

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zometa 4 mg pulveris un šķīdinātājs infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens flakons satur 4 mg zoledronskābes (*zoledronic acid*), kas atbilst 4,264 mg zoledronskābes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris un šķīdinātājs infūziju šķīduma pagatavošanai

Balts vai gandrīz balts pulveris un dzidrs, bezkrāsains šķīdinātājs.

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

Zometa šķīdumu infūzijām pacientiem drīkst parakstīt un ievadīt tikai veselības aprūpes speciālisti, kuriem ir pieredze intravenozi lietojamo bifosfonātu grupas zāļu ievadē. Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar Zometa, 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:

Zometa 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 $> 400 \mu\text{mol/l}$ 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. apakšpunktā).

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

Sākot ārstēšanu ar Zometa 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. Zometa nav ieteicams pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem jau pirms terapijas sākuma, kas šai pacientu grupai ir $\text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$. Zometa 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 $\text{CLcr} 30\text{--}60 \text{ ml/min}$) pirms terapijas sākuma ieteicamas šādas Zometa devas (skatīt arī 4.4. apakšpunktā).

Sākotnējais kreatinīna klīrenss (ml/min)	Ieteicamā Zometa 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 ($\text{mg}\cdot\text{hr/l}$) ($\text{CLcr} = 75 \text{ ml/min}$). 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 Zometa devas ievadīšanas, un ārstēšana jāpārtrauc, ja nieru darbības pasliktinās. Klīniskajos pētījumos nieru darbības pasliktinājums ir definēts sekojoši:

- 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 Zometa terapiju pabeidza tikai tad, ja kreatinīna koncentrācija atgriezās pie rādītāja, kas ir ne vairāk kā 10% no sākotnējās koncentrācijas (skatīt 4.4. apakšpunktā). Zometa 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.

Zometa 4 mg pulveri un šķīdinātāju infūziju šķīduma pagatavošanai, pēc sagatavošana un tālākas atšķaidīšanas līdz 100 ml (skatīt 6.6. apakšpunktā), ievada vienu reizi, ne mazāk kā 15 minūtes ilgas intravenozas infūzijas veidā.

Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ieteicams lietot samazinātas Zometa devas (skatīt iepriekš apakšpunktā „Devas” un 4.4. apakšpunktā).

Norādījumi par samazināto Zometa devu pagatavošanu

Ar šļirci paņemiet tik daudz atšķaidītā šķīduma (4 mg/5 ml), 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 vai 5% m/tilp. glikozes šķīduma. Deva jāievada vienā intravenozā infūzijā ne ātrāk kā 15 minūtēs.

Zometa šķīdumu 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 Zometa ievadīšanas jānodrošina laba hidratācija.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, citiem bisfosfonātu grupas preparātiem vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Zīdīšanas laikā (skatīt 4.6. apakšpunktā).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vispārēji brīdinājumi

Lai nodrošinātu pietiekamu pacientu hidratāciju, pirms Zometa 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 Zometa 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.

Zometa satur to pašu aktīvo vielu, kas ir Aclasta sastāvā (zoledronskābi). Ar Zometa ārstēti pacienti nedrīkst vienlaicīgi lietot Aclasta vai kādas citas bifosfonātu 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 Zometa terapijas 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.

Zometa lietošana ir saistīta ar ziņojumiem par nieru darbības traucējumiem. Faktori, kas var palielināt nieru darbības traucējumu iespēju, ir dehidratācija, iepriekšēji nieru darbības traucējumi, atkārtoti Zometa un citu bifosfonātu 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 Zometa devas ar skeleta sistēmu saistītu patoloģiju profilaksei saņem hroniski.

Kreatinīna līmenis serumā pacientiem jānosaka pirms katras Zometa 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, Zometa lietošana jāpārtrauc. Zometa lietošanu drīkst atsākt, kad kreatinīna līmenis serumā atjaunojas par 10% no sākotnējā līmeņa. Ārstēšanu ar Zometa atsāk, ievadot tādu pašu devu kā pirms ārstēšanas pārtraukšanas.

No potenciālās zoledronskābes, ietekmes uz nieru darbību viedokļa, sakarā ar to, ka trūkst klīnisku drošības 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 Zometa 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 Zometa. 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 devu lielums (pie lielākām preparāta devām 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, angioģenēzes 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 Zometa 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 bifosfonātus, dentālas ķirurģiskas manipulācijas var paasināt stāvokli. Nav pieejama informācija, lai izlemtu, vai terapijas ar bifosfonātiem 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.

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 Zometu ārstētiem pieaugušajiem pacientiem ar vēzi.

Skeleta muskuļu sāpes

Pēcreģistrācijas periodā saņemti ziņojumi par stiprām kaulu, locītavu un/vai muskuļu sāpēm, kas dažreiz izraisījušas pacientu, kuri lietojuši Zometu, 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 Zometu vai citu bifosfonātu, novēroja simptomu atkārtošanos.

Netipiski augšstilba kaula lūzumi

Saņemti ziņojumi par netipiskiem subtrohanteriem 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 cirksnī, bieži saistītas ar saskatāmām stresa lūzumu pazīmēm. Lūzumi bieži ir bilaterāli; tādēļ ar pacientiem, kuri tiek ārstēti ar bifosfonātiem 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 bifosfonātu terapijas pārtraukšana.

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

Hipokalcēmija

Saņemti ziņojumi par hipokalcēmijas gadījumiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar Zometu. 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. apakšpunktā). Ieteicams ievērot piesardzību, lietojot Zometu kopā ar zālēm, kuras mēdz izraisīt hipokalcēmiju, jo tās var radīt sinerģisku ietekmi, izraisot smagu hipokalcēmiju (skatīt 4.5. apakšpunktu). Pirms uzsākt ārstēšanu ar Zometu, jānosaka kalcija līmenis serumā un jākorrigē hipokalcēmija. Pacientiem ieteicama adekvāta kalcija un D vitamīna uzņemšana.

Zometa satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”. Tomēr, ja pirms ievadīšanas Zometu atšķaidīšanai tiek izmantots parastais sāls šķīdums (0,9% m/tilp. nātrija hlorīda šķīdums), tad saņemtā nātrija deva būtu augstāka.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Klīnisko pētījumu laikā Zometa tika ievadīts vienlaicīgi ar parasti lietojamajiem pretvēža preparātiem, kā arī diurētiskajiem, antibiotiskajiem un analgētiskajiem līdzekļiem, tomēr klīniski redzama

mijiedarbība novērota netika. Nozīmīgu zoledronskābes saistību ar plazmas olbaltumvielām nenovēro un tā *in vitro* neinhibē cilvēka P450 grupas enzīmus (skatīt 5.2. apakšpunktā), tomēr formāli klīniskas mijiedarbības pētījumi nav veikti.

Piesardzība ir ieteicama gadījumā, ja bifosfonātu grupas preparātus 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 Zometa 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 Zometa lietošana kombinācijā ar talidomīdu.

Lietojot Zometa 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. apakšpunktā). Potenciālais risks cilvēkiem nav zināms. Zometa grūtniecības laikā nevajadzētu lietot. Sievietēm reproduktīvajā vecumā jāiesaka izvairīties no grūtniecības iestāšanās.

Barošana ar krūti

Vai zoledronskābe izdalās ar mātes pienu, nav zināms. Zometa ir kontrindicēta sievietēm, kuras zīda bērnu (skatīt 4.3. apakšpunktā).

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 bifosfonātu 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 Zometa lietošanas laikā, vadot transportlīdzekļus un apkalpojot mehānismus, jāievēro piesardzība.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Kopsavilkums par lietošanas drošību

Pirmo trīs dienu laikā pēc Zometa 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).

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

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

Tabulā apkopoto blakusparādību saraksts

Tabulā Nr. 1 uzskaitītas sekojošas 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. 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>	
Bieži:	Hipertensija, hipotensija, priekškambaru fibrilācija, hipotensija, kas izraisīja 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 makulāri izsitumi), pastiprināta svīšana

<i>Skeleta–muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>	
Bieži:	Sāpes kaulos, muskuļos un 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
Nav zināms:	Tubulointerstiāls nefrīts
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>	
Bieži:	Drudzis, gripai līdzīgs sindroms (tai skaitā – vājums, drebuļi, savārgums un pietūkums)
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

Zometa lietošana tiek saistīta ar saņemtiem ziņojumiem par nieru darbības traucējumiem. Zometa 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 Zometa lietošanu (nevēlamas blakusparādības), biežums bija sekojošs: 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 Zometa vai citiem bifosfonātiem, 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. apakšpunktā).

Žokļa osteonekroze

Saņemti ziņojumi par žokļa osteonekrozes gadījumiem pārsvarā vēža slimniekiem, kuri ārstēti ar zālēm, kas nomāc kaulu resorbciju, piemēram, Zometa (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 drošība, 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 Zometa (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 Zometa infūzijas ievadīšanas, un reakcija tiek raksturota ar vārdiem „gripai līdzīgi simptomi” vai „simptomi pēc devas lietošanas”.

Netipiski augšstilba kaula lūzumi

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

Ar hipokalciēmiju saistītas nevēlamās blakusparādības

Hipokalciēmija ir būtisks identificēts riska faktors apstiprinātajām Zometa indikācijām. Pamatojoties uz klīniskajos pētījumos un pēc-reģistrācijas periodā konstatēto gadījumu pārskatu, ir pietiekoši pierādījumu, lai apstiprinātu saistību starp ārstēšanu ar Zometa, 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. apakšpunktā).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/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 Zometa ir ierobežota. Saņemti ziņojumi par kļūdainu zoledronskābes ievadīšanu devās līdz pat 48 mg. Pacienti, kuri saņēmuši par ieteiktajām lielākās devas (skatīt 4.2. apakšpunktā), 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, bifosfonāti, ATK kods: M05BA08

Zoledronskābe ir bifosfonātu grupas savienojums. Tās iedarbība galvenokārt ir novērojama kaulos. Zoledronskābe inhibē kaulu osteoklastu resorbciju.

