronskābe. Katrs maiss ar 100 ml šķīduma satur 4 mg zoledronskābes (monohidrāta veidā). Viens ml šķīduma satur 0,04 mg zoledronskābes (monohidrāta veidā).
- Citas sastāvdaļas ir mannīts, nātrijs citrāts, nātrijs hlorīds un ūdens injekcijām. (skatīt 2. punktu, Zoledronic Acid Hospira 4mg/100ml šķīdums infūzijām satur nātriju).

Zoledronic Acid Hospira ārējais izskats un iepakojums

Zoledronic Acid Hospira ir dzidrs, bezkrāsains šķīdums. Tas tiek piegādāts 100 ml plastmasas maisos un ir lietošanai gatavs šķīdums infūzijām. Katrā iepakojumā ir viens maiss, kas satur 4 mg zoledronskābes.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Beļģija

Ražotājs

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Beļģija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

BE/LU

Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0) 2 554 62 11

BG

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

CZ

Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

DK

Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 20 11 00

DE

PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

EE

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

EL

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

ES

Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

FR

Pfizer
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

HR

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

IE

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0) 1304 616161

IS

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

IT

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

LT

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 370 52 51 4000

HU

Pfizer Kft.
Tel: + 36 1 488 37 00

MT

Drugsales Ltd
Tel: +356 21 419 070/1/2

NL

Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

NO

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

AT

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

PL

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 335 61 00

PT

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 55 00

RO

Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 (0)21 207 28 00

SI

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

SK

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

FI

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

CY
Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: 24656165

SE
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

LV
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: + 371 670 35 775

UK (Northern Ireland)
Pfizer Limited
Tel: + 44 (0) 1304 616161

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

INFORMĀCIJA VESELĪBAS APRŪPES SPECIĀLISTIEM

Kā sagatavo un ievada Zoledronic Acid Hospira

- Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml šķīdums infūzijām satur 4 mg zoledronskābes 100 ml infūzijas šķīduma, un tas ir gatavs lietošanai pacientiem ar normālu nieru darbību.
- Tikai vienreizējai lietošanai. Viss neizlietotais šķīdums ir jāiznīcina. Drīkst lietot tikai dzidru šķīdumu, kurā nav redzamas daļiņas un kuram nav mainījusies krāsa. Infūzijas sagatavošanas laikā jāievēro aseptikas noteikumi.
- No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jālieto nekavējoties pēc pirmās atvēršanas. Ja tās netiek izlietotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs, un šis laiks parasti nedrīkst būt ilgāks par 24 stundām temperatūrā 2°C – 8°C, ja šķīdināšana ir veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos. Ja šķīdums uzglabāts ledusskapī, pirms ievadīšanas tam jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai.
- Zoledronskābi saturošu šķīdumu nedrīkst atšķaidīt vai sajaukt ar citiem infūziju šķīdumiem. To ievada vienas, 15 minūšu ilgas, infūzijas veidā, izmantojot atsevišķu infūzijas sistēmu. Lai nodrošinātu pietiekamu pacienta hidratāciju, pirms un pēc Zoledronic Acid Hospira ievades jānovērtē pacienta hidratācijas pakāpe.
- Pacientiem ar normālu nieru darbību Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml šķīdumu infūzijām var lietot uzreiz, tas nav iepriekš jāatšķaida. Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ieteicams lietot samazinātas zoledronskābes devas, kā norādīts zemāk.
- Lai pagatavotu samazinātas devas pacientiem ar sākotnējo CLcr < 60 ml/min., skatiet 1. tabulu zemāk. Pirms ievadīšanas paņemiet no maisa norādīto Zoledronic Acid Hospira šķīduma daudzumu.

1. tabula: Norādījumi par samazināto Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml šķīduma infūzijām devu pagatavošanu.

Sākotnējais kreatinīna klīrenss (ml/min.)	Paņemiet šādu Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml šķīduma infūzijām daudzumu (ml)	Samazinātā deva (zoledronskābe, mg) *
50-60	12,0	3,5
40-49	18,0	3,3
30-39	25,0	3,0

*Devas aprēķinātas, par mērķi izvēloties AUC 0,66 (mg•hr/l) (CLcr = 75 ml/min). Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem mazākās devas varētu izraisīt tādu pašu AUC kā pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir 75 ml/min.

