

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zoledronic acid Mylan 4 mg/5 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens flakons ar 5 ml koncentrāta satur 4 mg zoledronskābes (*Zoledronic acid*) (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.

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

Zoledronic acid Mylan šķīdumu infūzijām pacientiem drīkst parakstīt un ievadīt tikai veselības aprūpes speciālisti, kuriem ir pieredze intravenozi lietojamo bisfosfonātu grupas zāļu ievadē. Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar Zoledronic acid Mylan, 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 bagātinātāji - 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 2-3 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 vienreizēja deva 4 mg zoledronskābes.

Nieru darbības traucējumi

TIH:

Terapija ar zoledronskābi 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 $> 400 \mu\text{mol/l}$ jeb $> 4,5 \text{ mg/dl}$, netika iekļauti. TIH slimniekiem, kuriem kreatinīna koncentrācija serumā ir $< 400 \mu\text{mol/l}$ vai $< 4,5 \text{ mg/dl}$, devas korekcija nav nepieciešama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ar skeleta sistēmu saistītu patoloģiju profilaksei 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 Kokrofta-Golta (Cockcroft-Gault) formulu. Zoledronskābe nav ieteicama pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem jau pirms terapijas sākuma, kas šai pacientu grupai ir CLcr $< 30 \text{ ml/min}$. Zoledronskābes klīniskajos pētījumos netika iekļauti pacienti, kuriem kreatinīna līmenis serumā bija $> 265 \mu\text{mol/l}$ jeb $> 3,0 \text{ mg/dl}$.

Pacientiem ar metastāzēm kaulos un viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (šai pacientu grupā CLcr $30\text{--}60 \text{ ml/min}$) 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 ($\text{mg}\cdot\text{hr/l}$) (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 darbības pasliktinās. Klīniskajos pētījumos nieru darbības pasliktinājums ir definēts šādi:

- pacientiem, kam sākotnēji kreatinīna koncentrācija ir normas robežās ($< 1,4 \text{ mg/dl}$ vai $< 124 \mu\text{mol/l}$) - pieaugums par $0,5 \text{ mg/dl}$ vai $44 \mu\text{mol/l}$;
- pacientiem, kam jau sākotnēji ir patoloģiska kreatinīna koncentrācija ($> 1,4 \text{ mg/dl}$ vai $> 124 \mu\text{mol/l}$) - pieaugums par $1,0 \text{ mg/dl}$ vai $88 \mu\text{mol/l}$.

Klīnisko pētījumu laikā terapiju ar zoledronskābi pabeidza tikai tad, ja kreatinīna koncentrācija atgriezās pie rādītāja, kas ir ne vairāk kā 10% no sākotnējās koncentrācijas (skatīt 4.4. apakšpunktu). Terapija ar zoledronskābi 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 Mylan 4 mg/5 ml koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai pēc atšķaidīšanas 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 apakšpunktā „Devas” un 4.4. apakšpunktu).

Norādījumi par samazināto Zoledronic acid Mylan devu pagatavošanu

Ar šļirci paņemiet tik daudz koncentrāta, cik norādīts tālāk:

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

Ieteikumus par zāļu atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā. Paņemtais koncentrāta daudzums jāizšķīdina 100 ml sterila nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) injekciju šķīdumā vai 5% m/tilp. glikozes šķīdumā. Deva jāievada vienā intravenozā infūzijā ne ātrāk kā 15 minūtēs.

Zoledronic acid Mylan 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 zoledronskābes 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 pacients ir pietiekami hidratēts, 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 ārstēšanas ar zoledronskābi sākuma ir rūpīgi jākontrolē. Iestājoties hipokalciēmijai, hipofosfātēmijai vai hipomagniēmijai, var būt nepieciešama īslaicīga terapija ar uztura bagātinātājiem. Pacientiem ar neārstētu hiperkalciēmiju parasti ir zināmas pakāpes nieru darbības traucējumi, tādēļ jāapsver nepieciešamība rūpīgi kontrolēt nieru darbību.