Bifosfonātu 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 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 citiem pretvēža preparātiem, kā arī anti-adhezīva/invazīva aktivitāte.

Klīnisko pētījumu rezultāti, lietojot preparātu 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 preparātu 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 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. 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 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 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 tabulā Nr. 3.

Tabula Nr. 2 Efektivitātes pētījuma rezultāti (prostatas vēža slimnieki, kas saņem hormonu terapiju)

	<u>Jebkāda veida SRE</u> (+TIH)		<u>Lūzumi*</u>		<u>Kaulu staru terapija</u>	
	Zoledron- skābe 4 mg	Placebo	Zoledron- skābe 4 mg	Placebo	Zoledron- skābe 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 pētījuma rezultāti (pacienti ar norobežotiem audzējiem, izņemot krūts dziedzeru un prostatas vēzi)

	<u>Jebkāda veida SRE</u> <u>(+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
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. Preparātus lietoja pacientiem ar multiplo mielomu vai krūts dziedzeru 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 pētījuma rezultāti (pacienti ar krūts dziedzeru 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

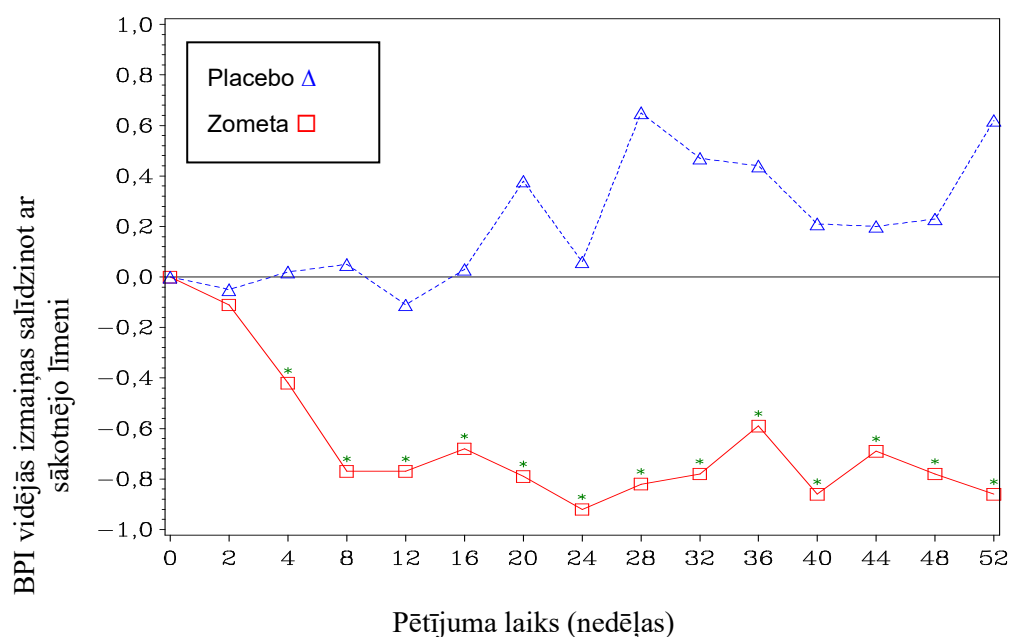
NP – nav piemērojams

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% (riskas 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 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 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 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:

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 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 drošības 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.

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 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 risks saistīts 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. apakšpunktā). 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 osteogēnēzi 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 vispārētajam Zometa drošības profilam (skatīt 4.8. apakšpunktā)

Pediatrijas pacientiem ar smagas formas nepilnīgo osteogēnēzi 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 zoledronskābes 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 preparāta 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 citiem bifosfonātu grupas preparātiem, ir liela.

Nav pieejami farmakokinētiskie 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. 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 pētījumiem 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 nierumazspēja) vai 50 ml/min (vidēji smaga nierumazspēja) 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 farmakokinētiskie 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

Pelēm un žurkām augstākā, dzīvniekiem ne-letālā vielas 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 drošības 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 preparāta zemāko devu (0,01 mg/kg ķermeņa masas) žurkām, ir novērotas patoloģiskas dzemdības.

Mutagenitāte un karcinogēnais potenciāls

Mutagenitātes testos mutagēnas zoledronskābes īpašības nav konstatētas. Arī karcinogenitātes testi nekādus karcinogēnas iedarbības pierādījumus nesniedz.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Flakons ar pulveri:	Mannīts Nātrijs citrāts
Ampula ar šķīdinātāju:	Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Lai izvairītos no iespējamās nesaderības, Zometa šķīdums ir jāatšķaida ar 0,9% m/tilp. nātrija hlorīda vai 5% m/tilp. glikozes šķīdumu.

Šīs zāles nedrīkst 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.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

Pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas: no mikrobioloģiskā viedokļa sagatavotais un 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.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

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

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Flakoni ar pulveri: 6 ml tilpuma bezkrāsaina stikla flakoni, I tipa hidrolītisks stikls (atbilstoši Ph. Eur.).

Šķīdinātāja ampula: 5 ml tilpuma bezkrāsaina stikla ampula.

Atsevišķi iepakojumi satur 1 vai 4 flakonus un attiecīgi 1 vai 4 ampulas ar ūdeni injekcijām.

Vairāku kastīšu iepakojumi satur 10 (10 iepakojumi pa 1+1) flakonus un ampulas ar ūdeni injekcijām.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Pulveris flakonā, izmantojot 5 ml ūdens injekcijām no pievienotās ampulas, vispirms ir jāizšķīdina. Pirms šķīdumu ņem no flakona, šķīdināšanai jābūt pabeigtai. Nepieciešamo šķīduma tilpumu atšķaida tālāk, izmantojot 100 ml no kalcija joniem brīva infūzijas šķīduma (0,9% m/tilp. nātrija hlorīda vai 5% m/tilp. glikozes šķīduma).

Papildus informācija par Zometa 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 Zometa šķīdumu infūzijām veselības aprūpes speciālists nedrīkst izliet vietējā kanalizācijas sistēmā.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Īrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/01/176/001-003

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 20.03.2001

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 20.03.2006

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zometa 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*), kas atbilst 4,264 mg zoledronskābes monohidrāta.

Viens ml koncentrāta satur 0,8 mg zoledronskābi (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

Zometa šķīdumu infūzijām pacientiem drīkst parakstīt un ievadīt tikai veselības aprūpes speciālisti, kuriem ir pieredze intravenozi lietojamo bifosfonātu grupas zāļu ievadē. Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar Zometa, 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) ieteicamā deva ir viena 4 mg zoledronskābes deva.

Nieru darbības traucējumi

TIH:

Zometa 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 $> 400 \mu\text{mol/l}$ 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. apakšpunktā).

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

Sākot ārstēšanu ar Zometa 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. Zometa nav ieteicams pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem jau pirms terapijas sākuma, kas šai pacientu grupai ir $\text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$. Zometa 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 $\text{CLcr} 30\text{--}60 \text{ ml/min}$) pirms terapijas sākuma ieteicamas šādas Zometa devas (skatīt arī 4.4. apakšpunktā).

Sākotnējais kreatinīna klīrenss (ml/min)	Ieteicamā Zometa 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 ($\text{mg}\cdot\text{hr/l}$) ($\text{CLcr} = 75 \text{ ml/min}$). 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 Zometa devas ievadīšanas, un ārstēšana jāpārtrauc, ja nieru darbības pasliktinās. Klīniskajos pētījumos nieru darbības pasliktinājums ir definēts sekojoši:

- 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 Zometa terapiju pabeidza tikai tad, ja kreatinīna koncentrācija atgriezās pie rādītāja, kas ir ne vairāk kā 10% no sākotnējās koncentrācijas (skatīt 4.4. apakšpunktā). Zometa 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.

Zometa 4 mg koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai pēc atšķaidīšanas līdz 100 ml (skatīt 6.6. apakšpunktā) ievada vienu reizi, ne mazāk kā 15 minūtes ilgas intravenozas infūzijas veidā.

Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ieteicams lietot samazinātas Zometa devas (skatīt iepriekš apakšpunktā „Devas” un 4.4. apakšpunktā).

Norādījumi par samazināto Zometa 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 0,9% m/tilp. nātrija hlorīda šķīduma vai 5% m/tilp. glikozes šķīduma. Deva jāievada vienā intravenozā infūzijā ne ātrāk kā 15 minūtēs.

Zometa 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 Zometa ievadīšanas jānodrošina laba hidratācija.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, citiem bisfosfonātu grupas preparātiem vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Zīdīšanas laikā (skatīt 4.6. apakšpunktā).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vispārēji brīdinājumi

Lai nodrošinātu pietiekamu pacientu hidratāciju, pirms Zometa 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 Zometa 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.

Zometa satur to pašu aktīvo vielu, kas ir Aclasta sastāvā (zoledronskābi). Ar Zometa ārstēti pacienti nedrīkst vienlaicīgi lietot Aclasta vai kādas citas bifosfonātu 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 Zometa terapijas 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.

Zometa lietošana ir saistīta ar ziņojumiem par nieru darbības traucējumiem. Faktori, kas var palielināt nieru darbības traucējumu iespēju, ir dehidratācija, iepriekšēji nieru darbības traucējumi, atkārtoti Zometa un citu bifosfonātu 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 Zometa devas ar skeleta sistēmu saistītu patoloģiju profilaksei saņem hroniski.

Kreatinīna līmenis serumā pacientiem jānosaka pirms katras Zometa 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, Zometa lietošana jāpārtrauc. Zometa lietošanu drīkst atsākt, kad kreatinīna līmenis serumā atjaunojas par 10% no sākotnējā līmeņa. Ārstēšanu ar Zometa atsāk, ievadot tādu pašu devu kā pirms ārstēšanas pārtraukšanas.