- Dažu no polivinilhlorīda, polietilēna un polipropilēna izgatavotu infūziju sistēmu pētījumi nesaderību ar Zoledronic Acid Hospira neuzrāda.
- Tā kā dati par Zoledronic Acid Hospira saderību ar citām intravenozi ievadāmām vielām nav pieejami, Zoledronic Acid Hospira nav atļauts sajaukt ar citām zālēm/vielām. Zāļu ievadei vienmēr jāizmanto atsevišķa infūzijas sistēma.

Kā uzglabāt Zoledronic Acid Hospira

- Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot Zoledronic Acid Hospira pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes.
- Iepakojumam/maisam nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.
- Pēc pudeles atvēršanas zāles ir jāizlieto nekavējoties, lai izvairītos no mikrobioloģiskā piesārņojuma.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Zoledronic Acid Hospira 5 mg/100 ml šķīdums infūzijām *acidum zoledronicum*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāji ar ārstu vai farmaceitu, vai medmāsu.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Zoledronic Acid Hospira un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Zoledronic Acid Hospira lietošanas
3. Kā lietot Zoledronic Acid Hospira
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Zoledronic Acid Hospira
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Zoledronic Acid Hospira un kādam nolūkam tās lieto

Zoledronic Acid Hospira satur aktīvo vielu zoledronskābi. Šīs zāles pieder zāļu grupai, ko sauc par bisfosfonātiem un tās lieto kaulu Pedžeta slimības ārstēšanai pieaugušajiem.

Tas ir normāli, ka vecais kauls noārdās un to aizstāj jauns kaula materiāls. To sauc par remodelēšanu. Pedžeta slimības gadījumā kaula remodelēšana notiek pārāk strauji un jaunā kaula uzbūve tiek veidota nepareizi, tādēļ tas ir trauslāks nekā parasti. Ja šī slimība netiek ārstēta, kauli var deformēties, sākt sāpēt un lūst. Zoledronskābe darbojas, normalizējot kaulu remodelēšanas procesu, nodrošinot normāla kaula veidošanos, tādējādi atjaunojot kaulu stiprību.

2. Kas Jums jāzina pirms Zoledronic Acid Hospira lietošanas

Pirms Zoledronic Acid Hospira lietošanas rūpīgi ievērojiet visus norādījumus, ko ārsts, farmaceits vai medmāsa Jums ir teikuši.

Nelietojiet Zoledronic Acid Hospira šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret zoledronskābi, citiem bisfosfonātiem vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir hipokalcēmija (tas nozīmē, ka kalcija līmenis Jūsu asinīs ir pārāk zems);
- ja Jums ir smagi nieru darbības traucējumi;
- ja esat grūtniece;
- ja barojat bērnu ar krūti.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Zoledronic Acid Hospira lietošanas konsultējieties ar ārstu:

- ja Jūs tiekat ārstēti ar jebkādam zālēm, kas satur zoledronskābi, kas ir arī Zoledronic Acid Hospira aktīvā viela (zoledronskābe tiek lietota pieaugušiem pacientiem ar noteiktiem vēža veidiem, lai novērstu komplikācijas kaulos vai lai samazinātu kalcija daudzumu);
- ja Jums ir nieru darbības traucējumi vai tie bijuši agrāk;
- ja Jūs nevarat katru dienu lietot kalciju saturošas pārtikas piedevas;
- ja Jums ir izoperēti daži vai visi epitēlijķermenīšu dziedzeri kaklā;
- ja Jums ir izoperēta daļa no zarnām.

Pēcreģistrācijas periodā ir ziņots par blakusparādību, ko sauc par žokļa osteonekrozi (ŽON) (kaulu bojājumu žoklī) pacientiem, kuri saņēmuši zoledronskābi osteoporozes ārstēšanai. ŽON var rasties arī pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

Ir svarīgi mēģināt novērst ŽON rašanos, jo tā ir sāpīga slimība, kuru var būt grūti ārstēt. Lai samazinātu žokļa osteonekrozes rašanās risku, Jums ir jāveic daži piesardzības pasākumi.