Zoledronic acid Mylan satur to pašu aktīvo vielu, ko satur zāles, indicētas osteoporozes un Pedžeta kaulu slimības (deformējošās osteodistrofijas) ārstēšanai. Ar Zoledronic acid Mylan ārstēti pacienti 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 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 -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, lai gan retāk, novēro arī dažiem pacientiem, kas ieteicamās zoledronskābes devas ar skeleta sistēmu saistītu patoloģiju profilaksei saņem hroniski.

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. Pēcregistrācijas 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.

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

- Bisfosfonātu stiprums (stiprākam savienojumam ir lielāks risks), ievadīšanas veids (lietojot parenterāli, ir lielāks risks) un kopējā bisfosfonātu deva.
- Vēzis, vienlaikus esoši stāvokļi (piemēram, anēmija, koagulopātijas, infekcija), smēķēšana.
- Vienlaikus ārstēšana: ķīmijterapija, angiogēnēzes inhibitori (skatīt 4.5. apakšpunktu), staru terapija galvai un kaklam, kortikosteroīdi.
- Zobu slimības anamnēzē, nepietiekama mutes dobuma higiēna, periodontālas slimības, invazīvas zobu procedūras (piemēram, zobu ekstrakcija) un nepietiekami pieguļošas zobu protēzes.

Terapijas ar Zoledronic acid Mylan 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 kaulu osteonekroze lietojot bisfosfonātus, dentālas ķirurģiskas manipulācijas var paasināt stāvokli. Nav pieejama informācija, lai izlemtu, vai terapijas ar bisfosfonātiem pārtraukšana tiešām samazinās žokļa kaulu 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.

Citu ķermeņa daļu 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.

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

Skeleta muskuļu sāpes

Pēcregistrācijas 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 atkārtosanos.

Netipiski augšstilba kaula lūzumi

Saņemti ziņojumi par netipiskiem subtrohanteriāliem un diafizāriem augšstilba kaula lūzumiem, galvenokārt pacientiem, kuri saņēmuši ilgstošu osteoporozes ārstēšanu. Šādi taisni vai 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 augšstilbā, gūžas vai cirkšņa apvidū, un pacientiem, kuriem attīstās šādi simptomi, jāveic iespējamā augšstilba kaula lūzuma izmeklēšana.

Hipokalcēmija

Saņemti ziņojumi par hipokalcēmijas gadījumiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar Zoledronic acid Mylan. Smagas hipokalcēmijas gadījumos sekundāri ziņots par sirds aritmiju un neiroloģiskām blakusparādībām (tai skaitā krampjiem, hipoestēziju un tetāniju). Tika ziņots par smagas hipokalcēmijas gadījumiem ar hospitalizāciju. Dažos gadījumos var rasties dzīvībai bīstama hipokalcēmija (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ieteicams ievērot piesardzību, lietojot Zoledronic acid Mylan kopā ar zālēm, kuras mēdz izraisīt hipokalcēmiju, jo tās var radīt sinerģisku ietekmi, izraisot smagu hipokalcēmiju (skatīt 4.5. apakšpunktu). Pirms uzsākt ārstēšanu ar Zoledronic acid Mylan, jānosaka kalcija līmenis serumā un jākorrigē hipokalcēmija. Pacientiem ieteicama adekvāta kalcija un D vitamīna uzņemšana.

Zoledronic acid Mylan satur nātriju.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) flakonā - būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

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.

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

Lietojot Zoledronic acid Mylan 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 spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, tādēļ Zoledronic acid Mylan 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 šādiem būtiskiem riskiem: nieru darbības traucējumi, žokļa kaulu osteonekroze, akūtās fāzes reakcijas, hipokalcēmija, kambaru fibrilācija, anafilakse, intersticiāla plaušu slimība. Visu konstatēto risku biežums apkopots tabulā Nr. 1.

Tabulā apkopoto blakusparādību saraksts

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

Tabula Nr. 1.

Nevēlamo blakusparādību izpausmes ir norādītas atkarīgi no to novērotā biežuma, vispirms norādot biežāk novērotās, izmantojot šādus biežuma apzīmējumus: 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).