No potenciālās zoledronskābes, ietekmes uz nieru darbību viedokļa, sakarā ar to, ka trūkst klīnisku drošības 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 Zometa 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 Zometa. 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 devu lielums (pie lielākām preparāta devām 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, angioģenēzes 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 Zometa 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 bifosfonātus, dentālas ķirurģiskas manipulācijas var paasināt stāvokli. Nav pieejama informācija, lai izlemtu, vai terapijas ar bifosfonātiem 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.

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 Zometu ārstētiem pieaugušajiem pacientiem ar vēzi.

Skeleta muskuļu sāpes

Pēcreģistrācijas periodā saņemti ziņojumi par stiprām kaulu, locītavu un/vai muskuļu sāpēm, kas dažreiz izraisījušas pacientu, kuri lietojuši Zometu, 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 Zometu vai citu bifosfonātu, novēroja simptomu atkārtošanos.

Netipiski augšstilba kaula lūzumi

Saņemti ziņojumi par netipiskiem subtrohanteriem 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 cirksnī, bieži saistītas ar saskatāmām stresa lūzumu pazīmēm. Lūzumi bieži ir bilaterāli; tādēļ ar pacientiem, kuri tiek ārstēti ar bifosfonātiem 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 bifosfonātu terapijas pārtraukšana.

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

Hipokalcēmija

Saņemti ziņojumi par hipokalcēmijas gadījumiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar Zometu. 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. apakšpunktā). Ieteicams ievērot piesardzību, lietojot Zometu kopā ar zālēm, kuras mēdz izraisīt hipokalcēmiju, jo tās var radīt sinerģisku ietekmi, izraisot smagu hipokalcēmiju (skatīt 4.5. apakšpunktu). Pirms uzsākt ārstēšanu ar Zometu, jānosaka kalcija līmenis serumā un jākorrigē hipokalcēmija. Pacientiem ieteicama adekvāta kalcija un D vitamīna uzņemšana.

Zometa satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”. Tomēr, ja pirms ievadīšanas Zometu atšķaidīšanai tiek izmantots parastais sāls šķīdums (0,9% m/tilp. nātrija hlorīda šķīdums), tad saņemtā nātrija deva būtu augstāka.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Klīnisko pētījumu laikā Zometa tika ievadīts vienlaicīgi ar parasti lietojamajiem pretvēža preparātiem, kā arī diurētiskajiem, antibiotiskajiem un analgētiskajiem līdzekļiem, tomēr klīniski redzama

mijiedarbība novērota netika. Nozīmīgu zoledronskābes saistību ar plazmas olbaltumvielām nenovēro un tā *in vitro* neinhibē cilvēka P450 grupas enzīmus (skatīt 5.2. apakšpunktā), tomēr formāli klīniskas mijiedarbības pētījumi nav veikti.

Piesardzība ir ieteicama gadījumā, ja bifosfonātu grupas preparātus 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 Zometa 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 Zometa lietošana kombinācijā ar talidomīdu.

Lietojot Zometa 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. apakšpunktā). Potenciālais risks cilvēkiem nav zināms. Zometa grūtniecības laikā nevajadzētu lietot. Sievietēm reproduktīvajā vecumā jāiesaka izvairīties no grūtniecības iestāšanās.

Barošana ar krūti

Vai zoledronskābe izdalās ar mātes pienu, nav zināms. Zometa ir kontrindicēta sievietēm, kuras zīda bērnu (skatīt 4.3. apakšpunktā).

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 bifosfonātu 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 Zometa lietošanas laikā, vadot transportlīdzekļus un apkalpojot mehānismus, jāievēro piesardzība.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Kopsavilkums par lietošanas drošību

Pirmo trīs dienu laikā pēc Zometa 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).

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

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

Tabulā apkopoto blakusparādību saraksts

Tabulā Nr. 1 uzskaitītas sekojošas 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. 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, hiperastēzija, 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>	
Bieži:	Hipertensija, hipotensija, priekškambaru fibrilācija, hipotensija, kas izraisīja 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 makulāri izsitumi), pastiprināta svīšana

<i>Skeleta–muskulu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>	
Bieži:	Sāpes kaulos, muskuļos un 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
Nav zināms:	Tubulointerstiāls nefrīts
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>	
Bieži:	Drudzis, gripai līdzīgs sindroms (tai skaitā – vājums, drebuļi, savārgums un pietūkums)
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

Zometa lietošana tiek saistīta ar saņemtiem ziņojumiem par nieru darbības traucējumiem. Zometa 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 Zometa lietošanu (nevēlamas blakusparādības), biežums bija sekojošs: 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 Zometa vai citiem bifosfonātiem, 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. apakšpunktā).

Žokļa osteonekroze

Saņemti ziņojumi par žokļa osteonekrozes gadījumiem pārsvarā vēža slimniekiem, kuri ārstēti ar zālēm, kas nomāc kaulu resorbciju, piemēram, Zometa (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 drošība, 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 Zometa (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 Zometa infūzijas ievadīšanas, un reakcija tiek raksturota ar vārdiem „gripai līdzīgi simptomi” vai „simptomi pēc devas lietošanas”.

Netipiski augšstilba kaula lūzumi

Pēcregistrācijas periodā ziņots par sekojošām blakusparādībām (attīstās reti): netipiski subtrohanteri un diafizāri augšstilba kaula lūzumi (bifosfonātu klasei raksturīgas blakusparādības).

Ar hipokalciēmiju saistītas nevēlamas blakusparādības

Hipokalciēmija ir būtisks identificēts riska faktors apstiprinātajām Zometa indikācijām. Pamatojoties uz klīniskajos pētījumos un pēc-reģistrācijas periodā konstatēto gadījumu pārskatu, ir pietiekoši pierādījumu, lai apstiprinātu saistību starp ārstēšanu ar Zometa, 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. apakšpunktā).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/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 Zometa ir ierobežota. Saņemti ziņojumi par kļūdainu zoledronskābes ievadīšanu devās līdz pat 48 mg. Pacienti, kuri saņēmuši par ieteiktajām lielākas devas (skatīt 4.2. apakšpunktā), 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, bifosfonāti, ATK kods: M05BA08

Zoledronskābe ir bifosfonātu grupas savienojums. Tās iedarbība galvenokārt ir novērojama kaulos. Zoledronskābe inhibē kaulu osteoklastu resorbciju.

Bifosfonātu 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 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 citiem pretvēža preparātiem, kā arī anti-adhezīva/invazīva aktivitāte.

Klīnisko pētījumu rezultāti, lietojot preparātu 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 preparātu 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 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%. Pacienti, kuri saņēma 4 mg zoledronskābes, salīdzinot ar placebo, ir aprakstīts mazāks sāpju pastiprinājums. Nozīmīgus lielumus atšķirība sasniedz 3., 9., 21. un 24. mēnesī. Pacienti, kas saņēma 4 mg zoledronskābes, patoloģiskus lūzumus novēroja retāk. Terapijas efektivitāte mazāk izteikta bija pacientiem ar blastu 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 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 tabulā Nr. 3.

Tabula Nr. 2 Efektivitātes pētījuma rezultāti (prostatas vēža slimnieki, kas saņem hormonu terapiju)

	<u>Jebkāda veida SRE</u> (+TIH)		<u>Lūzumi*</u>		<u>Kaulu staru terapija</u>	
	Zoledron- skābe 4 mg	Placebo	Zoledron- skābe 4 mg	Placebo	Zoledron- skābe 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 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. Preparātus lietoja pacientiem ar multiplo mielomu vai krūts dziedzeru 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 pētījuma rezultāti (pacienti ar krūts dziedzeru 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

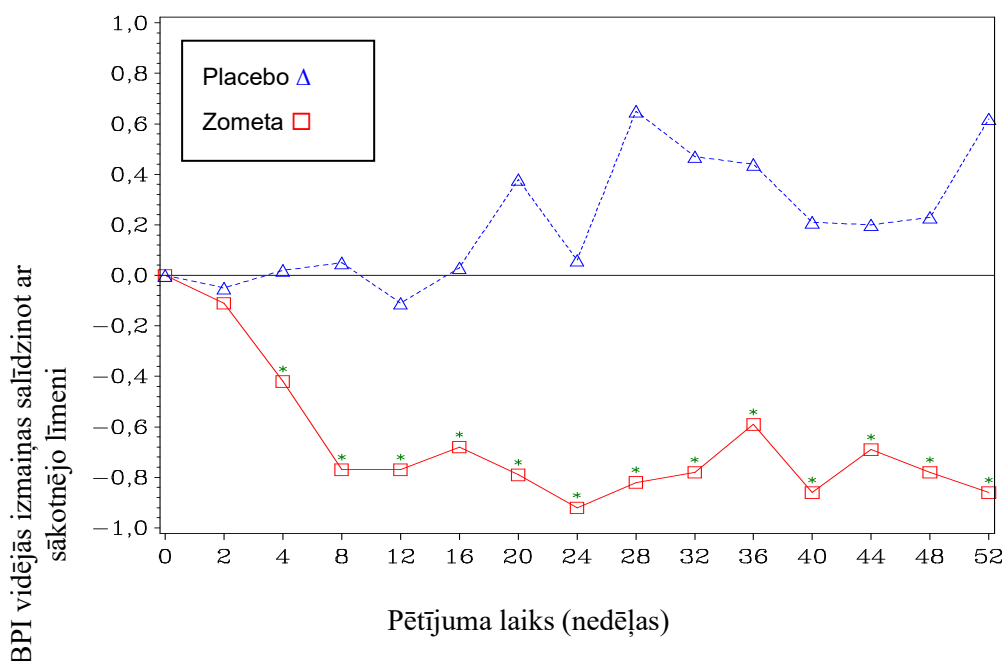
NP – nav piemērojams

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% (riska 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 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 inhibējoša 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.

Sarp 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 ekskrēciju 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 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:

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 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 drošības 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.

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 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 risks saistīts 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. apakšpunktā). 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 osteogēnēzi 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 vispārētajam Zometa drošības profilam (skatīt 4.8. apakšpunktā)

Pediatrijas pacientiem ar smagas formas nepilnīgo osteogēnēzi 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 zoledronskābes 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 preparāta 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 citiem bifosfonātu grupas preparātiem, ir liela.

Nav pieejami farmakokinētiskie 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. 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 pētījumiem 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 nierumazspēja) vai 50 ml/min (vidēji smaga nierumazspēja) 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 farmakokinētiskie 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

Pelēm un žurkām augstākā, dzīvniekiem ne-letālā vielas 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 drošības 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 preparāta zemāko devu (0,01 mg/kg ķermeņa masas) žurkām, ir novērotas patoloģiskas dzemdības.

Mutagenitāte un karcinogēnais potenciāls

Mutagenitātes testos mutagēnas zoledronskābes īpašības nav konstatētas. Arī karcinogenitātes testi nekādus karcinogēnas iedarbības pierādījumus nesniedz.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mannīts
Nātrijs citrāts
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Lai izvairītos no iespējamās nesaderības, Zometa koncentrāts ir jāatšķaida ar 0,9% m/tilp. nātrija hlorīda vai 5% m/tilp. glikozes šķīdumu.

Šīs zāles nedrīkst 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.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

Pēc atšķaidīšanas: 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.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

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

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Flakoni: bezkrāsaina stikla, ar brombutilgumijas aizbāzni ar fluorpolimēra pārklājumu un alumīnija uznavu, kam ir noraujama plastmasas daļa.

Atsevišķi iepakojumi satur 1 vai 4 flakonus.

Vairāku kastīšu iepakojumi satur 10 (10 iepakojumi pa 1) flakonus.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Pirms ievades 5,0 ml koncentrāta no flakona vai nepieciešamais paņemtā koncentrāta daudzums ir jāatšķaida tālāk, izmantojot 100 ml no kalcija joniem brīva infūzijas šķīduma (0,9% m/tilp. nātrija hlorīda vai 5% m/tilp. glikozes šķīduma).

Papildus informācija par Zometa 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 Zometa šķīdumu infūzijām veselības aprūpes speciālists nedrīkst izliet vietējā kanalizācijas sistēmā.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Īrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/01/176/004-006

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 24.03.2003

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 20.03.2006

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zometa 4 mg/100 ml šķīdums infūzijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena pudele satur 4 mg zoledronskābes (*zoledronic acid*), kas atbilst 4,264 mg zoledronskābes monohidrāta.

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

Zometa šķīdumu infūzijām pacientiem drīkst parakstīt un ievadīt tikai veselības aprūpes speciālisti, kuriem ir pieredze intravenozi lietojamo bifosfonātu grupas zāļu ievadē. Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar Zometa, 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:

Zometa 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 $> 400 \mu\text{mol/l}$ 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. apakšpunktā).

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

Sākot ārstēšanu ar Zometa 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. Zometa nav ieteicams pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem jau pirms terapijas sākuma, kas šai pacientu grupai ir $\text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$. Zometa klīniskajos pētījumos netika iekļauti pacienti, kuriem kreatinīna līmenis serumā bija $> 265 \mu\text{mol/l}$ jeb $> 3,0 \text{ mg/dl}$.

Pacientiem ar normālu nieru darbību (noteikts $\text{CLcr} > 60 \text{ ml/min}$) zoledronskābes 4 mg/100 ml šķīdumu infūzijām var ievadīt uzreiz bez tālākas sagatavošanas. Pacientiem ar metastāzēm kaulos un viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (šai pacientu grupā $\text{CLcr} 30\text{--}60 \text{ ml/min}$) pirms terapijas sākuma ieteicamas ir samazinātas Zometa devas (skatīt arī 4.4. apakšpunktā).

Sākotnējais kreatinīna klīrenss (ml/min)	Ieteicamā Zometa deva*
> 60	$4,0 \text{ mg}$ zoledronskābes
$50\text{--}60$	$3,5 \text{ mg}^*$ zoledronskābes
$40\text{--}49$	$3,3 \text{ mg}^*$ zoledronskābes
$30\text{--}39$	$3,0 \text{ mg}^*$ zoledronskābes

*Devas aprēķinātas, par mērķi izvēloties AUC $0,66 \text{ (mg}\cdot\text{hr/l)}$ ($\text{CLcr} = 75 \text{ ml/min}$). 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 Zometa devas ievadīšanas, un ārstēšana jāpārtrauc, ja nieru darbības pasliktinās. Klīniskajos pētījumos nieru darbības pasliktinājums ir definēts sekojoši:

- 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 Zometa terapiju pabeidza tikai tad, ja kreatinīna koncentrācija atgriezās pie rādītāja, kas ir ne vairāk kā 10% no sākotnējās koncentrācijas (skatīt 4.4. apakšpunktā). Zometa 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.

Zometa 4 mg/100 ml šķīdumu infūzijām ievada vienu reizi, ne mazāk kā 15 minūtes ilgas intravenozas infūzijas veidā.

Pacientiem ar normālu nieru darbību (noteikta $\text{CLcr} > 60 \text{ ml/min}$) zoledronskābes 4 mg/100 ml šķīdums infūzijām jāievada uzreiz bez tālākas atšķaidīšanas.

Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ieteicams lietot samazinātas

Zometa devas (skatīt iepriekš apakšpunktā „Devas” un 4.4. apakšpunktā).

Ieteikumus devu pagatavošanai pacientiem ar sākotnējiem rādītājiem $CL_{Cr} \leq 60$ ml/min, skatīt tabulu Nr. 1. Atdaliet no pudeles norādīto Zometa šķīduma tilpumu un aizvietojiet to ar līdzvērtīgu tilpumu sterila nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma injekcijām, vai 5% glikozes šķīduma injekcijām.

Tabula Nr. 1. Zometa 4 mg/100 ml šķīduma infūzijām samazinātas devas sagatavošana

Sākotnējais kreatinīna klīrenss (ml/min)	Atdaliet šādu Zometa infūziju šķīduma tilpumu (ml)	Aizvietojiet ar šādu tilpumu sterila nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%), vai 5% glikozes šķīduma injekcijām (ml)	Pielāgojiet devu (mg zoledronskābes uz 100 ml)
50-60	12,0	12,0	3,5
40-49	18,0	18,0	3,3
30-39	25,0	25,0	3,0

Zometa 4 mg/100 ml šķīdumu infūzijām nav atļauts sajaukt ar citiem šķīdumiem infūzijām un tas jāievada vienas intravenozas infūzijas veidā, izmantojot atsevišķu sistēmu.

Pacientiem pirms un pēc Zometa ievadīšanas jānodrošina laba hidratācija.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, citiem bisfosfonātu grupas preparātiem vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Zīdīšanas laikā (skatīt 4.6. apakšpunktā).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vispārēji brīdinājumi

Lai nodrošinātu pietiekamu pacientu hidratāciju, pirms Zometa 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 Zometa 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.

Zometa satur to pašu aktīvo vielu, kas ir Aclasta sastāvā (zoledronskābi). Ar Zometa ārstēti pacienti nedrīkst vienlaicīgi lietot Aclasta vai kādas citas bifosfonātu 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 Zometa terapijas 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.

Zometa lietošana ir saistīta ar ziņojumiem par nieru darbības traucējumiem. Faktori, kas var palielināt nieru darbības traucējumu iespēju, ir dehidratācija, iepriekšēji nieru darbības traucējumi, atkārtoti

Zometa un citu bifosfonātu 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 Zometa devas ar skeleta sistēmu saistītu patoloģiju profilaksei saņem hroniski.

Kreatinīna līmenis serumā pacientiem jānosaka pirms katras Zometa 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, Zometa lietošana jāpārtrauc. Zometa lietošanu drīkst atsākt, kad kreatinīna līmenis serumā atjaunojas par 10% no sākotnējā līmeņa. Ārstēšanu ar Zometa atsāk, ievadot tādu pašu devu kā pirms ārstēšanas pārtraukšanas.

No potenciālās zoledronskābes, ietekmes uz nieru darbību viedokļa, sakarā ar to, ka trūkst klīnisku drošības 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 Zometa 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 Zometa. 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 devu lielums (pie lielākām preparāta devām 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 Zometa 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 bifosfonātus, dentālas ķirurģiskas manipulācijas var paasināt stāvokli. Nav pieejama informācija, lai izlemtu, vai terapijas ar bifosfonātiem pārtraukšana tiešām samazinās žokļa osteonekrozes attīstības

risku pacientiem, kuriem nepieciešama dentāla ķirurģiska iejaukšanās.

Rīcības plāns pacientiem, kuriem attīstās ŽON, jāsastāda 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 Zometu ārstētiem pieaugušajiem pacientiem ar vēzi.

Skeleta muskuļu sāpes

Pēcreģistrācijas periodā saņemti ziņojumi par stiprām kaulu, locītavu un/vai muskuļu sāpēm, kas dažreiz izraisījušas pacientu, kuri lietojuši Zometu, 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 Zometu vai citu bifosfonātu, novēroja simptomu atkārtošanos.

Netipiski augšstilba kaula lūzumi

Saņemti ziņojumi par netipiskiem subtrohanteriem 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 cirksnī, bieži saistītas ar saskatāmām stresa lūzumu pazīmēm. Lūzumi bieži ir bilaterāli; tādēļ ar pacientiem, kuri tiek ārstēti ar bifosfonātiem 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 bifosfonātu terapijas pārtraukšana.

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

Zometa satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”. Tomēr, ja pirms ievadīšanas Zometu atšķaidīšanai tiek izmantots parastais sāls šķīdums (0,9% m/tilp.

nātrija hlorīda šķīdums), tad saņemtā nātrija deva būtu augstāka.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Klīnisko pētījumu laikā Zometa tika ievadīts vienlaicīgi ar parasti lietojamajiem pretvēža preparātiem, kā arī diurētiskajiem, antibiotiskajiem un analgētiskajiem līdzekļiem, tomēr klīniski redzama mijiedarbība novērota netika. Nozīmīgu zoledronskābes saistību ar plazmas olbaltumvielām nenovēro un tā *in vitro* neinhibē cilvēka P450 grupas enzīmus (skatīt 5.2. apakšpunktā), tomēr formāli klīniskas mijiedarbības pētījumi nav veikti.

Piesardzība ir ieteicama gadījumā, ja bifosfonātu grupas preparātus 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 Zometa 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 Zometa lietošana kombinācijā ar talidomīdu.

Lietojot Zometa 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. apakšpunktā). Potenciālais risks cilvēkiem nav zināms. Zometa grūtniecības laikā nevajadzētu lietot. Sievietēm reproduktīvajā vecumā jāiesaka izvairīties no grūtniecības iestāšanās.

Barošana ar krūti

Vai zoledronskābe izdalās ar mātes pienu, nav zināms. Zometa ir kontrindicēta sievietēm, kuras zīda bērnu (skatīt 4.3. apakšpunktā).

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 bifosfonātu 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 Zometa lietošanas laikā, vadot transportlīdzekļus un apkalpojot mehānismus, jāievēro piesardzība.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Kopsavilkums par lietošanas drošību

Pirmo trīs dienu laikā pēc Zometa 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).

Zometa lietošana apstiprinātu indikāciju ārstēšanai ir saistīta ar sekojošiem būtiskiem riskiem: nieru darbības traucējumi, žokļa osteonekroze, akūtās fāzes reakcijas, hipokalciēmija, kambaru fibrilācija, anafilakse, intersticiāla plaušu slimība. Visu konstatēto risku biežums apkopots tabulā Nr. 1.

Tabulā apkopoto blakusparādību saraksts

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

Tabula Nr. 2.

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, hiperastēzija, 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>		
	Bieži:	Hipertensija, hipotensija, priekškambaru fibrilācija, hipotensija, kas izraisīja 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 makulāri izsitumi), pastiprināta svīšana
<i>Skeleta–muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>	
Bieži:	Sāpes kaulos, muskuļos un 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
Nav zināms:	Tubulointerstiāls nefrīts
<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 simptomi
<i>Izmeklējumi</i>	
Ļoti bieži:	Hipofosfatēmija
Bieži:	Asinīs pieaug kreatinīna un urīnvielas koncentrācija, hipokaliēmija
Retāk:	Hipomagnēmija, hipokaliēmija
Reti:	Hiperkaliēmija, hipernatriēmija

Iepriekšminēto blakusparādību apraksts

Nieru darbības traucējumi

Zometa lietošana tiek saistīta ar saņemtiem ziņojumiem par nieru darbības traucējumiem. Zometa 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 Zometa lietošanu (nevēlamas blakusparādības), biežums bija sekojošs: 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 Zometa vai citiem bifosfonātiem, 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. apakšpunktā).

Žokļa osteonekroze

Saņemti ziņojumi par žokļa osteonekrozes gadījumiem pārsvarā vēža slimniekiem, kuri ārstēti ar zālēm, kas nomāc kaulu resorbciju, piemēram, Zometa (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 drošība, 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 Zometa (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 Zometa 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 subtrohanteri un diafizāri augšstilba kaula lūzumi (bifosfonātu klasei raksturīgas blakusparādības).

Ar hipokalciēmiju saistītas nevēlamas blakusparādības

Hipokalciēmija ir būtisks identificēts riska faktors apstiprinātajām Zometa indikācijām. Pamatojoties uz klīniskajos pētījumos un pēc-reģistrācijas periodā konstatēto gadījumu pārskatu, ir pietiekoši pierādījumu, lai apstiprinātu saistību starp ārstēšanu ar Zometa, 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. apakšpunktā).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/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 Zometa ir ierobežota. Saņemti ziņojumi par kļūdainu zoledronskābes ievadīšanu devās līdz pat 48 mg. Pacienti, kuri saņēmuši par ieteiktajām lielākas devas (skatīt 4.2. apakšpunktā), 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, bifosfonāti, ATKĶ kods: M05BA08

Zoledronskābe ir bifosfonātu grupas savienojums. Tās iedarbība galvenokārt ir novērojama kaulos. Zoledronskābe inhibē kaulu osteoklastu resorbciju.

Bifosfonātu 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 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 citiem pretvēža preparātiem, kā arī anti-adhezīva/invazīva aktivitāte.

Klīnisko pētījumu rezultāti, lietojot preparātu 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 preparātu 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 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. 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 tabulā Nr. 3.

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 tabulā Nr. 4.

Tabula Nr. 3 Efektivitātes pētījuma rezultāti (prostatas vēža slimnieki, kas saņem hormonu terapiju)

	<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
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. 4 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>	
	Zoledron-skābe 4 mg	Placebo	Zoledron-skābe 4 mg	Placebo	Zoledron-skābe 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. Preparātus 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%. Efektivitātes pētījuma rezultāti ir attēloti tabulā Nr. 5.

Tabula Nr. 5 Efektivitātes pētījuma rezultāti (pacienti ar krūts dziedzera vēzi un multiplo mielomu)

	<u>Jebkāda veida SRE</u> (+TIH)		<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

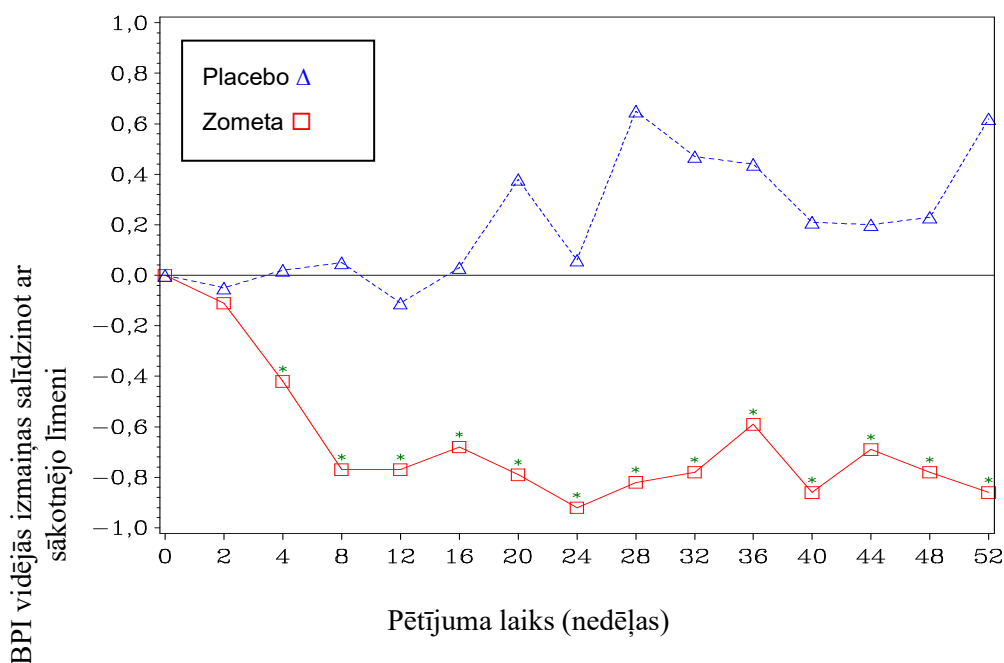
4 mg zoledronskābes arī tika pētīta dubultmaskētā, randomizētā, placebo kontrolētā pētījumā, kurā piedalījās 228 pacienti, kuriem dokumentētas krūts vēža izraisītas metastāzes kaulos, lai izvērtētu, kā 4 mg zoledronskābes ietekmē ar skeleta sistēmu saistītu patoloģiju (*Skeletal Related Events* - SRE) 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 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 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 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 korigētās 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. 6 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 korigētās 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 drošības 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 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 osteogēnēzi, 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 osteogēnēzi, 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 risks saistīts arī ar faktu, ka kaulu lūzumi kā slimības progresijas simptoms ir bieži sastopami pacientiem ar smagas formas nepilnīgo osteogēnēzi.

Šajā pacientu grupā tika novērotas līdzīgas nevēlamās blakusparādības kā tās, ko novēroja pieaugušiem pacientiem ar progresējošām ļaundabīgām patoloģijām, kas skar kaulus (skatīt 4.8. apakšpunktā). Tabulā Nr. 7 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. 7 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 vispārētajam Zometa drošības profilam (skatīt 4.8. apakšpunktā)

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 zoledronskābes 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 preparāta 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 divfāžu 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 apritē 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 citiem bifosfonātu grupas preparātiem, ir liela.

Nav pieejami farmakokinētiskie 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 nierumazspēja) vai 50 ml/min (vidēji smaga nierumazspēja) 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 farmakokinētiskie 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

Pelēm un žurkām augstākā, dzīvniekiem ne-letālā vielas 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 drošības 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 preparāta zemāko devu (0,01 mg/kg ķermeņa masas) žurkām, ir novērotas patoloģiskas dzemdības.

Mutagenitāte un karcinogēnais potenciāls

Mutagenitātes testos mutagēnas zoledronskābes īpašības nav konstatētas. Arī karcinogenitātes testi nekādus karcinogēnas iedarbības pierādījumus nesniedz.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mannīts
Nātrija citrāts
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst nonākt saskarē ar jebkādiem kalciju saturošiem šķīdumiem, un tās nedrīkst jaukt vai ievadīt kopā ar kādām citām zālēm intravenozas infūzijas veidā, izmantojot vienu infūzijas sistēmu.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērta pudele: 3 gadi.

Pēc pirmās atvēršanas: no mikrobioloģiskā viedokļa 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.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

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

6.5 Iepakojuma veids un saturs

100 ml šķīduma caurspīdīgā, bezkrāsainā, plastmasas (cikloolefīna polimēra) pudelē, kas aizvākota ar fluoroglekļa polimēru pārklātu brombutilgumijas aizbāzni un alumīnija vāciņu ar atveramu polipropilēna daļu.

Atsevišķi iepakojumi satur 1 pudeli.

Vairāku kastīšu iepakojumi satur 4 (4 x 1) vai 5 (5 x 1) pudeles.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Papildus informācija par Zometa lietošanu, tostarp norādes par samazināto devu pagatavošanu, izmantojot pudeli ar lietošanai sagatavoto Zometa, 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.

Neizlieto Zometa šķīdumu infūzijām veselības aprūpes speciālists nedrīkst izliet vietējā kanalizācijas sistēmā.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Īrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/01/176/007-9

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 20.03.2001
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 20.03.2006

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

Sanochemia Pharmazeutika GmbH
Landegger-Straße 7
2491 Neufeld an der Leitha
Burgenland
Austrija

Vai

LABORATORI FUNDACIÓ DAU
Pol. Ind. Consorci Zona Franca. c/ C, 12-14
08040 Barcelona
Spānija

Vai

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Vācija

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 jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2 modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos 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 ieguvuma/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Papildu riska mazināšanas pasākumi

RAI 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 UN 1 AMPULAI KĀ VIENOTS IEPAKOJUMS (AR “BLUE BOX”)
KASTĪTE 4 FLAKONIEM UN 4 AMPULĀM KĀ VIENOTS IEPAKOJUMS (AR “BLUE BOX”)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zometa 4 mg pulveris un šķīdinātājs infūziju šķīduma pagatavošanai
zoledronic acid

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

Viens flakons satur 4 mg zoledronskābes, kas atbilst 4,264 mg zoledronskābes monohidrāta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Preparāts satur arī mannītu un nātrija citrātu.
Ampula ar šķīdinātāju satur ūdeni injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris un šķīdinātājs infūziju šķīduma pagatavošanai

Viens flakons pa 4 mg
Viena ampula ar 5 ml šķīdinātāja
Četri flakoni pa 4 mg
Četras ampulas ar 5 ml šķīdinātāja

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tikai vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai 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

EXP

Izlietot tūlīt pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas.

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 izlietos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/01/176/001	1 flakons un 1 ampula
EU/1/01/176/002	4 flakoni un 4 ampulas

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

Lūdzu atvērt šeit

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**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

STARPIEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTIŠU IEPAKOJUMAM 1 FLAKONAM UN 1 AMPULAI (BEZ “BLUE BOX”)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zometa 4 mg pulveris un šķīdinātājs infūziju šķīduma pagatavošanai
zoledronic acid

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

Viens flakons satur 4 mg zoledronskābes, kas atbilst 4,264 mg zoledronskābes monohidrāta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Preparāts satur arī mannītu un nātrija citrātu.
Ampula ar šķīdinātāju satur ūdeni injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris un šķīdinātājs infūziju šķīduma pagatavošanai

Viens flakons pa 4 mg
Viena ampula ar 5 ml šķīdinātāja
Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, ko veido 10 kastītes, kura katra satur vienu flakonu un vienu ampulu.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tikai vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai 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

EXP

Izlietot tūlīt pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas.

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 izlietotos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/01/176/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

Lūdzu atvērt šeit

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS****18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ETIĶETE ĀRĒJAM VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM, KAS IETĪTS PLĒVĒ (AR “BLUE BOX”)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zometa 4 mg pulveris un šķīdinātājs infūziju šķīduma pagatavošanai
zoledronic acid

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

Viens flakons satur 4 mg zoledronskābes, kas atbilst 4,264 mg zoledronskābes monohidrāta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Preparāts satur arī mannītu un nātrija citrātu.
Ampula ar šķīdinātāju satur ūdeni injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris un šķīdinātājs infūziju šķīduma pagatavošanai

Vairāku kastīšu iepakojums, ko veido 10 kastītes, kura katra satur flakonu un ampulu ar 5 ml šķīdinātāja.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tikai vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai 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

EXP

Izlietot tūlīt pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas.

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 izlietotos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/01/176/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ****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 ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Zometa 4 mg pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai
zoledronic acid
Tikai intravenozai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

6. CITA

Pagatavotais šķīdums ir stabils 24 stundas 2°C – 8°C temperatūrā

Reģistrācijas īpašnieka logo

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
AMPULAS ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Zometa šķīdinātājs
Ūdens injekcijām 5 ml

2. LIETOŠANAS VEIDS

Izlietot visu saturu.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE 1 FLAKONAM KĀ VIENOTS IEPAKOJUMS (AR “BLUE BOX”)
KASTĪTE 4 FLAKONIEM KĀ VIENOTS IEPAKOJUMS (AR “BLUE BOX”)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zometa 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, kas atbilst 4,264 mg zoledronskābes monohidrāta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Preparāts satur arī mannītu, nātrija citrātu un ūdeni injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

1 flakons ar 5 ml

4 flakoni ar 5 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tikai vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai 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

EXP

Izlietot tūlīt pēc atšķaidīšanas.

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 izlietotos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/01/176/004	1 flakons
EU/1/01/176/005	4 flakoni

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

Lūdzu atvērt šeit

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai 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

STARPIEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM 1 FLAKONAM (BEZ “BLUE BOX”)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zometa 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, kas atbilst 4,264 mg zoledronskābes monohidrāta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Preparāts satur arī mannītu, nātrija citrātu un ūdeni injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

Viens flakons ar 5 ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai
Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, ko veido 10 kastītes, kura katra satur vienu flakonu.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tikai vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai 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

EXP

Izlietot tūlīt pēc atšķaidīšanas.

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 izlietos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)
--

EU/1/01/176/006

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

Lūdzu atvērt šeit

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS
--

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ETIĶETE ĀRĒJAM VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM, KAS IETĪTS PLĒVĒ (AR “BLUE BOX”)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zometa 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, kas atbilst 4,264 mg zoledronskābes monohidrāta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Preparāts satur arī mannītu, nātrija citrātu un ūdeni injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

Viens flakons ar 5 ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai.
Vairāku kastīšu iepakojums, ko veido 10 kastītes, kura katra satur flakonu.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tikai vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai 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

EXP

Izlietot tūlīt pēc atšķaidīšanas.

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 izlietos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)
--

EU/1/01/176/006

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

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 ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Zometa 4 mg/5 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
zoledronic acid
Tikai intravenozai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

6. CITA

Reģistrācijas īpašnieka logo

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE – KASTĪTE VIENAM IEPAKOJUMAM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zometa 4 mg/100 ml šķīdums infūzijām
zoledronic acid

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

Viena pudele satur 4 mg zoledronskābes, kas atbilst 4,264 mg zoledronskābes monohidrāta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Preparāts satur arī mannītu, nātrija citrātu un ūdeni injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums infūzijām

1 pudele, 100 ml.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tikai vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai 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

EXP

Izlietot tūlīt pēc pirmās atvēršanas.

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 izlietotos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/01/176/007

1 pudele

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

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 TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELES MARKĒJUMA TEKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zometa 4 mg/100 ml šķīdums infūzijām
zoledronic acid

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

1 pudele satur 4 mg zoledronskābes, kas atbilst 4,264 mg zoledronskābes monohidrāta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Tā satur arī manītu, nātrija citrātu un ūdeni injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums infūzijām

100 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tikai vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai 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

EXP

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

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/01/176/007

1 pudele

EU/1/01/176/008

Vairāku kastīšu iepakojums (4x1 pudele)

EU/1/01/176/009

Vairāku kastīšu iepakojums (5x1 pudele)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE – ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM (AR BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zometa 4 mg/100 ml šķīdums infūzijām
zoledronic acid

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

Viena pudele satur 4 mg zoledronskābes, kas atbilst 4,264 mg zoledronskābes monohidrāta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Tā satur arī manītu, nātrija citrātu un ūdeni injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums infūzijām

Vairāku kastīšu iepakojums, ko veido 4 kastītes, kura katra satur 1 pudeli.

Vairāku kastīšu iepakojums, ko veido 5 kastītes, kura katra satur 1 pudeli.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tikai vienreizējai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Intravenozai 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

EXP

Izlietot tūlīt pēc pirmās atvēršanas.

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 izlietotos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/01/176/008

Vairāku kastīšu iepakojums (4x1 pudele)

EU/1/01/176/009

Vairāku kastīšu iepakojums (5x1 pudele)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

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

KASTĪTE – STARPIEPAKOJUMS VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM (BEZ BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zometa 4 mg/100 ml šķīdums infūzijām
zoledronic acid

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

Viena pudele satur 4 mg zoledronskābes, kas atbilst 4,264 mg zoledronskābes monohidrāta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Tā satur arī manītu, nātrija citrātu un ūdeni injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums infūzijām

100 ml

Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, ko veido 4 kastītes, kura katra satur 1 pudeli.

Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, ko veido 5 kastītes, kura katra satur 1 pudeli.

Nav paredzēts pārdošanai atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tikai vienreizējai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Intravenozai 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

EXP

Izlietot tūlīt pēc pirmās atvēršanas.

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 izlietos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/01/176/008	Vairāku kastīšu iepakojums (4x1 pudele)
EU/1/01/176/009	Vairāku kastīšu iepakojums (5x1 pudele)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Zometa 4 mg pulveris un šķīdinātājs infūziju šķīduma pagatavošanai *zoledronic acid*

Pirms zāļu saņemšanas 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 medmāsi.
- 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 Zometa un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Zometa saņemšanas
3. Kā saņemt Zometa
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Zometa
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Zometa un kādam nolūkam tās lieto

Zometa aktīvā viela ir zoledronskābe, kas pieder vielu grupai, ko dēvē par bifosfonātiem. 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 Zometa saņemšanas

Rūpīgi ievērojiet visus sava ārsta norādījumus.

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

Jūs nedrīkstat saņemt Zometa:

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

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Zometa 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 novērojama zobu izkrišana. Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Zometa 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 tiekāt ārstēti ar Zometa un informējiet savu ārstu par zobu ārstēšanu.

Ārstēšanās ar Zometa 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 Zometa. 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 Zometa devas ievadīšanas. Jums tiks nodrošināta adekvāta kalcija un D vitamīna uzņemšana.

Lietošana pacientiem vecākiem par 65 gadiem

Zometa 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 Zometa lietošana nav ieteicama.

Citas zāles un Zometa

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 bifosfonātu grupas preparātu 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;
- Aclasta (zāles, kas arī satur zoledronskābi, un ko lieto osteoporozes un citu ar kaulu vēzi nesaistītu slimību ārstēšanai) vai kādas citas bifosfonātu grupas zāles, jo šo zāļu un Zometa kombinācijas lietošanas iedarbība nav zināma;
- Antiangiogēnos līdzekļus (zāles, ko lieto, lai ārstētu vēzi), jo šo zāļu un Zometa kombinācijas lietošana saistīta ar žokļa kaula osteonekrozes (ŽON) gadījumu palielinātu risku.

Grūtniecība un barošana ar krūti

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

Jūs nedrīkstat lietot Zometa, 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

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

Zometa satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”. Ja Jūsu ārsts Zometa atšķaidīšanai izmanto parasto sāls šķīdumu, saņemtā nātrija deva būtu augstāka.

3. Kā saņemt Zometa

- Zometa ievadīšanu drīkst veikt veselības aprūpes speciālisti, kuriem ir pieredze intravenozi lietojamo bifosfonātu 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 Zometa ievada

- Parastā preparāta 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 Zometa ievadīšana

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

Kādā veidā ievada Zometa

- Zometa 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 saņēmis Zometa 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, 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 Zometa 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 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 Zometu 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 izraisījis 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 pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Zometa

Jūsu ārsts, farmaceits vai medicīnas māsa zina, kā pareizi jāuzglabā Zometa (skatīt 6. sadaļā).

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Zometa satur

- Zometa aktīvā viela ir zoledronskābe. Viens flakons satur 4 mg zoledronskābes, kas atbilst 4,264 mg zoledronskābes monohidrāta.
- Citas sastāvdaļas ir mannīts un nātrija citrāts.

Zometa ārējais izskats un iepakojums

Zometa ir pulveris flakonā. Viens flakons satur 4 mg zoledronskābes.

Vienā iepakojumā ir flakons ar pulveri un ampula ar 5 ml ūdens injekcijām, ko izmanto pulvera šķīdināšanai.

Zometa pieejamas atsevišķos iepakojumos ar 1 vai 4 flakoniem un attiecīgi 1 vai 4 ampulām, un vairāku kastīšu iepakojumos ar 10 (10 x 1+1) flakoniem un ampulām. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Īrija

Ražotājs

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Vācija

Lai iegūtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieku vai, ja iespējams, ar vietējo pārstāvniecību:

BE, BG, CZ, DK, DE, EE, IE, HR, IT, CY, LV, LT, LU, HU, MT, NL, AT, PL, PT, RO, SI, SK, FI, SE and UK(NI)
Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Ireland
Email: info@phoenixlabs.ie
Tel: +353 1 468 8900

ES
EUROMED PHARMA SPAIN S.L
C/Eduard Maristany, 430-432
08919 Badalona (Barcelona)
Espana
Tel: + 34 932 684 208
Fax: + 34 933 150 469

EL
Arriani Pharmaceuticals SA
Lavriou Avenue 85
190 02 Paiania Attica
Greece
Tel: +30 210 6683000

FR
Exploitant de l'autorisation de mise sur le marché :
EURODEP PHARMA
10 RUE ANTOINE DE SAINT EXUPERY
ZAC DU PARC DE COMPANS
77290 MITRY MORY
exploitant@eurodep.fr

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 SPECIĀLISTAM

Kā sagatavo un ievada Zometa

- Lai sagatavotu infūzijas šķīdumu ar 4 mg zoledronskābes, aseptiskos apstākļos flakonam ar Zometa pievieno 5 ml injekciju ūdens no iepakojumam pievienotās ampulas. Lai izšķīdinātu pulveri, flakons viegli jāsakrata.
- Izšķīdināto Zometa (5 ml šķīduma) tālāk atšķaida ar 100 ml no kalcija joniem vai citiem bivalentiem katjoniem brīva infūzijas šķīduma. Ja vajadzīga mazāka Zometa deva, vispirms ievielciet šļircē nepieciešamo izšķīdinātā šķīduma daudzumu (4 mg/5 ml) kā norādīts zemāk un tad to atšķaidiet ar 100 ml infūzijas šķīduma. Lai izvairītos no iespējamās nesaderības, atšķaidīšanai izmantojamais infūzijas šķīdums jāizvēlas starp 0,9% m/tilp. nātrija hlorīda vai 5% m/tilp. glikozes šķīdumiem.

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

Norādījumi par Zometa atšķaidīto devu sagatavošanu:

Ievielciet šļircē nepieciešamo izšķīdinātā šķīduma 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 sagatavotais un 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.
 - Zoledronskābes šķīdumu ievada vienas, 15 minūšu ilgas, infūzijas veidā, izmantojot vienu infūzijas sistēmu. Lai nodrošinātu pietiekamu pacienta hidratāciju, pirms un pēc Zometa ievades jānovērtē pacienta hidratācijas pakāpe.
 - Dažu no polivinilhlorīda, polietilēna un polipropilēna izgatavotu infūziju sistēmu pētījumi nesaderību ar Zometa neuzrāda.
 - Tā kā dati par Zometa saderību ar citām intravenozi ievadāmām vielām nav pieejami, Zometa nav atļauts sajaukt ar citām zālēm/vielām. Preparāta ievadei vienmēr jāizmanto atsevišķa infūzijas sistēma.

Kā Zometa jāuzglabā

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

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Zometa 4 mg/5 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai *zoledronic acid*

Pirms zāļu saņemšanas 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 medmāsi.
- 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 Zometa un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Zometa saņemšanas
3. Kā saņemt Zometa
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Zometa
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Zometa un kādam nolūkam tās lieto

Zometa aktīvā viela ir zoledronskābe, kas pieder vielu grupai, ko dēvē par bifosfonātiem. 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 Zometa saņemšanas

Rūpīgi ievērojiet visus sava ārsta norādījumus.

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

Jūs nedrīkstat saņemt Zometa:

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

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Zometa 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 novērojama zobu izkrišana. Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Zometa 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 tiek ārstēti ar Zometa un informējiet savu ārstu par zobu ārstēšanu.

Ārstēšanās ar Zometa 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 Zometa. 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 Zometa devas ievadīšanas. Jums tiks nodrošināta adekvāta kalcija un D vitamīna uzņemšana.

Lietošana pacientiem vecākiem par 65 gadiem

Zometa 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 Zometa lietošana nav ieteicama.

Citas zāles un Zometa

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 hiperkalcēmijas ārstēšanai), cīlpas diurētiskos līdzekļus (zāles, ko lieto paaugstināta asinsspiediena vai tūskas ārstēšanai) vai citas zāles, kas pazemina kalcija līmeni asinīs, jo šo zāļu un bifosfonātu grupas preparātu 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;
- Aclasta (zāles, kas arī satur zoledronskābi, un ko lieto osteoporozes un citu ar kaulu vēzi nesaistītu slimību ārstēšanai) vai kādas citas bifosfonātu grupas zāles, jo šo zāļu un Zometa kombinācijas lietošanas iedarbība nav zināma;
- Antiangiogēnos līdzekļus (zāles, ko lieto, lai ārstētu vēzi), jo šo zāļu un Zometa kombinācijas lietošana saistīta ar žokļa kaula osteonekrozes (ŽON) gadījumu palielinātu risku.

Grūtniecība un barošana ar krūti

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

Jūs nedrīkstat lietot Zometa, 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

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

Zometa satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”. Ja Jūsu ārsts Zometa atšķaidīšanai izmanto parasto sāls šķīdumu, saņemtā nātrija deva būtu augstāka.

3. Kā saņemt Zometa

- Zometa ievadīšanu drīkst veikt veselības aprūpes speciālisti, kuriem ir pieredze intravenozi lietojamo bifosfonātu 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 Zometa ievada

- Parastā preparāta 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 Zometa ievadīšana

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

Kādā veidā ievada Zometa

- Zometa 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 saņēmis Zometa 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 Zometa 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 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 Zometu 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 izraisījis 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 pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas **kontakttinformāciju**. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Zometa

Jūsu ārsts, farmaceits vai medicīnas māsa zina, kā pareizi jāuzglabā Zometa (skatīt 6. sadaļā).

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Zometa satur

- Zometa aktīvā viela ir zoledronskābe. Viens flakons satur 4 mg zoledronskābes, kas atbilst 4,264 mg zoledronskābes monohidrāta.
- Citas sastāvdaļas ir mannīts, nātrijs citrāts un ūdens injekcijām.

Zometa ārējais izskats un iepakojums

Zometa izplata kā šķidru koncentrātu flakonā. Viens flakons satur 4 mg zoledronskābes.

Iepakojumā ir flakons ar koncentrātu. Zometa pieejamas atsevišķos iepakojumos ar 1 vai 4 flakoniem un vairāku kastīšu iepakojumos ar 10 (10 x 1) flakoniem. Visi iepakojuma veidi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Īrija

Ražotājs

Sanochemia Pharmazeutika GmbH
Landegger-Straße 7
2491 Neufeld an der Leitha

Burgenland
Austrija

Vai

LABORATORI FUNDACIÓ DAU
Pol. Ind. Consorci Zona Franca. c/ C, 12-14
08040 Barcelona
Spānija

Lai iegūtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieku vai, ja iespējams, ar vietējo pārstāvniecību:

**BE, BG, CZ, DK, DE, EE, IE,
HR, IT, CY, LV, LT, LU, HU,
MT, NL, AT, PL, PT, RO, SI,
SK, FI, SE and UK(NI)**
Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Ireland
Email: info@phoenixlabs.ie
Tel: +353 1 468 8900

ES
EUROMED PHARMA SPAIN S.L
C/Eduard Maristany, 430-432
08919 Badalona (Barcelona)
Espanja
Tel: + 34 932 684 208
Fax: + 34 933 150 469

EL
Arriani Pharmaceuticals SA
Lavriou Avenue 85
190 02 Paiania Attica
Greece
Tel: +30 210 6683000

FR
Exploitant de l'autorisation de mise sur le marché :
EURODEP PHARMA
10 RUE ANTOINE DE SAINT EXUPERY
ZAC DU PARC DE COMPANS
77290 MITRY MORY
exploitant@eurodep.fr

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 SPECIĀLISTAM

Kā sagatavo un ievada Zometa

- Lai sagatavotu infūzijas šķīdumu ar 4 mg zoledronskābes, Zometa koncentrātu (5 ml) tālāk atšķaida ar 100 ml no kalcija joniem vai citiem bivalentiem katjoniem brīva infūzijas šķīduma. Ja nepieciešama mazāka Zometa deva, vispirms ievelciet šļircē nepieciešamo tilpumu kā norādīts zemāk un tad atšķaidiet to ar 100 ml infūziju šķīduma. Lai izvairītos no iespējamās nesaderības, atšķaidīšanai izmantojamais infūzijas šķīdums jāizvēlas starp 0,9% m/tilp. nātrija hlorīda vai 5% m/tilp. glikozes šķīdumiem.

Zometa koncentrātu nav atļauts sajaukt ar šķīdumiem, kas satur kalcija jonus vai citus bivalentus katjonus, piemēram, Ringera laktāta šķīdumu.

Norādījumi par Zometa atšķaidīto devu sagatavošanu:

Ievelciet šļircē nepieciešamo koncentrāta tilpumu 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 uzreiz pēc atšķaidīšanas. 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.
 - Zoledronskābes šķīdumu ievada vienas, 15 minūšu ilgas, infūzijas veidā, izmantojot vienu infūzijas sistēmu. Lai nodrošinātu pietiekamu pacienta hidratāciju, pirms un pēc Zometa ievades jānovērtē pacienta hidratācijas pakāpe.
 - Dažu no polivinilhlorīda, polietilēna un polipropilēna izgatavotu infūziju sistēmu pētījumi nesaderību ar Zometa neuzrāda.
 - Tā kā dati par Zometa saderību ar citām intravenozi ievadāmām vielām nav pieejami, Zometa nav atļauts sajaukt ar citām zālēm/vielām. Preparāta ievadei vienmēr jāizmanto atsevišķa infūzijas sistēma.

Kā Zometa jāuzglabā

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

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Zometa 4 mg/100 ml infūziju šķīdums *zoledronic acid*

Pirms zāļu saņemšanas 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 medmāsi.
- 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 Zometa un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Zometa saņemšanas
3. Kā saņemt Zometa
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Zometa
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Zometa un kādam nolūkam tās lieto

Zometa aktīvā viela ir zoledronskābe, kas pieder vielu grupai, ko dēvē par bifosfonātiem. 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 Zometa saņemšanas

Rūpīgi ievērojiet visus sava ārsta norādījumus.

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

Jūs nedrīkstat saņemt Zometa:

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

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Zometa 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 novērojama zobu izkrišana. Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Zometa 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 tiekāt ārstēti ar Zometa un informējiet savu ārstu par zobu ārstēšanu.

Ārstēšanās ar Zometa 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 Zometa. 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 Zometa devas ievadīšanas. Jums tiks nodrošināta adekvāta kalcija un D vitamīna uzņemšana.

Lietošana pacientiem vecākiem par 65 gadiem

Zometa 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 Zometa lietošana nav ieteicama.

Citas zāles un Zometa

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 bifosfonātu grupas preparātu 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;
- Aclasta (zāles, kas arī satur zoledronskābi, un ko lieto osteoporozes un citu ar kaulu vēzi nesaistītu slimību ārstēšanai) vai kādas citas bifosfonātu grupas zāles, jo šo zāļu un Zometa kombinācijas lietošanas iedarbība nav zināma;
- Antiangiogēnos līdzekļus (zāles, ko lieto, lai ārstētu vēzi), jo šo zāļu un Zometa kombinācijas lietošana saistīta ar žokļa kaula osteonekrozes (ŽON) gadījumu palielinātu risku.

Grūtniecība un barošana ar krūti

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

Jūs nedrīkstat lietot Zometa, 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

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

Zometa satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”. Ja Jūsu ārsts Zometa atšķaidīšanai izmanto parasto sāls šķīdumu, saņemtā nātrija deva būtu augstāka.

3. Kā saņemt Zometa

- Zometa ievadīšanu drīkst veikt veselības aprūpes speciālisti, kuriem ir pieredze intravenozi lietojamo bifosfonātu 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 Zometa ievada

- Parastā preparāta 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 Zometa ievadīšana

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

Kādā veidā ievada Zometa

- Zometa 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 saņēmis Zometa 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 Zometa 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 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 Zometu 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 izraisījis 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 pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Zometa

Jūsu ārsts, farmaceits vai medicīnas māsa zina, kā pareizi jāuzglabā Zometa (skatīt 6. sadaļā).

Pēc pirmās atvēršanas: Zometa infūziju šķīdumu ieteicams izlietot uzreiz. Ja viss šķīdums vienā ievadīšanas reizē netiek izlietots, tas jāuzglabā ledusskapī 2°C – 8°C temperatūrā.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Zometa satur

- Zometa aktīvā viela ir zoledronskābe. Viena pudele satur 4 mg zoledronskābes, kas atbilst 4,264 mg zoledronskābes monohidrāta.
- Citas sastāvdaļas ir mannīts, nātrija citrāts un ūdens injekcijām.

Zometa ārējais izskats un iepakojums

Zometa pieejams kā šķīdums dzidrā, bezkrāsainā plastmasas pudelē. Viena pudele satur 100 ml šķīduma.

Zometa pieejama iepakojumā, kas satur vienu pudeli vai vairāku kastīšu iepakojumos, ko veido 4 vai 5 kastītes, kura katra satur 1 pudeli. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Īrija

Ražotājs

Sanochemia Pharmazeutika GmbH
Landegger-Straße 7
2491 Neufeld an der Leitha
Burgenland
Austrija

Vai

LABORATORI FUNDACIÓ DAU

Pol. Ind. Consorci Zona Franca. c/ C, 12-14
08040 Barcelona
Spānija

Lai iegūtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieku vai, ja iespējams, ar vietējo pārstāvniecību:

**BE, BG, CZ, DK, DE, EE, IE,
HR, IT, CY, LV, LT, LU, HU,
MT, NL, AT, PL, PT, RO, SI,
SK, FI, SE and UK(NI)**

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Ireland

Email: info@phoenixlabs.ie

Tel: +353 1 468 8900

ES

EUROMED PHARMA SPAIN S.L
C/Eduard Maristany, 430-432
08919 Badalona (Barcelona)

España

Tel: + 34 932 684 208

Fax: + 34 933 150 469

EL

Arriani Pharmaceuticals SA
Lavriou Avenue 85
190 02 Paiania Attica
Greece
Tel: +30 210 6683000

FR

Exploitant de l'autorisation de mise sur le marché :

EURODEP PHARMA
10 RUE ANTOINE DE SAINT EXUPERY
ZAC DU PARC DE COMPANS
77290 MITRY MORY
exploitant@eurodep.fr

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 SPECIĀLISTAM

Kā sagatavo un ievada Zometa

- Zometa 4 mg/100 ml šķīdums infūzijām satur 4 mg zoledronskābes 100 ml infūziju šķīdumā tūlītējai izmantošanai 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 šķīdums infūzijām jālieto nekavējoties uzreiz pēc atvēršanas. 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 šķīdināšana ir veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos. Ja šķīdums glabāts ledusskapī, pirms ievadīšanas tam jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai.
- Zoledronskābes šķīdumu nedrīkst tālāk atšķaidīt vai lietot maisījumā ar citiem šķīdumiem infūzijām. To ievada vienas, 15 minūšu ilgas, infūzijas veidā, izmantojot vienu infūzijas sistēmu. Lai nodrošinātu pietiekamu pacienta hidratāciju, pirms un pēc Zometa ievades jānovērtē pacienta hidratācijas pakāpe.
- Pacientiem ar normālu nieru darbību Zometa 4 mg/100 ml šķīdumu infūzijām var ievadīt uzreiz bez tālākas sagatavošanas. Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ir ieteicams pagatavot samazinātas devas kā norādīts zemāk tabulā.

Lai pagatavotu devu pacientiem ar sākotnējiem rādītājiem $CL_{Cr} \leq 60$ ml/min, skatīt zemāk tabulu Nr. 1. Atdaliet no pudeles norādīto Zometa šķīduma tilpumu un aizvietojiet to ar līdzvērtīgu tilpumu sterila nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma injekcijām, vai 5% glikozes šķīduma injekcijām.

Tabula Nr. 1 Zometa 4 mg/100 ml šķīduma infūzijām samazinātas devas sagatavošana

Sākotnējais kreatīna klīrenss (ml/min)	Atdaliet šādu Zometa infūziju šķīduma tilpumu (ml)	Aizvietojiet ar šādu tilpumu sterila nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%), vai 5% glikozes šķīduma injekcijām (ml)	Pielāgojiet devu (mg zoledronskābes uz 100 ml) *
50-60	12,0	12,0	3,5
40-49	18,0	18,0	3,3
30-39	25,0	25,0	3,0

*Devas aprēķinātas, pieņemot mērķa AUC 0,66 (mg•hr/l) ($CL_{Cr} = 75$ ml/min). Paredzams, ka pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, lietojot samazinātu devu, tiks sasniegts tāds pats AUC, kā pacientiem ar kreatinīna klīrensu 75 ml/min.

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

Kā Zometa jāuzglabā

- Uzglabāt Zometa bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

- Nelietot Zometa pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes.
- Neatvērtai pudelei nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.
- Pēc pudeles atvēršanas zāles ir jāizlieto nekavējoties, lai izvairītos no mikrobioloģiskā piesārņojuma.