Pirms Zoledronic Acid Hospira ārstēšanas saņemšanas informējiet savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu, šādos gadījumos:

- ja Jums ir jebkādas mutes dobuma vai zobu problēmas, piemēram, nepietiekama mutes higiēna, smaganu slimības vai, ja Jums ir ieplānota zobu ekstrakcija;
- ja Jūs regulāri neveicat zobu pārbaudes vai, ja Jums sen nav veikta zobu pārbaude;
- ja Jūs smēķējat (jo tā var palielināties zobu problēmu risks);
- ja Jūs iepriekš esat ārstēts ar bisfosfonātu (to lieto, lai novērstu kaulu slimības);
- ja Jūs lietojat zāles, kuras sauc par kortikosteroīdiem (piemēram, prednizolonu vai deksametazonu);
- ja Jums ir vēzis.

Jūsu ārsts var Jums lūgt veikt zobu pārbaudi pirms ārstēšanās ar Zoledronic Acid Hospira uzsākšanas.

Terapijas ar Zoledronic Acid Hospira laikā Jums ir jāievēro laba mutes dobuma higiēna, (tai skaitā, regulāri jātīra zobus) un regulāri jāveic zobu pārbaudes. Ja Jūs lietojat zobu protēzes, Jums ir jāpārliedz, vai tās pietiekami pieguļ. Ja Jums veic zobu ārstēšanu vai, ja drīz plānojat veikt zobu ķirurģiskas manipulācijas (piemēram, zobu ekstrakcijas), informējiet savu ārstu par Jūsu zobu ārstēšanu un pastāstiet savam zobārstam, ka Jūs lietojat Zoledronic Acid Hospira. Nekavējoties informējiet savu ārstu, ja Jums rodas jebkādas problēmas mutes dobumā, kā piemēram, zobu kustīgums, sāpes vai pietūkums, vai nedzīstošas čūlas vai izdalījumi, jo tās var būt žokļa osteonekrozes pazīmes.

Kontroles pārbaudes

Pirms katras Zoledronic Acid Hospira devas ievadīšanas Jūsu ārstam Jums jāveic asins analīzes, lai pārbaudītu Jūsu nieru funkcijas (kreatinīna līmeni). Svarīgi, lai dažas stundas pirms Zoledronic Acid Hospira devas ievadīšanas Jūs izdzertu vismaz divas glāzes šķidruma (piemēram, ūdens), kā to norādījis Jūsu veselības aprūpes speciālists.

Bērni un pusaudži

Zoledronic Acid Hospira nav ieteicams lietot personām, kas nav sasniegušas 18 gadu vecumu.

Citas zāles un Zoledronic Acid Hospira

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Svarīgi Jūsu ārstam ir zināt par visām zālēm, kuras Jūs lietojat, it īpaši, ja Jūs lietojat zāles kas var kaitēt Jūsu nierēm, piemēram, aminoglikozīdus vai diurētiskos līdzekļus („tabletes ūdens izvadīšanai”), kas var izraisīt dehidratāciju.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, Jums nedrīkst ievadīt Zoledronic Acid Hospira.

Pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ja pēc Zoledronic Acid Hospira ievadīšanas Jums rodas reibonis, nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpojiet mehānismus līdz brīdim, kad jūtaties labāk.

Zoledronic Acid Hospira satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk kā 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā – būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Zoledronic Acid Hospira

Rūpīgi ievērojiet visus ārsta vai medmāsas sniegtos norādījumus. Neskaidrību gadījumā vaicājiēt ārstam vai medmāsai.

Pedžeta slimības ārstēšanai Zoledronic Acid Hospira drīkst parakstīt tikai ārsti, kam ir pieredze Pedžeta kaulu slimības ārstēšanā.