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Bieži:	Anēmija
Retāk:	Trombocitopēnija, leukopēnija
Reti:	Pancitopēnija
Imūnās sistēmas traucējumi	
Retāk:	Paaugstinātas jutības reakcijas
Reti:	Angioneirotiska tūska
Psihiskie traucējumi	
Retāk:	Uzbudinājums, miega traucējumi
Reti:	Apjukums
Nervu sistēmas traucējumi	
Bieži:	Galvassāpes
Retāk:	Reibonis, parestēzija, garšas sajūtas izmaiņas, hipoestēzija, hiperestēzija, trīce, miegainība
Ļoti reti:	Krampji, hipoestēzija un tetānija (sekundāri hipokalciēmijai)
Acu bojājumi	
Bieži:	Konjunktivīts
Retāk:	Neskaidra redze, sklerīts un orbītas iekaisums
Reti:	Uveīts
Ļoti reti:	Episklerīts
Sirds funkcijas traucējumi	
Bieži:	Hipertensija, hipotensija, priekškambaru fibrilācija, hipotensija, kas izraisa ģīboni vai cirkulatoro kolapsu
Reti:	Bradikardija, sirds aritmija (sekundāri hipokalciēmijai)
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Retāk:	Elpas trūkums, klepus, bronhu konstrikcija
Reti:	Intersticiāla plaušu slimība
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Bieži:	Slikta dūša, vemšana, samazināta apetīte
Retāk:	Caureja, aizcietējums, sāpes vēderā, dispepsija, stomatīts, sausuma sajūta mutē
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Retāk:	Nieze, izsitumi (tai skaitā - eritematozi un makulozi izsitumi), pastiprināta svīšana
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Bieži:	Sāpes kaulos, muskuļos un locītavās, ģeneralizētas sāpes
Retāk:	Muskuļu spazmas, žokļa kaulu osteonekroze
Ļoti reti:	Ārējā dzirdes kanāla osteonekroze (bisfosfonātu klases nevēlamā blakusparādība) un osteonekroze citās ķermeņa daļās, tajā skaitā gūžā un augšstilbā
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
Bieži:	Nieru darbības traucējumi
Retāk:	Akūta nieru mazspēja, hematūrija, proteīnūrija
Reti:	Iegūts Fankoni sindroms
Nav zināms:	Tubulointerstiāls nefrīts
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
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
Izmeklējumi	
Ļoti bieži:	Hipofosfatēmija
Bieži:	Asinīs pieaug kreatinīna un urīnvielas koncentrācija, hipokaliēmija
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 skeleta saistīto blakusparādību profilaksi pacientiem ar metastātiskām ļaundabīgām patoloģijām, kas skar kaulus, nieru darbības traucējumu, kas iespējami saistīti ar zoledronskābes lietošanu (nevēlamas blakusparādības), biežums bija šāds: multipla 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).

Žokļa osteonekroze

Saņemti ziņojumi par žokļa kaulu 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 zoledronskābes 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 zoledronskābe 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 artrīts 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 šādām blakusparādībām (attīstās reti): netipiski subtrohanteriāli un diafizāri augšstilba kaula lūzumi (bisfosfonātu klasei raksturīgas blakusparādības).

Ar hipokalciēmiju saistītas nevēlamas blakusparādības

Hipokalciēmija ir būtisks identificēts riska faktors apstiprinātajām Zoledronic acid Mylan indikācijām. Pamatojoties uz klīniskajos pētījumos un pēc-reģistrācijas periodā konstatēto gadījumu pārskatu, ir pietiekoši pierādījumu, lai apstiprinātu saistību starp ārstēšanu ar Zoledronic acid Mylan, 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 ievadišanu 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 pieder pie bisfosfonātu grupas savienojumiem, tās iedarbība galvenokārt ir novērojama kaulos. Tā inhibē kaulu osteoklastu resorbciju.

Bisfosfonātu selektīvā 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 mehāniskajām 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 zoledronskābes īpašības:

- *In vivo*: viela inhibē kaulu osteoklastu resorbciju, ietekmē kaulu smadzeņu mikrovidi, padarot to mazāk caurlaidīgu audzēju šūnu augšanai. Tai ir arī antiangiogēna un pretsāpju iedarbība.
- *In vitro*: viela 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 zālēs 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 > kā par 5 mēnešiem un samazina saslimstību 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, un 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 tabulā Nr. 2.

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 > 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 tabulā Nr. 3.

Tabula Nr. 2: Efektivitātes 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

Tabula Nr. 3: Efektivitātes 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	

	<u>Jebkāda veida SRE (+TIH)</u>		<u>Lūzumi*</u>		<u>Kaulu staru terapija</u>	
	zoledron-skābe 4 mg	Placebo	zoledron-skābe 4 mg	Placebo	zoledron-skābe 4 mg	Placebo
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 dziedzerā 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%. Efektivitātes pētījuma rezultāti ir attēloti tabulā Nr. 4.

Tabula Nr. 4: Efektivitātes rezultāti (pacienti ar krūts dziedzerā vēzi un multiplo mielomu)

	<u>Jebkāda veida SRE (+TIH)</u>		<u>Lūzumi*</u>		<u>Kaulu staru terapija</u>	
	zoledron-skābe 4 mg	Pam 90 mg	zoledron-skābe 4 mg	Pam 90 mg	zoledron-skābe 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

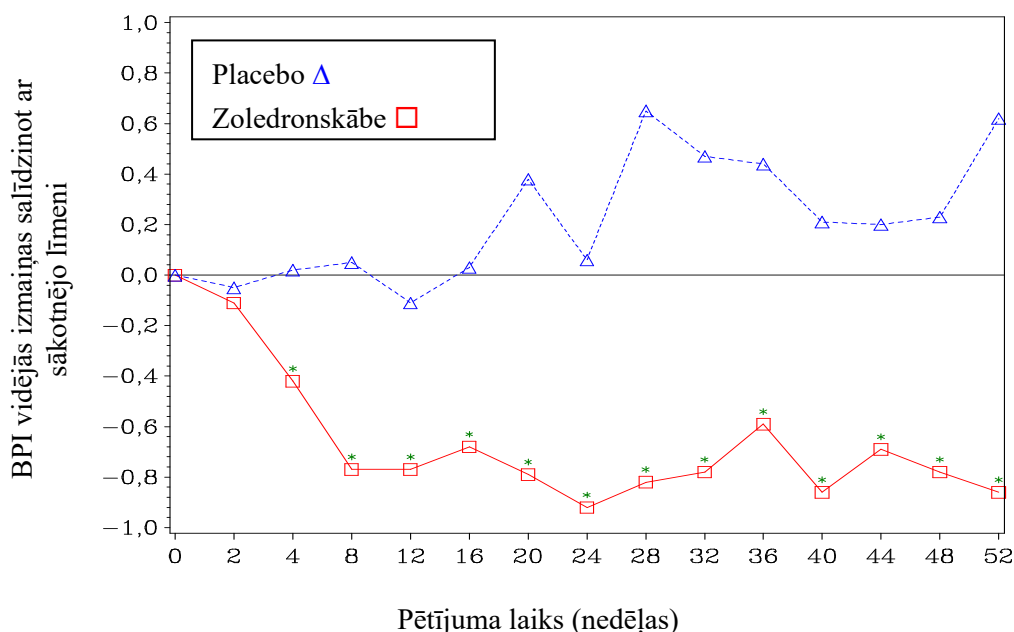
4 mg zoledronskābes arī tika pētīta dubultmaskētā, randomizētā, placebo kontrolētā pētījumā, kurā piedalījās 228 pacienti, kuriem dokumentētas krūts vēža izraisītas metastāzes kaulos, lai izvērtētu, kā

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.

Attēls Nr. 1.: BPI vidējās izmaiņas salīdzinot ar sākotnējo līmeni. Statistiski ticamas 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 ekskreciju ar urīnu. 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 - 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:

Tabula Nr. 5: 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 pa 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 ticamas 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) visās pacientu grupās bija līdzīgs gan pēc tipa, gan smaguma pakāpes.

Pediātriskā populācija

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

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 osteogēnēzes 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 perorālus D vitamīnu un kalciju saturošus uztura bagātinātājus. 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 pārkumu. 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. Kopumā kaulu lūzumu gadījumu skaits ar zoledronskābi un pamidronātu ārstētajiem pacientiem bija līdzīgs: 43% (32/74) pret 41% (31/76). Kaulu lūzumu riska interpretācija ir apgrūtināta saistībā 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). Tabulā Nr. 6 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).

Tabula Nr. 6: 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:	Hipokalciēmija
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, 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 populācijās 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 un 15 minūšu ilgas 2, 4, 8 un 16 mg lielas zoledronskābes devas infūzijas 64 pacientiem ar metastāzēm kaulos tika iegūti šādi farmakokinētikas 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 $t_{\alpha/2}$ un $t_{\beta/2}$ ir attiecīgi 0,24 un 1,87 stundas, pēc kā seko ilga eliminācijas fāze, kuras terminālais pusperiods $t_{\gamma/2}$ 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 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. Tas liecina, ka aknu darbības loma zoledronskābes farmakokinētikā nav liela.

Zoledronskābes nieru klīrenss korelē ar kreatinīna klīrensu un atbilst $75 \pm 33\%$ kreatinīna klīrensa. Vidējais kreatinīna klīrenss 64 pētītajiem vēža slimniekiem vidēji 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 osteogēnēzi 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

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

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 - 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

Nātrijs citrāts
Nātrijs hidroksīds
Sālsskābe
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Lai izvairītos no iespējamās nesaderības, Zoledronic acid Mylan koncentrāts ir jāatšķaida ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām vai 5% m/tilp. glikozes šķīdumu.

Šīs zāles nedrīkst sajaukt ar kalcija jonus vai citiem divvērtīgus katjonus saturošiem infūziju šķīdumiem, piemēram, Ringera laktāta šķīdumu, un tas jāievada vienas intravenozas infūzijas veidā izmantojot atsevišķu infūzijas sistēmu.

Pētījumos ar poliolefīna infūziju maisiem (kuros iepildīts 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdums injekcijām vai 5% m/tilp. glikozes šķīdums) nav konstatēta nesaderība ar Zoledronic acid Mylan.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

Pēc atšķaidīšanas: Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 48 stundas 2°C-8°C temperatūrā un 25°C temperatūrā pēc atšķaidīšanas ar 100 ml 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām vai 5% m/tilp. glikozes šķīduma (minimālā koncentrācija: 3 mg/100 ml; maksimālā koncentrācija: 4 mg/100 ml).

No mikrobioloģiskā viedokļa, zāles ir jāizlieto nekavējoties. Ja tās netiek izlietotas nekavējoties, par sagatavotā šķīduma uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas atbildīgs ir lietotājs un šis laiks parasti nedrīkst būt ilgāks par 24 stundām 2°C-8°C temperatūrā, ja atšķaidīšana ir veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos. Ja šķīdums glabāts 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

15 ml bezkrāsaina I tipa stikla flakoni ar brombutilgumijas aizbāzni un alumīnija vāciņu, kam ir noņemama plastmasas daļa.

Katrs flakons satur 5 ml koncentrāta.

Iepakojumi satur 1, 4 vai 10 flakonus, vai vairāku kastīšu iepakojumi, kas satur 4 (4 kastītes pa 1 flakonam) flakonus.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Pirms ievadīšanas 5 ml koncentrāta no flakona vai nepieciešamais paņemtā koncentrāta daudzums ir jāatšķaida ar 100 ml kalcija jonus nesaturošu infūzijas šķīdumu (9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām vai 5% m/tilp. glikozes šķīdumu).

Papildu informāciju par Zoledronic acid Mylan lietošanu, tostarp norādījumus par samazināto devu sagatavošanu, skatīt 4.2. apakšpunktā.

Infūzijas sagatavošanas laikā jāievēro aseptikas noteikumi. Tikai vienreizējai lietošanai.

Drīkst lietot tikai dzidru šķīdumu, kurā nav redzamu daļiņu un kuram nav mainījusies krāsa.

Neizlietoto Zoledronic acid Mylan šķīdumu infūzijām veselības aprūpes speciālists nedrīkst izliet vietējā kanalizācijas sistēmā.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Īrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/12/786/001-004

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 23.08.2012

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 24.05.2017

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(-I), 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(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

HIKMA FARMACÊUTICA (PORTUGAL) S.A.
Estradra do Rio da Mó, n°8
8-A e 8-B, Fervença
Terrugem SNT, 2705-906
Portugāle

VIATRIS SANTE
1 Rue de Turin,
69007 Lyon
Francija

STERISCIENCE Sp. z o.o.
ul. Daniszewska 10
03-230 Warszawa
Polija

FALORNI S.r.l
Via dei Frilli 25
50019 Sesto Fiorentino (FI)
Itālija

KYMOS S.L.
Ronda de Can Fatjó, 7B
Parc Tecnologic Del Vallès
Cerdanyola Del Vallès
08290 Barcelona
Spānija

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

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

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 jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2 modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts 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.

Riska mazināšanas papildu 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

KARTONA KASTĪTE AR 1 FLAKONU

KARTONA KASTĪTE AR 4 FLAKONIEM

KARTONA KASTĪTE AR 10 FLAKONIEM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zoledronic acid Mylan 4 mg/5 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

Zoledronic acid

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

Viens flakons satur 4 mg zoledronskābes (monohidrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī nātrija citrātu, nātrija hidroksīdu, sālsskābi un ūdeni injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

1 flakons 5 ml

4 flakoni 5 ml

10 flakoni 5 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tikai vienreizējai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas.

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****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/12/786/001	1 flakons
EU/1/12/786/002	4 flakoni
EU/1/12/786/003	10 flakoni

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:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA (BEZ “BLUE BOX”)

KARTONA KASTĪTE AR 1 FLAKONU KĀ DAĻAI NO VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMA AR 4 FLAKONIEM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zoledronic acid Mylan 4 mg/5 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
Zoledronic acid

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

Viens flakons satur 4 mg zoledronskābes (monohidrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī nātrija citrātu, nātrija hidroksīdu, sālsskābi un ūdeni injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

1 flakons 5 ml. Vairāku kastīšu iepakojuma daļa. Nav pārdodams atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tikai vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas.

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

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/12/786/004 Vairāku kastīšu iepakojums: 4 flakoni (4 iepakojumi pa 1 flakonam)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA (AR “BLUE BOX”)

ETIĶETE UZ VAIRĀKU KASTIŠU IEPAKOJUMA AR 4 FLAKONIEM (4 IEPAKOJUMI PA 1 FLAKONAM), KAS IETĪTA CAURSPĪDĪGĀ PLĒVĒ

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zoledronic acid Mylan 4 mg/5 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
Zoledronic acid

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

Viens flakons satur 4 mg zoledronskābes (monohidrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī nātrija citrātu, nātrija hidroksīdu, sālsskābi un ūdeni injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

Vairāku kastīšu iepakojums: 4 (4 iepakojumi pa 1 flakonam) 5 ml flakoni

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tikai vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas.

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

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/12/786/004 Vairāku kastīšu iepakojums: 4 flakoni (4 iepakojumi pa 1 flakonam)

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 IEPAKOJUMĀ
FLAKONA ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Zoledronic acid Mylan 4 mg/5 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
Zoledronic acid
Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Zoledronic acid Mylan 4 mg/5 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai Zoledronic acid

Pirms zāļu ievadīšanas 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, 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 Mylan un kādam nolūkam tās/to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Zoledronic acid Mylan ievadīšanas
3. Kā saņemt Zoledronic acid Mylan
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Zoledronic acid Mylan
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Zoledronic acid Mylan un kādam nolūkam tās/to lieto

Zoledronic acid Mylan 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 (vēžu 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 Mylan ievadīšanas

Rūpīgi ievērojiet visus sava ārsta norādījumus.

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

Nelietojiet Zoledronic acid Mylan šādos gadījumos

- Ja Jūs barojat bērnu ar krūti.
- Ja Jums ir alerģija pret zoledronskābi vai 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 Mylan ievades 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 bijusi zobu izkrišana. Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Zoledronic acid Mylan 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 Mylan un informējiet savu ārstu par zobu ārstēšanu.

Ārstēšanās ar Zoledronic acid Mylan 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 kaulu osteonekrozi, pazīmes.

Lielāks žokļa kaulu 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 Zoledronic acid Mylan. 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 Mylan devas ievadīšanas. Jums tiks nodrošināta adekvāta kalcija un D vitamīna uzņemšana.

Lietošana pacientiem vecākiem par 65 gadiem

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

Bērni un pusaudži

Pusaudžiem un bērniem jaunākiem par 18 gadiem Zoledronic acid Mylan lietošana nav ieteicama.

Citas zāles un Zoledronic acid Mylan

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.
- Citas zoledronskābi saturošas zāles, kuras tiek lietotas osteoporozes un citu kaulu slimību, izņemot vēzi, ārstēšanā; vai jebkādu citus bisfosfonātus, jo nav zināma šo zāļu kombinēta iedarbība, pielietojot kopā ar Zoledronic acid Mylan.
- Antiangiogēnas zāles (tiek izmantotas vēža ārstēšanā), jo šo zāļu kombinācija ar zoledronskābi saistīta ar ziņojumiem par žokļa kaulu osteonekrozi (ŽKO).

Grūtniecība un barošana ar krūti

Jūs nedrīkstat saņemt Zoledronic acid Mylan grūtniecības laikā. Ja Jums ir vai varētu būt iestājusies grūtniecība, informējiet savu ārstu.

Jūs nedrīkstat saņemt Zoledronic acid Mylan, ja barojat bērnu ar krūti.

Ja esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ļoti retos gadījumos pēc zoledronskābes 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 Mylan satur nātriju.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) flakonā - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā saņemt Zoledronic acid Mylan

- Zoledronic acid Mylan ievadīšanu drīkst veikt veselības aprūpes speciālisti, kuriem ir pieredze intravenozi lietojamo bisfosfonātu grupas zāļu ievadīšanai vēnā.
- 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 Mylan ievada

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

Cik bieži tiek veikta Zoledronic acid Mylan ievadīšana

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

Kā ievada Zoledronic acid Mylan

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

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

Ja esat saņēmis Zoledronic acid Mylan 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 attīstīties mazāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

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

Retāk (var attīstīties mazāk nekā 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 Mylan laikā vai pēc tās pārtraukšanas, nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu un zobārstu.
- Pacientiem, kuri saņēma zoledronskābi pēcmenopauzes osteoporozes ārstēšanai, tika novērota neregulāra sirdsdarbība (priekšskambaru 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 attīstīties mazāk nekā 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 attīstīties mazāk nekā 1 no 10 000 cilvēku):

- 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, vai stīvums ārstēšanās ar Zoledronic acid Mylan laikā vai pēc ārstēšanās pārtraukšanas.

Nav zināms: biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem

- Nieru iekaisums (tubulointerstiāls nefrīts): pazīmes un simptomi var būt samazināts urīna daudzums, asinis urīnā, slikta dūša, vispārēja slikta pašsajūta.

Pastāstiet savam ārstam par jebkuru no turpmāk minētajām nevēlamajām blakusparādībām.

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

- Zems fosfātu līmenis asinīs.

Bieži (var attīstīties mazāk nekā 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 attīstīties mazāk nekā 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 attīstīties mazāk nekā 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 (audu, kas atrodas apkārt plaušu gaisa maisiem, iekaisums).
- Gripai līdzīgi simptomi, tai skaitā artrīts un locītavu pietūkums.
- Sāpīgs acs apsārtums un/vai pietūkums.

Ļoti reti (var attīstīties mazāk nekā 1 no 10 000 cilvēku):

- Ģībonis, ko izraisis pazemināts asinsspiediens.
- Stipras sāpes kaulos, locītavās un/vai muskuļos, kas dažkārt izraisījušas darba nespēju.

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 pielikuma](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Zoledronic acid Mylan

Jūsu ārsts, farmaceits vai medicīnas māsa zina, kā pareizi uzglabāt Zoledronic acid Mylan.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Zoledronic acid Mylan satur

- Aktīvā viela ir zoledronskābe. Viens flakons satur 4 mg zoledronskābes (monohidrāta veidā).
- Citas sastāvdaļas ir nātrijs citrāts, nātrijs hidroksīds, sālsskābe un ūdens injekcijām.

Zoledronic acid Mylan ārējais izskats un iepakojums

Zoledronic acid Mylan ir dzidrs un bezkrāsains koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

Koncentrāts ir pieejams caurspīdīga un bezkrāsaina stikla flakonā ar gumijas aizbāzni un noņemamu plastmasas vāciņu.

Viens flakons satur 5 ml koncentrāta.

Zoledronic acid Mylan tiek piegādāts iepakojumos pa 1, 4 vai 10 flakoniem, vai vairāku kastīšu iepakojumā, kas satur 4 iepakojumus, katrā pa 1 flakonam.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Īrija

Ražotājs

Hikma Farmacêutica S.A.
Estrada do Rio da Mó, n° 8, 8-A e 8-B
Fervença, Terrugem SNT, 2705-906
Portugāle

VIATRIS SANTE
1 Rue de Turin,
69007 Lyon
Francija

STERISCIENCE Sp. z o.o.
ul. Daniszewska 10
03-230 Warszawa
Polija

FALORNI S.r.l
Via dei Frilli 25
50019 Sesto Fiorentino (FI)
Itālija

KYMOS S.L.
Ronda de Can Fatjó, 7B
Parc Tecnologic Del Vallès
Cerdanyola Del Vallès
08290 Barcelona
Spānija

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

België/Belgique/Belgien

Viatis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatis UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatis CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatis Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatis ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatis Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

Viatis OÜ
Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatis Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Viatis Austria GmbH
Tel: + 43 1 86390

España

Viatri Pharmaceuticals, S.L.
Tel: + 34 900 102 712

France

Viatri Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatri Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Viatri Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Viatri Italia S.r.l.
Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatri SIA
Tel: +371 676 055 80

Polska

Viatri Healthcare Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatri d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatri Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatri Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatri AB
Tel: +46 (0)8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

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>

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

Kā sagatavo un ievada Zoledronic acid Mylan

- Lai sagatavotu infūzijas šķīdumu ar 4 mg zoledronskābes, koncentrātu (5 ml) tālāk atšķaida ar 100 ml kalcija jonus nesaturošu vai citiem divvērtīgus katjonus nesaturošu infūzijas šķīduma. Ja nepieciešama mazāka Zoledronic acid Mylan deva, vispirms ievēliet šļircē nepieciešamo tilpumu kā norādīts zemāk un tad atšķaidiet to ar 100 ml infūziju šķīduma. Lai izvairītos no iespējamās nesaderības, infūzijas šķīdumam, ko izmanto atšķaidīšanai, jābūt vai 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumam injekcijām vai 5% m/tilp. glikozes šķīdumam.

Zoledronic acid Mylan koncentrātu nedrīkst sajaukt ar šķīdumiem, kas satur kalcija jonus vai citus divvērtīgus katjonus, piemēram, Ringera laktāta šķīdumu.

Norādījumi par Zoledronic acid Mylan samazināto devu sagatavošanu:

Ievēliet šļircē nepieciešamo šķidrā koncentrāta tilpumu šādām 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 redzamu daļiņu un kuram nav mainījusies krāsa. Infūzijas sagatavošanas laikā jāievēro aseptikas noteikumi.
- No mikrobioloģiskā viedokļa atšķaidītais šķīdums infūzijām jāizlieto nekavējoties uzreiz pēc atšķaidīšanas. Ja to neievada uzreiz, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas atbildīgs ir 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. Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 48 stundas 2°C-8°C temperatūrā un 25°C temperatūrā pēc atšķaidīšanas ar 100 ml 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām vai 5% m/tilp. glikozes šķīduma (minimālā koncentrācija: 3 mg/100 ml; maksimālā koncentrācija: 4 mg/100 ml).
- Zoledronskābes šķīdumu ievada vienas, 15 minūšu ilgas, infūzijas veidā, izmantojot atsevišķu infūzijas sistēmu. Lai nodrošinātu pietiekamu pacienta hidratāciju, pirms un pēc Zoledronic acid Mylan ievades jānovērtē pacienta hidratācijas pakāpe.
- Pētījumos ar poliolefinu infūziju maisiem (kuros iepildīts nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdums injekcijām vai 5% m/tilp. glikozes šķīdums) nav konstatēta nesaderība ar Zoledronic acid Mylan.
- Tā kā dati par Zoledronic acid Mylan saderību ar citām intravenozi ievadāmām vielām nav pieejami, Zoledronic acid Mylan nedrīkst sajaukt ar citām zālēm/vielām. Zāļu ievadīšanai vienmēr izmantot atsevišķu infūzijas sistēmu.

Kā uzglabāt Zoledronic acid Mylan

- Uzglabāt Zoledronic acid Mylan bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot Zoledronic acid Mylan pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz flakona vai kastītes pēc „Derīgs līdz/EXP”.
- Neatvērtam flakonam nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.
- Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt “Kā sagatavo un ievada Zoledronic acid Mylan”.