Parastā deva ir 5 mg, ko ārsts vai medmāsa sākotnējās infūzijas veidā ievada Jums vēnā. Infūzijas ilgums būs vismaz 15 minūtes. Zoledronic Acid Hospira var darboties ilgāk nekā vienu gadu un Jūsu ārsts Jums paziņos, ja būs nepieciešams Jūs ārstēt atkārtoti.

Ārsts var Jums ieteikt papildus lietot kalciju vai D vitamīnu (piemēram, tabletes) vismaz pirmās desmit dienas pēc Zoledronic Acid Hospira ievadīšanas. Ir svarīgi, lai Jūs rūpīgi ievērotu šos norādījumus, lai pēc infūzijas kalcija līmenis asinīs nekļūtu pārāk zems. Ārsts Jūs informēs par hipokalciēmijas simptomiem.

Zoledronic Acid Hospira kopā ar uzturu un dzērienu

Pirms un pēc ārstēšanas ar Zoledronic Acid Hospira noteikti dzeriet pietiekami daudz šķidruma (vismaz vienu vai divas glāzes), kā to norādījis Jūsu ārsts. Tas palīdzēs novērst šķidruma zudumu. Terapijas ar Zoledronic Acid Hospira dienā Jūs varat ēst kā parasti. Tas ir īpaši svarīgi pacientiem, kuri lieto diurētiskos līdzekļus („tabletes ūdens izvadīšanai”) un gados vecākiem pacientiem (vecumā 65 gadi un vairāk).

Ja Jums nav ievadīta Zoledronic Acid Hospira deva

Pēc iespējas ātrāk sazinieties ar ārstu vai slimnīcu, lai Jūsu apmeklējumu plānotu atkārtoti.

Pirms Zoledronic Acid Hospira terapijas pārtraukšanas

Ja Jūs apsverat Zoledronic Acid Hospira terapijas pārtraukšanu, lūdzu, ierodieties uz nākamo vizīti un apspriediet to ar savu ārstu. Jūsu ārsts Jums paskaidros un izlems, cik ilgi Jūs jāārstē ar Zoledronic Acid Hospira.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiēt ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Blakusparādības, kas saistītas ar pirmo infūziju, sastopamas ļoti bieži (attīstās vairāk nekā 30% pacientu), bet pēc katras nākamās infūzijas to biežums samazinās. Lielākā daļa blakusparādību, piemēram, drudzis un drebuļi, sāpes muskuļos vai locītavās un galvassāpes, attīstās pirmo trīs dienu laikā pēc Zoledronic Acid Hospira devas lietošanas. Šie simptomi parasti ir viegli līdz vidēji smagi un izzūd trīs dienu laikā. Jūsu ārsts var ieteikt lietot vieglu pretsāpju līdzekli, piemēram, ibuprofēnu vai

paracetamolu, lai mazinātu šīs blakusparādības. Šo blakusparādību rašanās iespēja mazinās līdz ar katru nākamo Zoledronic Acid Hospira devu.

Dažas blakusparādības var būt nopietnas

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

Pacientiem, kuri saņēma zoledronskābi pēcmenopauzes osteoporozes ārstēšanai, tika novērota neregulāra sirdsdarbība (priekškambaru mirdzēšana). Nav noskaidrots, vai šo neregulāro sirdsdarbību izraisa zoledronskābe, bet Jums jāpastāsta savam ārstam, ja Jūs novērojat sev šādus simptomus pēc Zoledronic Acid Hospira saņemšanas.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

Pietūkums, apsārtums, sāpes vai nieze acī vai acs paaugstināta jutība pret gaismu.

Ļoti reti: (var rasties līdz 1 no 10 000 cilvēkiem)

Ja Jums ir sāpes ausī, izdalījumi no auss un/vai auss infekcija, konsultējieties ar ārstu. Šīs var būt auss kaulu bojājuma pazīmes.

Nav zināmi (blakusparādību biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem)

Sāpes mutē un/vai žoklī, pietūkums vai nedzīstošas čūlas mutē vai žoklī, izdalījumi, nejutīgums vai smaguma sajūta žoklī, vai zobu izkrišana šie simptomi var liecināt par žokļa kaulu bojājumiem (osteonekrozi). Ja Jūs novērojat kādu no šiem simptomiem ārstēšanās ar Zoledronic Acid Hospira laikā vai pēc ārstēšanās pārtraukšanas, nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu un zobārstu.

Var rasties nieru darbības traucējumi (piemēram, samazināta urīna izdalīšanās). Pirms katras Zoledronic Acid Hospira devas ievadīšanas Jūsu ārstam Jums jāveic asins analīzes, lai pārbaudītu Jūsu nieru funkcijas. Svarīgi, lai dažas stundas pirms Zoledronic Acid Hospira devas ievadīšanas Jūs izdertu vismaz divas glāzes šķidruma (piemēram, ūdens), kā to norādījis Jūsu veselības aprūpes speciālists.

Ja Jums rodas kāda no šīm blakusparādībām, nekavējoties izstāstiet to ārstam.

Zoledronic Acid Hospira var arī izraisīt citas nevēlamas blakusparādības

Ļoti bieži (var rasties vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

Drudzis.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

Galvassāpes, reibonis, slikta dūša, vemšana, caureja, sāpes muskuļos, sāpes kaulos un/vai locītavās, sāpes mugurā, rokās vai kājās, gripai līdzīgi simptomi (piemēram, nogurums, drebuļi, sāpes locītavās un muskuļos), drebuļi, nogurums un intereses zudums, vājums, sāpes, slikta pašsajūta, pietūkums un/vai sāpes infūzijas vietā.

Pacientiem ar Pedžeta slimību ziņots par simptomiem, ko izraisa pazemināts kalcija līmenis asinīs, piemēram, muskuļu spazmām, nejutīgumu vai notirpuma sajūtu, īpaši apvidū ap muti.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

Gripa, augšējo elpošanas ceļu infekcijas, samazināts sarkano asins šūnu skaits, ēstgribas zudums, bezmiegs, miegainība, tai skaitā pavājināta uzmanība un apziņa, notirpuma sajūta vai nejutīgums, izteikts nogurums, trīce, īslaicīgs samaņas zudums, acs infekcija vai kairinājums vai iekaisums ar sāpēm un apsārtumu, griešanās sajūta, paaugstināts asinsspiediens, pietvīkums, klepus, elpas trūkums,

kuņģa darbības traucējumi, sāpes vēderā, aizcietējums, sausums mutē, grēmas, izsitumi uz ādas, pastiprināta svīšana, nieze, ādas apsārtums, sāpes kaklā, muskuļu, kaulu un/vai locītavu stīvums, locītavu pietūkums, muskuļu spazmas, sāpes plecā, sāpes krūšu muskuļos un krūškurvī, locītavu iekaisums, muskuļu vājums, izmainīti nieru testu rezultāti, bieža urinācija, roku, potīšu vai pēdu tūska, slāpes, zobu sāpes, garšas sajūtas traucējumi.

Reti (var rasties līdz 1 no 1 000 cilvēkiem)

Retos gadījumos varētu rasties netipiski augšstilba kaula lūzumi, it īpaši pacientiem, kuri saņem ilgstošu osteoporozes ārstēšanu.

Ja Jums attīstās sāpes, vājums vai diskomforta sajūta augšstilba, gūžas vai cirkšņa apvidū, pastāstiet par to savam ārstam, jo tās varētu būt augšstilba kaula iespējama lūzuma agrīnas pazīmes. Pazemināts fosfātu līmenis asinīs.

Nav zināmi (blakusparādību biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem)

Smagas alerģiskas reakcijas, tai skaitā reibonis un apgrūtināta elpošana, galvenokārt sejas un rīkles pietūkums, pazemināts asinsspiediens, sāpes mutē, zobu sāpes un sāpes žoklī, pietūkums vai čūlas mutē, nejutīgums vai smaguma sajūta žoklī, vai zobu izkrišana, nieru darbības traucējumi (piemēram, samazināta urīna izdalīšanās), sekundāra dehidratācija akūtas fāzes reakciju gadījumā (pēc devas ievadīšanas no tādiem simptomiem kā, piemēram, drudzis, vemšana un caureja).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju**. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Zoledronic Acid Hospira

Jūsu ārsts, farmaceits vai medmāsa zina, kā pareizi uzglabāt Zoledronic Acid Hospira.

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes.
- Neatvērtai pudelei nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.
- Pēc pudeles atvēršanas zāles jāizlieto nekavējoties, lai izvairītos no mikrobioloģiskā piesārņojuma. Ja tās netiek ievadītas uzreiz, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem līdz ievadīšanai ir atbildīgs lietotājs, taču šis laiks parasti nedrīkstētu pārsniegt 24 stundas 2°C - 8°C temperatūrā. Ledusskapī uzglabātam šķīdumam pirms ievadīšanas jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Zoledronic Acid Hospira 5 mg/100 ml šķīdums infūzijām satur

- Aktīvā viela ir zoledronskābe. Katrs maiss ar 100 ml šķīduma satur 5 mg bezūdens zoledronskābes (monohidrāta veidā).
- Viens ml šķīduma satur 0,05 mg bezūdens zoledronskābes (monohidrāta veidā).
- Citas sastāvdaļas ir mannīts, nātrijs citrāts un ūdens injekcijām.

Zoledronic Acid Hospira ārējais izskats un iepakojums

Zoledronic Acid Hospira ir dzidrs, bezkrāsains šķīdums. Tas tiek piegādāts 100 ml plastmasas maisos un ir lietošanai gatavs šķīdums infūzijām. Katrā iepakojumā ir viens maiss.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Beļģija

Ražotājs

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Beļģija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

BE/LU

Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0) 2 554 62 11

LT

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 370 52 51 4000

BG

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

CZ

Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

HU

Pfizer Kft.
Tel: + 36 1 488 37 00

DK

Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 20 11 00

MT

Drugsales Ltd
Tel: +356 21 419 070/1/2

DE

PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

NL

Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

EE

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

NO

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

EL

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

AT

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

ES

Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

PL

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 335 61 00

FR

Pfizer
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

PT

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 55 00

HR

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

RO

Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 (0)21 207 28 00

IE

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0) 1304 616161

SI

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

IS

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

SK

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

IT

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

FI

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

CY

Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: 24656165

SE

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

LV

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: + 371 670 35 775

UK (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: + 44 (0) 1304 616161

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

INFORMĀCIJA VESELĪBAS APRŪPES SPECIĀLISTIEM**Kā sagatavo un ievada Zoledronic Acid Hospira**

- Zoledronic Acid Hospira ir lietošanai gatavs šķīdums infūzijām.

Tikai vienreizējai lietošanai. Viss neizlietotais šķīdums ir jāiznīcina. Drīkst lietot tikai dzidru šķīdumu, kurā nav redzamas daļiņas un kuram nav mainījies krāsa. Zoledronic Acid Hospira nav atļauts sajaukt vai ievadīt intravenozi kopā ar jebkādam citām zālēm un tas ir jāievada caur atsevišķu infūzijas līniju ar vienmērīgu infūzijas ātrumu. Infūzijas laiks nedrīkst būt īsāks par 15 minūtēm. Zoledronic Acid Hospira nedrīkst nonākt saskarē ar kalciju saturošiem šķīdumiem. Ja šķīdums uzglabāts ledusskapī, pirms ievadīšanas tam jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai. Infūzijas sagatavošanas laikā jāievēro aseptikas noteikumi. Infūzija jāievada saskaņā ar standarta medicīnisko praksi.

Kā uzglabāt Zoledronic Acid Hospira

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un maisa pēc Derīgs līdz.
- Neatvērtam iepakojumam/maisam nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.
- Pēc maisa atvēršanas zāles jālieto nekavējoties, lai izvairītos no mikrobioloģiskā piesārņojuma. Ja tās nelieto uzreiz, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem līdz lietošanai ir atbildīgs lietotājs, un

šis laiks parasti nedrīkstētu pārsniegt 24 stundas temperatūrā $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$. Ja šķīdums uzglabāts ledusskapī, pirms ievadīšanas tam jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai.