

**ILISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zoledroonhape medac 4 mg/5 ml infusioonilahuse kontsentraat

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks viaal 5 ml kontsentraadiga sisaldab 4 mg zoledroonhapet (monohüdraadina).

Üks ml kontsentraati sisaldab 0,8 mg zoledroonhapet (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat

Selge, värvitu lahus.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

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

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Zoledroonhape medac'it võivad patsientidele määrata ja manustada ainult intravenoosse bisfosfonaadi manustamises kogenud tervishoiutöötajad.

#### Annustamine

#### Luustikuga seotud tüsistuste vältimine luukude haarava kaugelearenenud pahaloomulise kasvajaga patsientidel

##### *Täiskasvanud ja vanurid*

Soovitav annus luustikuga seotud tüsistuste vältimiseks luukude haarava kaugelearenenud pahaloomulise kasvajaga patsientidele on 4 mg zoledroonhapet iga 3...4 nädala järel.

Patsiendid peavad lisaks võtma suu kaudu 500 mg kaltsiumi ja 400 RÜ D-vitamiini ööpäevas.

Otsuse korral kasutada ravimit luumetastaasidega patsientidel skeletitüsistuste ennetamiseks tuleb arvestada, et ravitoime ilmneb 2...3 kuu pärast.

#### Tuumorist indutseeritud hüperkaltseemia (TIH) ravi

##### *Täiskasvanud ja vanurid*

Hüperkaltseemia korral (albumiinkorrigeeritud seerumi kaltsiumisisaldus  $\geq 12,0$  mg/dl või 3,0 mmol/l) on soovitatav ühekordne annus 4 mg zoledroonhapet.

### Neerupuudulikkus

#### Tuumorist indutseeritud hüperkaltseemia:

Raske neerupuudulikkusega TIH patsientidel võib ravi zoledroonhappega alustada vaid pärast võimaliku riski/eeldatava kasu suhte hindamist. Kliinilistest uuringutest arvati välja patsiendid, kellel kreatiniinisaldus seerumis oli >400 µmol/l või >4,5 mg/dl. Annuse kohaldamine ei ole vajalik TIH patsientidel seerumi kreatiniinisaldusega <400 µmol/l või <4,5 mg/dl (vt lõik 4.4).

#### Luustikuga seotud tüsistuste vältimine luukude haarava kaugelearenenud pahaloomulise kasvaja patsientidel:

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

Kerge kuni keskmise neerupuudulikkusega luumetastaasidega patsientidele kreatiniinikliirensiga 30...60 ml/min on ravi alustamiseks soovitatavad järgmised zoledroonhappe annused (vt lõik 4.4):

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

\*annused on arvestatud lähtuvalt soovitavast AUC väärtusest 0,66 (mg•h/l) (CLcr = 75 ml/min).

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

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

- kreatiniini sisalduse tõus 0,5 mg/dl või 44 µmol/l võrra, kui algväärtus oli normi piires (<1,4 mg/dl või 124 µmol/l);
- kreatiniini sisalduse tõus 1,0 mg/dl või 88 µmol/l võrra, kui algväärtus ei olnud normi piires (>1,4 mg/dl või >124 µmol/l).

Kliinilistes uuringutes jätkati ravi zoledroonhappega alles siis, kui kreatiniini väärtus ei erinenud rohkem kui 10% algväärtusest (vt lõik 4.4). Zoledroonhapperavi tuleks jätkata sama annusega kui enne ravi katkestamist.

### Lapsed

Zoledroonhappe ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 1 kuni 17 aastat ei ole tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõigus 5.1, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

### Manustamisviis

Intravenoosne.

Zoledroonhappe medac'i 4 mg/5 ml infusioonilahuse kontsentraat, mis lahjendatakse hiljem 100 ml-s (vt lõik 6.6), tuleb manustada ühe intravenoosse infusioonina vähemalt 15 minuti kestel.

Pärast kontsentraadi lahjendamist peab valmistatud lahus olema selge ja värvitu ega tohi sisaldada nähtavaid osakesi.

Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidele on soovitatav manustada madalamaid zoledroonhappe annuseid (vt alalõike „Annustamine“ ülal ja lõiku 6.3).

## Juhend vähendatud annusega Zoledroonhape medac'i lahuse valmistamiseks

Võtke vajalik kogus kontsentrati:

- 4,4 ml kontsentrati 3,5 mg annuse valmistamiseks
- 4,1 ml kontsentrati 3,3 mg annuse valmistamiseks
- 3,8 ml kontsentrati 3,0 mg annuse valmistamiseks

Vajaliku annuse valmistamiseks võetud infusioonilahus tuleb lahjendada 100 ml-ni steriilse naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuse või 5-massi-mahuprotsendilise glükoosilahusega. Vajalik annus manustatakse ühekordse veenisise infusioonina, mille kestus peab olema vähemalt 15 minutit.

Zoledroonhape medac'i infusioonilahust ei tohi segada kaltsiumi või teisi bivalentseid katioone sisaldavate infusioonilahustega, nt Ringeri laktaatlahusega, ja seda tuleb manustada ühe intravenoosse lahusega eraldi infusioonivooliku kaudu.

Patsiendid peavad enne ja pärast zoledroonhappe manustamist olema hästi hüdreeritud.

### **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus toimeaine, teiste bisfosfonaatide või lõigus 6.1 loetletud ükskõik millise aine suhtes.
- Imetamine (vt lõik 4.6).

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### Üldine

Enne zoledroonhappe manustamist tuleb jälgida, et patsient oleks piisavalt hüdreeritud.

Südamepuudulikkuse riskiga patsientidel tuleb vältida liigset hüdreerimist.

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

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

#### Neerupuudulikkus

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

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

Nagu teisedki bisfosfonaadid, võib zoledroonhape halvendada neerufunktsiooni. Potentsiaalset neerufunktsiooni kahjustuse riski võivad suurendada patsiendi dehüdreeritus, olemasolev neerukahjustus, zoledroonhappe ja teiste bisfosfonaatide korduvad ravitsükliid, samuti teiste nefrotoksiliste ravimite kasutamine. Kuigi neerukahjustuse risk on väiksem 4 mg zoledroonhappe manustamisel 15 minuti jooksul, ei ole see siiski välistatud. Pärast zoledroonhappe esimese või ühekordse annuse manustamist on patsientidel esinenud neerufunktsiooni kahjustust, mis progresseerus kuni neerupuudulikkuse ja dialüüsivajaduseni. Kreatiniini sisaldus seerumis võib tõusta, ehkki harvemini, patsientidel, kes on luustikuga seotud tüsistuste vältimiseks saanud pikemat aega soovitud annuses zoledroonhapet.

Enne iga zoledroonhappe annuse manustamist tuleb määrata patsiendil seerumi kreatiniinisaldus. Mõõduka kuni keskmise neerupuudulikkusega luumetastaasidega patsientidele soovitatakse manustada väiksemad zoledroonhappe annused. Kui zoledroonhapperavi jooksul neerupuudulikkus süveneb, tuleb ravi katkestada. Zoledroonhapperavi võib jätkata vaid siis, kui seerumi kreatiniinisaldus ei erine rohkem kui 10% algväärtusest (vt lõik 4.2). Ravi Zoledroonhappe medac'iga tuleb jätkata sama annusega, mida kasutati enne ravi katkestamist.

Arvestades kliiniliste ohutusandmete puudumist zoledroonhappe kohta raske neerupuudulikkusega (kliinilistes uuringutes seerumi kreatiniinisalduse algväärtus  $\geq 400 \mu\text{mol/l}$  või  $\geq 4,5 \text{ mg/dl}$  TIH patsientidel ja  $\geq 265 \mu\text{mol/l}$  või  $\geq 3,0 \text{ mg/dl}$  luukude haarava kaugelearenenud pahaloomulise kasvajaga patsientidel) ja väheste farmakokineetiliste andmete olemasolu ravimi kasutamisel raske neerupuudulikkusega (kreatiini kliirensi algväärtus  $< 30 \text{ ml/min}$ ) patsientidel, ei soovitata neil zoledroonhapat kasutada.

#### Maksapuudulikkus

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

#### Lõualuu osteonekroos

Bisfosfonaatide, sealhulgas zoledroonhappe manustamisel on peamiselt vähipatsientidel täheldatud lõualuu osteonekroosi (LON). Paljud neist patsientidest said lisaks kemoteraapiat ja kortikosteroide. Enamikul teatatud juhtudest on see esinenud hambaekstraktsiooni või muude lõualuul teostatud kirurgiliste protseduuride järgselt. Paljudel neist patsientidest oli esinenud paikse infektsiooni tunnuseid, kaasa arvatud osteomüeliit.

Kaasnevate riskifaktoritega (nt kasvaja, kemoteraapia, kortikosteroidide kasutamine, puudulik suuhügieen) patsientidele tuleb enne bisfosfonaatide määramist teostada suuõõne ja hammaste ülevaatus koos ennetava raviga.

Ravi ajal peaksid patsiendid võimalusel hoiduma invasiivsetest dentaalsetest protseduuridest. Patsientidel, kellel ravi ajal bisfosfonaatidega on tekkinud lõualuu osteonekroos, võib dentaalkirurgia järgselt seisund halveneda. Ei ole andmeid, mis lubaksid väita, et bisfosfonaatidega ravi lõpetamine vähendaks osteonekroosi tekkeriski dentaalseid protseduure vajavatel patsientidel. Raviarst peab iga patsiendi korral hindama võimaliku kasu/eeldatava riski vahekorda ning tegema otsustuse vastavalt sellele.

#### Lihaste ja luude valu

Turuletulekujärgselt on teatatud luude, liigeste ja/või lihaste tugevatest ning ajuti kuni teovõimetuks tegevatest valudest bisfosfonaate saanud patsientidel. Sellised teated ei ole olnud siiski sagedased. Sellesse ravimite kategooriasse kuulub ka zoledroonhappe. Aeg ravi algusest kuni sümptomite tekkeni on olnud erinev ning see võis ulatuda ühest päevast kuni mitme kuuni. Enamusel patsientidest on need sümptomid pärast ravi katkestamist leevendunud. Osadel neist patsientidest taastekkisid sümptomid ravi jätkamisel kas sama ravimi või mõne teise bisfosfonaadiga.

#### Reieluu atüüpilised murrud

Peamiselt pikaajaliselt osteoporoosi raviks bisfosfonaatravi saavatel patsientidel on teatatud atüüpilistest reieluu subtrohhanteersetest ja diafüüsi murdudest. Need risti- või lühikesed põikimurrud võivad tekkida reieluu igas osas – vahetult allpool väikest pöörliit kuni ülalpool põndaülist laienemist. Need murrud tekivad mittetraumaatilistena või pärast minimaalset traumat ning mõned patsiendid kogevad enne täieliku reieluumurru teket nädalaid või kuid kestvat valu reies või kubemes, millega sageli kaasnevad pingemurru kuvatavad tunnused. Murrud on sageli kahepoolsed, mistõttu tuleb reieluu keskosa murruga bisfosfonaatravi saavatel patsientidel uurida ka vastaspoolset reieluud. Teatatud on ka selliste murdude halvast paranemisest. Patsientidel, kellel kahtlustatakse atüüpilist reieluumurdu, tuleb patsiendi seisundi ja individuaalse kasu-riski hindamise järel kaaluda bisfosfonaatravi lõpetamist.

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

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Kliinilistes uuringutes ei ilmnunud kliiniliselt olulisi koostoimeid zoledroonhappe kasutamisel samaaegselt teiste kasvajakasvatavate ravimite, diureetikumide, antibiootikumide ja valuvaigistitega. Zoledroonhappe ei seendu olulisel määral plasmavalkudega ja *in vitro* uuringutes ei inhibeeri inimese P450 ensüüme (vt lõik 5.2). Spetsiaalseid kliinilisi koostoimeid ei ole uuritud.

Ettevaatust nõuab bisfosfonaatide manustamine koos aminoglükosiididega, sest nende koostoime tulemusena võib seerumi kaltsiumisisaldus langeda soovitatavast rohkem ja pikemaks ajaks.

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

Hulgimüeloomiaga patsientidel võib samaaegne talidomiidi kasutamine koos intravenoosete bisfosfonaatidega suurendada neerufunktsiooni kahjustuse riski.

LON-i esinemisest on teatatud patsientidel, kes on saanud samaaegset ravi zoledroonhappe ja antiangiogeensete ravimitega.

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### Rasedus

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

##### Imetamine

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

##### Fertiilsus

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

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Kõrvaltoimed nagu peeringlus ja unisus võivad avaldada toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele, seetõttu tuleks zoledroonhappe kasutamise ajal autojuhtimisel ja masinate käsitlemisel olla ettevaatlik.

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

##### Ohutusomaduste kokkuvõte

Kolme päeva jooksul pärast zoledroonhappe manustamist on sageli registreeritud akuutse faasi reaktsiooni, mille sümptomitena võivad esineda luuvalu, palavik, väsimus, artralgia, müalgia ja külmavärinad; need sümptomid taanduvad tavaliselt mõne päeva jooksul (vt „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“).

Zoledroonhappe kasutamisel heakskiidetud näidustustel on kindlaks tehtud järgmised olulised riskid: neerufunktsiooni kahjustus, lõualuu osteonekroos, akuutse faasi reaktsioon, hüpokaltseemia, silma kõrvaltoimed, kodade virvendusarütmia, anafülaksia. Iga kindlakstehtud riski esinemissagedus on esitatud tabelis 1.

#### Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Järgnevalt on tabelis 1 loetletud kõrvaltoimed, mis registreeriti zoledroonhappe peamiselt pikemaajalise ravi kliinilistes uuringutes ja turustamisjärgsetes teadetes.

#### **Tabel 1**

Kõrvaltoimed on toodud järgnevas tabelis vastavalt nende esinemissagedusele: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10\ 000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

|  |                                   |   |
|--|-----------------------------------|---|
| <b><i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i></b>                     | sage:<br>aeg-ajalt:<br>harv:      | aneemia<br>trombotsütopeenia, leukopeenia<br>pantsütopeenia   |
| <b><i>Immuunsüsteemi häired</i></b>                            | aeg-ajalt:<br>harv:               | ülitundlikkusreaktsioon<br>angioneurootiline turse  |
| <b><i>Psühhiaatrilised häired</i></b>                          | aeg-ajalt:<br>harv:               | ärevus, unehäired<br>segasusseisund   |
| <b><i>Närvisüsteemi häired</i></b>                             | sage:<br>aeg-ajalt:               | peavalu<br>pearinglus, paresteesia,<br>maitsetundlikkuse häired,<br>hüpoesteesia, hüperesteesia,<br>treemor, unisus                     |
| <b><i>Silma kahjustused</i></b>                                | sage:<br>aeg-ajalt:<br>väga harv: | konjunktiviit<br>hägune nägemine, skleriit ja orbita<br>põletik<br>uveiit, episkleriit  |
| <b><i>Südame häired</i></b>                                    | aeg-ajalt:<br><br>harv:           | hüpertensioon, hüpotensioon,<br>kodade virvendusarütmia, sünkooopi<br>või vereringe seiskumist põhjustav<br>hüpotensioon<br>bradükardia |
| <b><i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i></b> | aeg-ajalt:                        | düspnoe, köha,<br>bronhokonstriksioon   |
| <b><i>Seedetrakti häired</i></b>                               | sage:<br>aeg-ajalt:               | iiveldus, oksendamine, anoreksia<br>kõhulahtisus, kõhukinnisus,<br>kõhuvalu, düspepsia, stomatiit,<br>suukuivus                         |
| <b><i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i></b>                  | aeg-ajalt:                        | kihelus, lööve (sh erütematoosne ja<br>makulaarne lööve), suurenenud<br>higistamine   |
| <b><i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</i></b>                  |                                   |   |

|  |            |  |
|--|------------|--|
|  | sage:      | luuvalu, müalgia, liigesvalu, generaliseerunud valu.   |
|  | aeg-ajalt: | lihaskrambid, lõualuu osteonekroos*  |
| <b>Neerude ja kuseteede häired</b>   |            |  |
|  | sage:      | neerufunktsiooni häired  |
|  | aeg-ajalt: | äge neerupuudulikkus, hematuuria, proteinuuria   |
| <b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>   |            |  |
|  | sage:      | palavik, gripitaoline sündroom (sh väsimus, lihasjäikus, halb enesetunne ja õhetus)  |
|  | aeg-ajalt: | asteenia, perifeersed tursed, reaktsioonid süstekohal (sh valu, nahaärritus, turse, induratsioon), valu rindkeres, kehakaalu suurenemine, anafülaktiline reaktsioon/šokk, urtikaaria |
| <b>Uuringud</b>  |            |  |
|  | väga sage: | hüpfosfateemia   |
|  | sage:      | kreatiniini ja urea sisalduse tõus veres, hüpokaltseemia   |
|  | aeg-ajalt: | hüpomagneseemia, hüpokaleemia  |
|  | harv:      | hüperkaleemia, hüpernatreemia  |
| * Andmed põhinevad kliinilistel uuringutel, kus võeti arvesse lõualuu osteonekroosi võimalikud juhud. Kuna neid teateid mõjutavad kombineeruvad tegurid, ei ole põhjuslikku seost ravimiga võimalik usaldusväärselt kindlaks teha. |            |  |

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

#### *Neerufunktsiooni kahjustus*

Zoledroonhappe manustamise korral on teatatud neerufunktsiooni häiretest. Zoledroonhappe luustikuga seotud kõrvaltoimete ennetamiseks viidi kaugelearenenud halvaloomuliste luukasvajatega patsientidel läbi zoledroonhappe registreerimisuuringud. Nende uuringute ohutusandmete kokkuvõtvas analüüsis oli tõenäoliselt zoledroonhappest tingitud neerukahjustusega seotud kõrvalnähtude (kõrvaltoimete) sagedus järgmine: hulгимüeloom (3,2%), eesnäärmevähk (3,1%), rinnavähk (4,3%), kopsu- ja teised soliidtuumorid (3,2%). Neerufunktsiooni võimalikku halvenemist soodustavad tegurid on dehüdratsioon, eelnev neerukahjustus, zoledroonhappe või teiste bisfosfonaatide mitu ravitsükli, samuti nefrotoksiliste ravimite samaaegne kasutamine või soovituslikust lühema infusioonaja kasutamine. Pärast 4 mg zoledroonhappe algannuse või ühekordse annuse manustamist on patsientidel registreeritud neerufunktsiooni halvenemist, neerukahjustuse ja dialüüsivajaduse teket (vt lõik 4.4).

#### *Lõualuu osteonekroos*

Luuresorptsiooni inhibeerivate ravimitega nagu zoledroonhappe ravitud patsientidel, peamiselt vähahaigetel, on teatatud osteonekroosi (peamiselt lõualuus) tekkest. Paljudel neist patsientidest on esinenud lokaalse infektsiooni tunnused, kaasa arvatud osteomüeliit ning enamik neist juhtudest on tekkinud vähahaigetel hambaekstraktsiooni või muude lõualuul teostatud kirurgiliste protseduuride järgselt. Lõualuu osteonekroosil on mitmeid dokumenteeritud riskifaktoreid, nagu kasvajakasv, kaasnev ravi (nt kemoterapia, radioterapia, kortikosteroidid) ja kaasuvad haigused (nt aneemia, koagulopaatia, infektsioon, suuõõne haigused). Kuigi põhjuslikku seost pole leitud, on soovitatav nendel haigetel paranemisperioodi võimaliku pikendamise vältimiseks hoiduda dentaalkirurgiast (vt lõik 4.4).

#### *Kodade virvendusarütmia*

Ühes kolmeaastases randomiseeritud topeltblindas kontrollitud uuringus, kus uuriti üks kord aastas manustatud 5 mg zoledroonhappe efektiivsust ja ohutust postmenopausaalse osteoporoosi (PMO) ravis võrreldes platseeboga, oli kodade virvendusarütmia üldine esinemissagedus 5 mg zoledroonhapet või



platseebot saanud patsientide seas vastavalt 2,5% (96 patsiendil 3862-st) ja 1,9% (75 patsiendil 3852-st). Kodade virvendusarütmia tõsiste kõrvaltoimete esinemissagedus oli 5 mg zoledroonhapet või platseebot saanud patsientide seas vastavalt 1,3% (51 patsiendil 3862-st) ja 0,6% (22 patsiendil 3852-st). Kõnealusel uuringus täheldatud erinevust ei ole registreeritud teistes zoledroonhappe uuringutes, sealhulgas nendes, kus onkoloogiapatsientidele manustati 4 mg zoledroonhapet iga 3...4 nädala tagant. Nimetatud ühes kliinilises uuringus täheldatud kodade virvendusarütmia suurenenud esinemissageduse põhjus ei ole teada.

#### *Akuutse faasi reaktsioon*

See kõrvaltoime koosneb sümptomite kombinatsioonist, mis hõlmab palavikku, müalgia, peavalu, valu jäsemetes, iiveldust, oksendamist, kõhulahtisust ja artralgiat. Sümptomid võivad tekkida maksimaalselt kolme päeva jooksul pärast zoledroonhappe infundeerimist ja reaktsiooni nimetatakse ka gripilaadseteks või annustamisjärgseteks sümptomiteks.

#### *Reieluu atüüpilised murrud*

Toetudes turustamisjärgsele kogemusele, on teatatud järgnevatest kõrvaltoimetest (sagedus – harv): Atüüpilised reieluu subtrohanteersed ja diafüüsi murrud (bisfosfonaatide klassi kõrvaltoime).

## **4.9 Üleannustamine**

Zoledroonhappe ägeda üleannustamise kliiniline kogemus on vähene. Teatatud on kuni 48 mg suuruste zoledroonhappe annuste ekslikust manustamisest. Hoolega tuleb jälgida patsiente, kes on saanud soovitatust suuremaid annuseid (vt lõik 4.2), kuna täheldatud on neerufunktsiooni häireid (sh neerupuudulikkust) ja seerumi elektrolüütide (sh kaltsiumi, fosfori ja magneesiumi) sisalduse muutusi. Hüpokaltseemia korral peab kliinilise näidustuse korral manustama kaltsiumglükonaati infusioonina.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: luuhaiguste ravimid, bisfosfonaadid, ATC-kood: M05BA08

Zoledroonhape kuulub bisfosfonaatide rühma, mis toimivad peamiselt luukoosse. Ta on osteoklastilise luuresorptsiooni inhibiitor.

Bisfosfonaatide selektiivse toime aluseks on tugev afiinsus mineraliseerunud luu maatriksi suhtes, kuid osteoklastilise aktiivsuse inhibeerimise täpne toimemehhanism on endiselt ebaselge. Pikaajalistes loomkatsetes inhibeerib zoledroonhape luu resorptsiooni, avaldamata seejuures negatiivset toimet luu formeerumisele, mineraliseerumisele ja mehhaanilistele omadustele.

Lisaks väga tugevale luu resorptsiooni inhibeerivale toimele avaldab zoledroonhape ka tuumorivastast toimet, mis täiendab üldist efektiivsust luumetastaaside ravis. Prekliinilistes uuringutes on täheldatud järgmisi omadusi:

- *In vivo*: osteoklastilise luuresorptsiooni inhibeerimine, mille tulemusena muutub luuüdi mikrokeskkond tuumori rakkude kasvuks ebasoodsamaks; antiangiogeenne toime; valuvaigistav toime.
- *In vitro*: osteoblastide paljunemise inhibeerimine; otsene tsütostaatiline ja pro-apoptootiline toime tuumori rakkudes; sünergistlik tsütostaatiline toime koos teiste vähivastaste ravimitega; antiadhesiivne ja -invasiivne toime.

#### Kliiniliste uuringute tulemused luustikuga seotud tüsistuste vältimisel luukude haarava kaugelearenenud pahaloomulise kasvaja patsientidel

Esimeses randomiseeritud, topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus võrreldi 4 mg zoledroonhappe ja platseebo efektiivsust luustikuga seotud tüsistuste - LST (*Skeletal Related Events - SREs*) vältimises prostata vähiga patsientidel. 4 mg zoledroonhapet vähendas oluliselt patsientide osakaalu, kellel tekkis

vähemalt üks LST, pikendas aega esimese LST tekkimiseni keskmiselt > 5 kuu võrra ning vähendas tüsistuste arvu patsiendi kohta aastas – luustiku haigestumuse taset. Tulemuste analüüs näitas LST tekkeriski vähenemist 36% 4 mg zoledroonhappe grupis võrrelduna platseeboga. 4 mg zoledroonhapet saanud patsientidel esines vähem valu tugevnemist, see erinevus oli oluline 3., 9., 21. ja 24. kuul. 4 mg zoledroonhappe grupi patsientidel esines vähem patoloogilisi luumurde. Ravi oli väiksema tulemuslikkusega osteoblastsete luukahjustustega patsientidel. Uuringu tulemuste kokkuvõte on toodud tabelis 2.

Teises uuringus patsientidel, kellel olid soliidtuumorid (v.a. prostata- ja rinnavähk), vähendas 4 mg zoledroonhappe kasutamine oluliselt LST-de arvu ja pikendas aega esimese LST-ni > 2 kuu võrra ning vähendas LST juhtude arvu patsiendi kohta aastas. Tulemuste analüüs näitas LST tekkeriski vähenemist 30,7% 4 mg zoledroonhappe grupis võrrelduna platseeboga. Uuringu tulemuste kokkuvõte on toodud tabelis 3.

**Tabel 2:** Kliinilise uuringu tulemuste kokkuvõte (hormoonravi saavad prostatavähi patsiendid)

|   | <u>Kõik LST (+TIH)</u>   |           | <u>Luumurrud*</u>        |                | <u>Radioteraapia luustikule</u> |                |
|---|--------------------------|-----------|--------------------------|----------------|---------------------------------|----------------|
|   | Zoledroon-<br>happe 4 mg | Platseebo | Zoledroon-<br>happe 4 mg | Platseebo      | Zoledroon-<br>happe 4 mg        | Platseebo      |
| Patsientide arv                         | 214                      | 208       | 214                      | 208            | 214                             | 208            |
| Patsiente<br>LSTdega (%)                | 38                       | 49        | 17                       | 25             | 26                              | 33             |
| p-väärtus                               | 0,028                    |           | 0,052                    |                | 0,119                           |                |
| Keskmine aeg<br>LSTni (päevad)          | 488                      | 321       | Ei<br>saabunud           | Ei<br>saabunud | Ei<br>saabunud                  | Ei<br>saabunud |
| p-väärtus                               | 0,009                    |           | 0,020                    |                | 0,055                           |                |
| Luustiku<br>haigestumuse<br>tase        | 0,77                     | 1,47      | 0,20                     | 0,45           | 0,42                            | 0,89           |
| p-väärtus                               | 0,005                    |           | 0,023                    |                | 0,060                           |                |
| Tüsistuste riski<br>vähenemine**<br>(%) | 36                       | -         | NA                       | NA             | NA                              | NA             |
| p-väärtus                               | 0,002                    |           | NA                       |                | NA                              |                |

\* sh vertebraal- ja mittevertebraalmurrud

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

NA Pole kohaldatav

**Tabel 3:** Kliinilise uuringu tulemuste kokkuvõte (soliidtuumoritega patsiendid, v.a. prostata- ja rinnavähk)

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

\* sh vertebraal- ja mittevertebraalmurrud

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

NA Pole kohaldatav

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

**Tabel 4:** Kliinilise uuringu tulemuste kokkuvõte (hulgimüeloomi ja rinnavähiga patsiendid)

|   | <u>Kõik LST (+TIH)</u>  |                        | <u>Luumurrud*</u>       |                        | <u>Radioteraapia luustikule</u> |                        |
|---|-------------------------|------------------------|-------------------------|------------------------|---------------------------------|------------------------|
|   | Zoledroon-<br>hape 4 mg | Pamidro-<br>naat 90 mg | Zoledroon-<br>hape 4 mg | Pamidro-<br>naat 90 mg | Zoledroon-<br>hape 4 mg         | Pamidro-<br>naat 90 mg |
| Patsientide arv                         | 561                     | 555                    | 561                     | 555                    | 561                             | 555                    |
| Patsientide hulk<br>LSTdega (%)         | 48                      | 52                     | 37                      | 39                     | 19                              | 24                     |
| p-väärtus                               | 0,198                   |                        | 0,653                   |                        | 0,037                           |                        |
| Keskmine aeg<br>LSTni (päevad)          | 376                     | 356                    | Ei<br>saanud            | 714                    | Ei<br>saanud                    | Ei<br>saanud           |
| p-väärtus                               | 0,151                   |                        | 0,672                   |                        | 0,026                           |                        |
| Luustiku<br>haigestumuse<br>tase        | 1,04                    | 1,39                   | 0,53                    | 0,60                   | 0,47                            | 0,71                   |
| p-väärtus                               | 0,084                   |                        | 0,614                   |                        | 0,015                           |                        |
| Tüsistuste riski<br>vähenemine**<br>(%) | 16                      | -                      | NA                      | NA                     | NA                              | NA                     |
| p-väärtus                               | 0,030                   |                        | NA                      |                        | NA                              |                        |

\* sh vertebraal- ja mittevertebraalmurrud

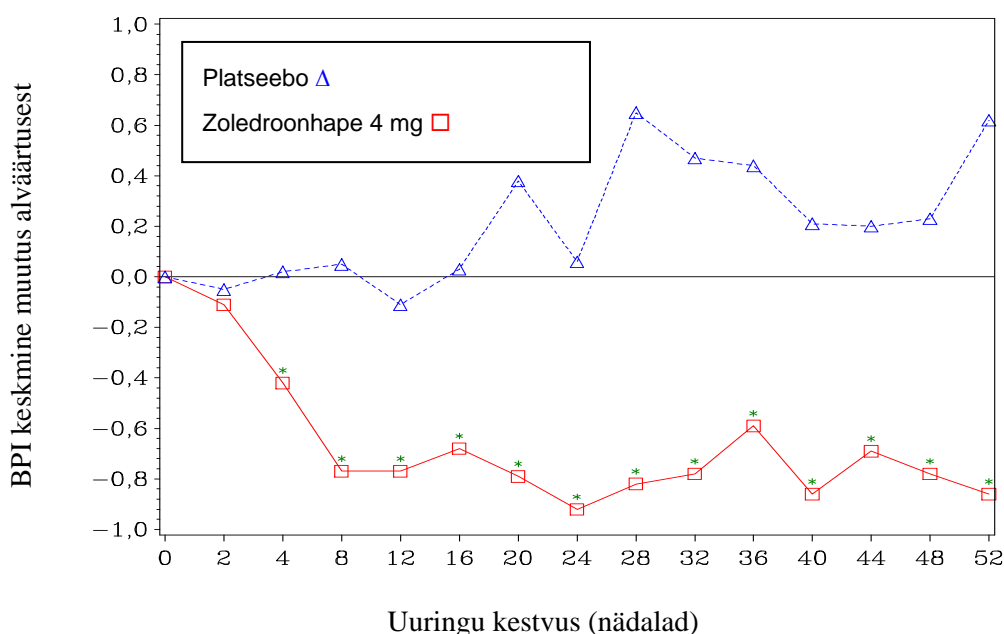
\*\* Arvestades kõiki luustikuga seotud tüsistusi, nii koguarv kui ka aeg tüsistuse tekkeni uuringu jooksul  
NA Pole kohaldatav

4 mg zoledroonhappe toime hindamiseks luustikuga seotud tüsistuste (LST) suhte määrale, mille arvutamiseks LST (välja arvatud hüperkaltsemia ja täpsustatud varasem luumurd) koguarv jagati riskiperioodiga, uuriti topeltpimedas, randomiseeritud platseebokontrolliga uuringus 228 patsienti, kelle rinnavähi metastaaside esinemine luukoes oli dokumenteeritud. Patsientidele manustati kas 4 mg zoledroonhapet või platseebot üks kord iga nelja nädala järel ühe aasta jooksul. Patsiendid jagunesid zoledroonhappe ja platseeborühma vahel võrdsetl.

LST määr (juhtusid isiku kohta aastas) oli zoledroonhappe grupis 0,628 ja platseebogrupis 1,096. Vähemalt üks LST (välja arvatud hüperkaltsemia) esines 29,8% zoledroonhappe grupis võrrelduna 49,6% platseebogrupis ( $p=0,003$ ). Keskmine aeg kuni esimese LST tekkimiseni oli zoledroonhappe grupis pikem uuringu kestvusest ning oli oluliselt pikem kui platseebogrupis ( $p=0,007$ ). Erinevate juhtude analüüsis vähendas zoledroonhappe LST riski võrrelduna platseeboga 41% (riski määr =0,59,  $p=0,019$ ).

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

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



#### Kliiniliste uuringute tulemused tuumorist indutseeritud hüperkaltsemia (TIH) ravis

Kliinilised uuringud tuumorist indutseeritud hüperkaltsemia (TIH) näidustusel on näidanud, et zoledroonhappe toimele väheneb seerumi kaltsiumisisaldus ja uriiniga erituva kaltsiumi hulk. I faasi uuringutes sobiva annuse leidmiseks tuumorist tingitud kerge ja mõõduka hüperkaltsemiaga patsientidel osutus ravim efektiivseks annustevahemikus 1,2...2,5 mg.

4 mg zoledroonhappe efektiivsuse hindamiseks võrreldes 90 mg pamidronaadiga hinnati kahe mitmekeskuselise hüperkaltseemia uuringu tulemusi. Korrigeeritud seerumi kaltsiumisisaldus normaliseerus kiiremini 4. päevaks 8 mg zoledroonhappe grupis ja 7. päevaks 4 mg ja 8 mg zoledroonhappe grupis. Ravivastused on esitatud järgnevalt:

**Tabel 5:** Ravile täielikult reageerinute osakaal kombineeritud TIH uuringutes

|   | 4. päev          | 7. päev          | 10. päev         |
|---|------------------|------------------|------------------|
| Zoledroonhappe 4 mg (n=86)              | 45,3% (p=0,104)  | 82,6% (p=0,005)* | 88,4% (p=0,002)* |
| Zoledroonhappe 8 mg (n=90)              | 55,6% (p=0,021)* | 83,3% (p=0,010)* | 86,7% (p=0,015)* |
| Pamidronaat 90 mg (n=99)                | 33,3%            | 63,6%            | 69,7%            |
| * p-väärtused võrrelduna pamidronaadiga |                  |                  |                  |

Keskmiselt normaliseerus seerumi kaltsiumisisaldus 4 päevaga. Keskmine aeg hüperkaltseemia taastekkeni (albumiinkorrigeeritud seerumi kaltsiumisisalduse tõus  $\geq 2,9$  mmol/l) oli zoledroonhappe grupis 30...40 päeva ja pamidronaadi 90 mg grupis 17 päeva (p-väärtused: 0,001 4 mg ja 0,007 8 mg kohta). Zoledroonhappe erinevate annustega ravitud gruppide vahel ei olnud statistiliselt olulist erinevust.

69 patsiendile, kellel hüperkaltseemia tekkis uuesti või kes ravile (zoledroonhappe 4 mg, 8 mg või pamidronaat 90 mg) ei reageerinud, manustati teistkordselt 8 mg zoledroonhapet. Neist umbes 52% reageerisid ravile. Võrdlusandmeid teistkordse manustamise efektiivsuse kohta võrrelduna 4 mg zoledroonhappe annusega ei ole, sest teistkordselt manustati kõigile patsientidele 8 mg annus.

Tuumorist indutseeritud hüperkaltseemia (TIH) kliinilistes uuringutes oli üldine ohutus nii kõrvaltoimete profiili kui ka raskusastme osas sarnane kõigis ravigruppides (4 mg ja 8 mg zoledroonhapet ja 90 mg pamidronaati).

### Lapsed

#### Kliinilise uuringu tulemused raskekujulise osteogenesis imperfecta'ga 1–17-aastaste pediaatriliste patsientide ravis

Intravenoosse zoledroonhappe tõhusust raskekujulise *osteogenesis imperfecta'*ga (I, III ja IV tüüpi) 1–17-aastaste pediaatriliste patsientide ravis võrreldi intravenoosse pamidronaadiga rahvusvahelises, mitmekeskuselises, randomiseeritud avatud uuringus, mille kummaski ravigrupis oli vastavalt 74 ja 76 patsienti. Uuringu raviperiood kestis 12 kuud, millele järgnes 4-9 nädalane skriiningperiood, mille jooksul võtsid patsiendid vähemalt 2 nädalat D-vitamiini ja kaltsiumilisandit. Kliinilise programmi raames manustati 1 kuni < 3-aastastele patsientidele 0,025 mg/kg zoledroonhapet (maksimaalne üksikannus oli 0,35 mg) iga 3 kuu tagant ja 3-17-aastastele patsientidele 0,05 mg/kg zoledroonhapet (maksimaalne üksikannus oli 0,83 mg) iga 3 kuu tagant. Viidi läbi jätku-uuring, et hinnata zoledroonhappe üks kord ja kaks korda aastas manustamise pikaajalist üldist ja renaalset ohutust 12-kuulise jätkuravi perioodi jooksul lastel, kes olid põhiuuringu raames saanud ühe aasta vältel ravi zoledroonhappe või pamidronaadiga.

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli lüüsisamba nimmeosa luu mineraalse tiheduse (LMT) protsentuaalne muutus algväärtusest pärast 12 kuud kestnud ravi. Eeldatavad ravi mõjud LMT-le olid sarnased, aga uuringu kavand ei olnud piisavalt tugev, et kindlaks teha zoledroonhappe samaväärset efektiivsust. Eelkõige puudusid selged tõendid efektiivsuse kohta luumurdude või valu korral. Alajäsemete pikkade luude murde kirjeldati ligikaudu 24% (reieluu) ja 14% (sääreluu) zoledroonhappes ravitud patsientidel vs 12% ja 5% pamidronaadiga ravitud patsientidel, kellel on raskekujuline *osteogenesis imperfecta*, hoolimata haiguse tüübist ja põhjuslikust seosest, aga üldine luumurdude esinemissagedus oli võrreldav zoledroonhappe ja pamidronaadiga ravitud patsientidega: 43% (32/74) vs 41% (31/76). Luumurruriski tõlgendamist raskendab asjaolu, et raskekujulise *osteogenesis imperfecta'*ga patsientidel esineb luumurde sageli haigusprotsessist tingituna.

Selles populatsioonis täheldatud kõrvaltoimed olid oma olemuselt sarnased kaugelarenenud pahaloomuliste luukasvajatega täiskasvanutel eelnevalt kirjeldatud kõrvaltoimetega (vt lõik 4.8).

tabelis 6 on kõrvaltoimed loetletud esinemissageduse järgi. Kasutatakse järgmist kokkuleppelist klassifikatsiooni: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10\ 000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

**Tabel 6:** Raskekujulise *osteogenesis imperfecta*'ga lastel täheldatud kõrvaltoimed (uuringud H2202/H2202E1)<sup>1</sup>

|   |                     |  |
|---|---------------------|--|
| <b>Närvisüsteemi häired</b>                             | Sage:               | Peavalu  |
| <b>Südame häired</b>                                    | Sage:               | Tahhükardia                                      |
| <b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b> | Sage:               | Nasofarüüngiit                                   |
| <b>Seedetrakti häired</b>                               | Väga sage:<br>Sage: | Oksendamine, iiveldus<br>Kõhuvalu                |
| <b>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</b>                  | Sage:               | Valu jäsemetes, liigesevalu, lihas-skeleti valu  |
| <b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>    | Väga sage:<br>Sage: | Palavik, väsimus<br>Ägeda faasi reaktsioon, valu |
| <b>Uuringud</b>   | Väga sage:<br>Sage: | Hüpokaltseemia<br>Hüpopofateemia                 |

<sup>1</sup> Kõrvaltoimed esinemissagedusega  $< 5\%$  olid meditsiiniliselt hinnatud ning näidatud, et need juhtumid on kooskõlas zoledroonhappe ohutusandmetega (vt lõik 4.8).

Raskekujulise *osteogenesis imperfecta*'ga lastel tundub zoledroonhappe olevat seotud enam väljendunud riskiga ägeda faasi reaktsiooni, hüpokaltseemia ja ebaselge põhjusega tahhükardia tekkeks võrreldes pamidronaadiga, aga see erinevus vähenes pärast järgnevat infusiooni.

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama zoledroonhapet sisaldava võrdlusravimiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta, kes saavad ravi tuumorist indutseeritud hüperkaltseemia (TIH) korral ja luukude haarava kaugelearenenud pahaloomulise kasvujaga patsientidel luustikuga seotud tüsistuste vältimise korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

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

Pärast zoledroonhappe infusiooni alustamist tõuseb zoledroonhappe kontsentratsioon plasmas kiiresti, saavutades maksimumi infusiooni lõpetamisel ja langeb seejärel kiiresti 4 tunni jooksul tasemele  $< 10\%$  maksimaalsest kontsentratsioonist ja 24 tunni jooksul  $< 1\%$  maksimaalsest kontsentratsioonist. Sellele järgneb pikk periood kuni järgmise infusioonini 28 päeva pärast, kus zoledroonhappe kontsentratsioon jääb alla  $0,1\%$  maksimaalsest kontsentratsioonist.

Veenisiselt manustatud zoledroonhappe elimineerub kolme faasiliselt: kiire kahefaasiline süsteemne puhastumine, poolväärtusajad  $t_{1/2\alpha}$  0,24 tundi ja  $t_{1/2\beta}$  1,87 tundi, millele järgneb pikk eliminatsioonifaas poolväärtusajaga  $t_{1/2\gamma}$  146 tundi. Korduval manustamisel 28-päevase intervalliga ei täheldatud zoledroonhappe kumuleerumist plasmas. Zoledroonhappe ei metaboliseeru ja eritub muutumatult uriiniga. Esimese 24 tunni jooksul eritub uriiniga  $39 \pm 16\%$  manustatud annusest, ülejäänud seondub luukoega. Luukoest eritub see väga aeglaselt tagasi süsteemsesse ringesse ja elimineerub uriiniga.

Kogukliirens on  $5,04 \pm 2,5$  l/t sõltumata annusest, soost, vanusest, rassist ja kehakaalust. Infusioonija pikendamisel 5-lt 15 minutile vähenes zoledroonhappe kontsentratsioon infusiooni lõpuks 30%, kuid kontsentratsioonikõvera aluse pindala suurus jäi samaks.

Sarnaselt teistele bisfosfonaatidele on zoledroonhappe farmakokineetilised näitajad erinevatel patsientidel väga varieeruvad.

Andmed zoledroonhappe farmakokineetikast hüperkaltseemia ja maksapuudulikkusega patsientidel puuduvad. *In vitro* ei inhibeeri zoledroonhappe inimese P450 ensüüme, ei biotransformeeru ning loomkatsetes eritub sapiga vaid <3% manustatud annusest, mis viitab sellele, et maksal ei ole olulist osa zoledroonhappe farmakokineetikas.

Zoledroonhappe renaalne kliirens oli sõltuvuses kreatiniini kliirensist, olles viimasest  $75 \pm 33\%$ , ja oli 64 vähihaigega uuringus keskmiselt  $84 \pm 29$  ml/min (vahemikus 22...143 ml/min). Patsientide alagruppide analüüs näitas, et patsientidel, kelle kreatiniini kliirens oli alla 20 ml/min (raske neerupuudulikkus) või 50 ml/min (mõõdukas neerupuudulikkus), oli prognoositavalt zoledroonhappe kliirens 37% või 72% väärtusest, võrrelduna patsientidega, kellel kreatiniini kliirens oli 84 ml/min. Vähe on andmeid zoledroonhappe farmakokineetiliste näitajate kohta raske neerupuudulikkusega (kreatiniini kliirens <30 ml/min) patsientidel.

Zoledroonhappe seondub plasmavalkudega vähesel määral (umbes 56%) ja see ei sõltu zoledroonhappe kontsentratsioonist.

### Eriühm

#### Lapsed

Piiratud farmakokineetilised andmed, mis raskekujulise *osteogenesis imperfecta*'ga laste kohta olemas on, viitavad sellele, et 3-17-aastastel lastel on zoledroonhappe farmakokineetika sarnase mg/kg annuse korral sarnane täiskasvanute omaga. Vanus, kehakaal, sugu ja kreatiniini kliirens ei paista zoledroonhappe süsteemsele ekspositsioonile mõju avaldavat.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

### Äge toksilisus

Suurim mitteletaalne annus oli 10 mg/kg kehakaalu kohta hiirtel ja 0,6 mg/kg rottidel.

### Subkrooniline ja krooniline toksilisus

Zoledroonhappe annused kuni 0,02 mg/kg päevas manustatuna 4 nädala jooksul subkutaanselt rottidele ja intravenoosselt koertele olid hästi talutavad. Rottidele subkutaanselt manustatud annused 0,001 mg/kg/päevas ja koertele intravenoosselt manustatud 0,005 mg/kg iga 2...3 päeva järel 52 nädala jooksul olid samuti hästi talutavad.

Kõige sagedasemaks leiuks korduva manustamisega uuringutes oli suurenenud käsnollus loomade toruluude metafüüsis, seda täheldati pea kõikide kasutatud annuste juures ning seda võib selgitada toimeaine farmakoloogilise antiresorptiivse toimega.

Ohutusandmed pikaajalistest korduva parenteraalse manustamisega uuringutest, mis selgitaksid toimet neerudele, on ebapiisavad. Kumulatiivne kõrvaltoimete puudumise tase üksikannustega (1,6 mg/kg) ja kuni üks kuu kestvatel korduvmanustamisega (0,06...0,6 mg/kg/päevas) uuringutes ei näidanud toimet neerudele, kui kasutati annuseid, mis on ekvivalentsed või suuremad inimestel kasutatavatest maksimaalsetest terapeutilistest annustest. Zoledroonhappe korduvmanustamised annustes, mis olid inimestel kasutatavate maksimaalsete terapeutiliste annuste piires, põhjustasid toksikoloogilisi nähte teistes organites, sealhulgas seedetraktis, maksas, põrnas, kopsudes ning veenide punktsioonikohtades.

### Reproduktiivne toksilisus

Zoledroonhape osutus teratogeenseks kasutatuna rottidel subkutaanselt annuses  $\geq 0,2$  mg/kg. Kuigi küülikutel ei täheldatud teratogeensust ja lootetoksilisust, esines siiski toksiline toime emasloomale. Väikseim uuritud annus (0,01 mg/kg) põhjustas rottidel düstookiat.

### Mutageensus ja kartsinogeensus

Teostatud mutageensustestides ei leitud zoledroonhappel mutageenseid omadusi ja kartsinogeensustestid ei tõendanud kartsinogeenset toimet.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Mannitool  
Naatriumtsitraat  
Süstevesi

### **6.2 Sobimatus**

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

Uuringud klaaspudelitega ning polüvinüülkloriidist, polüetüleenist ja polüpropüleenist valmistatud mitut tüüpi infusioonikottide ja infusioonisüsteemidega (eeltäidetud naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega või 5-massi-mahuprotsendilise glükoosilahusega) sobimatust zoledroonhappega ei näidanud.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

Avamata viaal: 30 kuud.

Stabiilsus kasutamisel: keemilist ja füüsikalist stabiilsust kasutamisel pärast lahjendamist on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuridel 2°C...8 °C ja 25 °C.

Pärast lahjendamist: Mikrobioloogilise puhtuse tagamiseks tuleb ravim kasutada koheselt peale avamist. Kui infusioonilahus ei ole koheselt kasutatud, siis kasutusaegade ja -tingimuste täitmise eest vastutab kasutaja ning see ei tohiks ületada 24 tundi 2°C...8°C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine toimus kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Mitte hoida sügavkülmas.

Jahutatud lahuse temperatuuri peab enne manustamist võrdsustama toatemperatuuriga.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Viaal: 5 ml kontsentraati plastviaalis, mis on valmistatud läbipaistvast värvitust tsükloolefiini kopolümeerist, millel on I tüüpi bromobutüülkummist kork ning alumiiniumist-polüpropüleenist äratõmmatav sulgur.

Zoledroonhape medac'it turustatakse pakendis, mis sisaldab 1 viaali, või 4 või 10 pakendiga mitmikpakendites, millest igas on 1 viaal. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.



## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Enne manustamist tuleb viaalis olev 5 ml kontsentrati või sellest võetud vajalikku osa lahjendada 100 ml kaltsiumit mittesisaldava infusioonilahusega (naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuse või 5-massi-mahuprotsendilise glükoosilahusega).

Pärast kontsentrati lahjendamist peab valmistatud lahus olema selge ja värvitu ega tohi sisaldada nähtavaid osakesi.

Lisainfo Zoledroonhape medac'i käsitlemise kohta, sealhulgas juhend vähendatud annuste ettevalmistamiseks, on esitatud lõigus 4.2.

Infusioonilahuse valmistamisel tuleb kasutada aseptilisi töövõtteid. Ainult ühekordseks kasutamiseks. Enne manustamist peab laskma lahusel soojeneda toatemperatuurini.

Kasutada võib ainult selget lahust, mis ei sisalda nähtavaid osakesi.

Tervishoiutöötajatel soovitatakse kasutamata Zoledroonhape medac'i lahust mitte kallata kanalisatsioonisüsteemi.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Esmase müügiloa kuupäev:

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel  
<http://www.ema.europa.eu>

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zoledroonhape medac 4 mg/100 ml infusioonilahus

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

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

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Infusioonilahus

Selge, värvitu lahus.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

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

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Zoledroonhape medac'it võivad patsientidele määrata ja manustada ainult intravenoosse bisfosfonaadi manustamises kogenud tervishoiutöötajad.

#### Annustamine

#### Luustikuga seotud tüsistuste vältimine luukude haarava kaugelearenenud pahaloomulise kasvajaga patsientidel

##### *Täiskasvanud ja vanurid*

Soovitav annus luustikuga seotud tüsistuste vältimiseks luukude haarava kaugelearenenud pahaloomulise kasvajaga patsientidele on 4 mg zoledroonhapet iga 3...4 nädala järel.

Patsiendid peavad lisaks võtma suu kaudu 500 mg kaltsiumi ja 400 RÜ D-vitamiini ööpäevas.

Otsuse korral kasutada ravimit luumetastaasidega patsientidel skeletitüsistuste ennetamiseks tuleb arvestada, et ravitoime ilmneb 2...3 kuu pärast.

#### Tuumorist indutseeritud hüperkaltseemia (TIH) ravi

##### *Täiskasvanud ja vanurid*

Hüperkaltseemia korral (albumiinkorrigeeritud seerumi kaltsiumisisaldus  $\geq 12,0$  mg/dl või 3,0 mmol/l) on soovitatav ühekordne annus 4 mg zoledroonhapet.

### Neerupuudulikkus

#### Tuumorist indutseeritud hüperkaltseemia:

Raske neerupuudulikkusega TIH patsientidel võib ravi zoledroonhappega alustada vaid pärast võimaliku riski/eeldatava kasu suhte hindamist. Kliinilistest uuringutest arvati välja patsiendid, kelle kreatiniinisaldus seerumis oli >400 µmol/l või >4,5 mg/dl. Annuse kohaldamine ei ole vajalik TIH patsientidel seerumi kreatiniinisaldusega <400 µmol/l või <4,5 mg/dl (vt lõik 4.4).

#### Luustikuga seotud tüsistuste vältimine luukude haarava kaugelearenenud pahaloomulise kasvaja patsientidel:

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

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

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

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

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

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

- kreatiniini sisalduse tõus 0,5 mg/dl või 44 µmol/l võrra, kui algväärtus oli normi piires (<1,4 mg/dl või 124 µmol/l);
- kreatiniini sisalduse tõus 1,0 mg/dl või 88 µmol/l võrra, kui algväärtus ei olnud normi piires (>1,4 mg/dl või >124 µmol/l).

Kliinilistes uuringutes jätkati ravi zoledroonhappega alles siis, kui kreatiniini väärtus ei erinenud rohkem kui 10% algväärtusest (vt lõik 4.4). Zoledroonhapperavi tuleks jätkata sama annusega kui enne ravi katkestamist.

### Lapsed

Zoledroonhappe ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 1 kuni 17 aastat ei ole tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõigus 5.1, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

### Manustamisviis

Intravenoosne.

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

Normaalse neerufunktsiooniga patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on > 60 ml/min, ei ole zoledroonhappe 4 mg/100 ml infusioonilahust vaja lahjendada.

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

6.3).

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

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

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

Zoledroonhape medac 4 mg/100 ml infusioonilahust ei tohi segada kaltsiumi või teisi bivalentseid katioone sisaldavate infusioonilahustega, nt Ringeri laktaatlahusega ja seda tuleb manustada ühe intravenoosse lahusega eraldi infusioonivooliku kaudu.

Patsiendid peavad enne ja pärast Zoledroonhape medac 4 mg/100 ml manustamist olema hästi hüdreeritud.

#### **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus toimeaine, teiste bisfosfonaatide või lõigus 6.1 loetletud ükskõik millise aine suhtes.
- Imetamine (vt lõik 4.6).

#### **4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

##### Üldine

Enne zoledroonhappe manustamist tuleb jälgida, et patsient oleks piisavalt hüdreeritud.

Südamepuudulikkuse riskiga patsientidel tuleb vältida liigset hüdreerimist.

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

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

##### Neerupuudulikkus

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

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

Nagu teisedki bisfosfonaadid, võib zoledroonhape halvendada neerufunktsiooni. Potentsiaalset neerufunktsiooni kahjustuse riski võivad suurendada patsiendi dehüdreeritus, olemasolev neerukahjustus, zoledroonhappe 4 mg ja teiste bisfosfonaatide korduvad ravitsüklid, samuti teiste nefrotoksiliste ravimite kasutamine. Kuigi neerukahjustuse risk on väiksem 4 mg zoledroonhappe manustamisel 15 minuti jooksul, ei ole see siiski välistatud. Pärast zoledroonhappe esimese või ühekordse annuse manustamist on patsientidel esinenud neerufunktsiooni kahjustust, mis progresseerus kuni neerupuudulikkuse ja dialüüsi vajaduseni. Kreatiiniini sisaldus seerumis võib tõusta patsiendil, kes on luustikuga seotud tüsistuste vältimiseks saanud pikemat aega soovitatud annuses zoledroonhapet.

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

Arvestades kliiniliste ohutusandmete puudumist zoledroonhappe kohta raske neerupuudulikkusega (kliinilistes uuringutes seerumi kreatiiniisisalduse algväärtus  $\geq 400 \mu\text{mol/l}$  või  $\geq 4,5 \text{ mg/dl}$  TIH patsientidel ja  $\geq 265 \mu\text{mol/l}$  või  $\geq 3,0 \text{ mg/dl}$  luukude haarava kaugelearenenud pahaloolumulise kasvajaga patsientidel) ja väheste farmakokineetiliste andmete olemasolu ravimi kasutamisel raske neerupuudulikkusega (kreatiiniini kliirensi algväärtus  $< 30 \text{ ml/min}$ ) patsientidel, ei soovitata neil zoledroonhapet kasutada.

#### Maksapuudulikkus

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

#### Lõualuu osteonekroos

Bisfosfonaatide, sealhulgas zoledroonhappe manustamisel on peamiselt vähipatsientidel täheldatud lõualuu osteonekroosi (LON). Paljud neist patsientidest said lisaks kemoteraapiat ja kortikosteroide. Enamikul teatatud juhtudest on see esinenud hambaekstraktsiooni või muude lõualuul teostatud kirurgiliste protseduuride järgselt. Paljudel neist patsientidest oli esinenud paikse infektsiooni tunnuseid, kaasa arvatud osteomüeliit.

Kaasnevate riskifaktoritega (nt kasvaja, kemoteraapia, kortikosteroidide kasutamine, puudulik suuhügieen) patsientidele tuleb enne bisfosfonaatide määramist teostada suuõõne ja hammaste ülevaatus koos ennetava raviga.

Ravi ajal peaksid patsiendid võimalusel hoiduma invasiivsetest dentaalsetest protseduuridest. Patsientidel, kellel ravi ajal bisfosfonaatidega on tekkinud lõualuu osteonekroos, võib dentaalkirurgia järgselt seisund halveneda. Ei ole andmeid, mis lubaksid väita, et bisfosfonaatidega ravi lõpetamine vähendaks osteonekroosi tekkeriski dentaalseid protseduure vajavatel patsientidel. Raviarst peab iga patsiendi korral hindama võimaliku kasu/eeldatava riski vahekorda ning tegema otsustuse vastavalt sellele.

#### Lihaste ja luude valu

Turustamisjärgselt on teatatud luude, liigeste ja/või lihaste tugevatest ning ajuti kuni teovõimetuks tegevatest valudest bisfosfonaate saanud patsientidel. Sellised teated ei ole olnud siiski sagedased. Sellesse ravimite kategooriasse kuulub ka zoledroonhape. Aeg ravi algusest kuni sümptomite tekkeni on olnud erinev ning see võis ulatuda ühest päevast kuni mitme kuuni. Enamusel patsientidest on need sümptomid pärast ravi katkestamist leevendunud. Osadel neist patsientidest taastekkisid sümptomid ravi jätkamisel kas sama ravimi või mõne teise bisfosfonaadiga.

### Reieluu atüüpilised murrud

Peamiselt pikaajaliselt osteoporoosi raviks bisfosfonaatravi saavatel patsientidel on teatatud atüüpilistest reieluu subtrohhanteerestest ja diafüüsi murdudest. Need risti- või lühikesed põikimurrud võivad tekkida reieluu igas osas – vahetult allpool väikest pöörliit kuni ülalpool põndaülist laienemist. Need murrud tekivad mittetraumaatilistena või pärast minimaalset traumat ning mõned patsiendid kogevad enne täieliku reieluumurru teket nädalaid või kuid kestvat valu reies või kubemes, millega sageli kaasnevad pingemurru kuvatavad tunnused. Murrud on sageli kahepoolsed, mistõttu tuleb reieluu keskosa murruga bisfosfonaatravi saavatel patsientidel uurida ka vastaspoolset reieluud. Teatatud on ka selliste murdude halvast paranemisest. Patsientidel, kellel kahtlustatakse atüüpilist reieluumurdu, tuleb patsiendi seisundi ja individuaalse kasu-riski hindamise järel kaaluda bisfosfonaatravi lõpetamist.

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

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Kliinilistes uuringutes ei ilmnunud kliiniliselt olulisi koostoimeid zoledroonhappe kasutamisel samaaegselt teiste kasvajavastaste ravimite, diureetikumide, antibiootikumide ja valuvaigistitega. Zoledroonhappe ei seendu olulisel määral plasmavalkudega ja *in vitro* uuringutes ei inhibeerinud inimese P450 ensüüme (vt lõik 5.2). Spetsiaalseid kliinilisi koostoimeid ei ole uuritud.

Ettevaatust nõuab bisfosfonaatide manustamine koos aminoglükosiididega, sest nende koostoime tulemusena võib seerumi kaltsiumisisaldus langeda soovitatavast rohkem ja pikemaks ajaks.

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

Hulgimüeloomiaga patsientidel võib samaaegne talidomiidi kasutamine koos intravenoossete bisfosfonaatidega suurendada neerufunktsiooni kahjustuse riski.

LON esinemisest on teatatud patsientidel, kes on saanud samaaegset ravi zoledroonhappe ja antiangiogeensete ravimitega.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Rasedus

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

### Imetamine

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

### Fertiilsus

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

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Kõrvaltoimed nagu peeringlus ja unisus võivad avaldada toimet autojuhtimise ja masinate käsitsemise

võimele, seetõttu tuleks zoledroonhappe kasutamise ajal autojuhtimisel ja masinate käsitsemisel olla ettevaatlik.

## 4.8 Kõrvaltoimed

### Ohutusomaduste kokkuvõte

Kolme päeva jooksul pärast zoledroonhappe manustamist on sageli registreeritud akuutse faasi reaktsiooni, mille sümptomitena võivad esineda luuvalu, palavik, väsimus, artralgia, müalgia ja külmavärinad; need sümptomid taanduvad tavaliselt mõne päeva jooksul (vt „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“).

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

### Kõrvaltoimete loetelu tabelina

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

**Tabel 2**

Kõrvaltoimed on toodud järgnevas tabelis vastavalt nende esinemissagedusele: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\,000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10\,000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

|  |                                   |  |
|--|-----------------------------------|--|
| <b><i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i></b>                     | sage:<br>aeg-ajalt:<br>harv:      | aneemia<br>trombotsütopeenia, leukopeenia<br>pantsütopeenia  |
| <b><i>Immuunsüsteemi häired</i></b>                            | aeg-ajalt:<br>harv:               | ülitundlikkusreaktsioon<br>angioneurootiline turse   |
| <b><i>Psühhiaatrilised häired</i></b>                          | aeg-ajalt:<br>harv:               | ärevus, unehäired<br>segasusseisund  |
| <b><i>Närvisüsteemi häired</i></b>                             | sage:<br>aeg-ajalt:               | peavalu<br>pearinglus, paresteesia,<br>maitsetundlikkuse häired,<br>hüpoesteesia, hüperesteesia,<br>treemor, unisus                    |
| <b><i>Silma kahjustused</i></b>                                | sage:<br>aeg-ajalt:<br>väga harv: | konjunktiviit<br>hägune nägemine, skleriit ja orbita<br>põletik<br>uveiit, episkleriit   |
| <b><i>Südame häired</i></b>                                    | aeg-ajalt:<br><br>harv:           | hüpertensioon, hüpotensioon,<br>kodade virvendusarütmia, süngoopi<br>või vereringe seiskumist põhjustav<br>hüpotensioon<br>bradükardia |
| <b><i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i></b> | aeg-ajalt:                        | düspnoe, köha,<br>bronhokonstriksioon  |

|  |  |  |
|--|--|--|
| <b>Seedetrakti häired</b>  |  |  |
| sage:  |  | iiveldus, oksendamine, anoreksia   |
| aeg-ajalt:   |  | kõhulahtisus, kõhukinnisus, kõhuvalu, düspepsia, stomatiit, suukuivus  |
| <b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>   |  |  |
| aeg-ajalt:   |  | kihelus, lööve (sh erütematoosne ja makulaarne lööve), suurenenud higistamine  |
| <b>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</b>   |  |  |
| sage:  |  | luuvalu, müalgia, liigesvalu, generaliseerunud valu.   |
| aeg-ajalt:   |  | lihaskrambid, lõualuu osteonekroos*  |
| <b>Neerude ja kuseteede häired</b>   |  |  |
| sage:  |  | neerufunktsiooni häired  |
| aeg-ajalt:   |  | äge neerupuudulikkus, hematuuria, proteiinuuria  |
| <b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>   |  |  |
| sage:  |  | palavik, gripitaoline sündroom (sh väsimus, lihasjäikus, halb enesetunne ja õhetus)  |
| aeg-ajalt:   |  | asteenia, perifeersed tursed, reaktsioonid süstekohal (sh valu, nahaärritus, turse, induratsioon), valu rindkeres, kehakaalu suurenemine, anafülaktiline reaktsioon/šokk, urtikaaria |
| <b>Uuringud</b>  |  |  |
| väga sage:   |  | hüpofosfateemia  |
| sage:  |  | kreatiniini ja urea sisalduse tõus veres, hüpokaltseemia   |
| aeg-ajalt:   |  | hüpomagneseemia, hüpokaleemia  |
| harv:  |  | hüperkaleemia, hüpernatreemia  |
| * Andmed põhinevad kliinilistel uuringutel, kus võeti arvesse lõualuu osteonekroosi võimalikud juhud. Kuna neid teateid mõjutavad kombineeruvad tegurid, ei ole põhjuslikku seost ravimiga võimalik usaldusväärselt kindlaks teha. |  |  |

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

#### Neerufunktsiooni kahjustus

Zoledroonhappe manustamise korral on teatatud neerufunktsiooni häiretest. Zoledroonhappe luustikuga seotud kõrvaltoimete ennetamiseks viidi kaugelearenenud halvaloomuliste luukasvajatega patsientidel läbi zoledroonhappe registreerimisuuringud. Nende uuringute ohutusandmete kokkuvõtvas analüüsis oli tõenäoliselt zoledroonhapest tingitud neerukahjustusega seotud kõrvalnähtude (kõrvaltoimete) sagedus järgmine: hulgimüeloom (3,2%), eesnäärmevähk (3,1%), rinnavähk (4,3%), kopsu- ja teised soliidtuumorid (3,2%). Neerufunktsiooni võimalikku halvenemist soodustavad tegurid on dehüdratsioon, eelnev neerukahjustus, zoledroonhappe või teiste bisfosfonaatide mitu ravitsükli, samuti nefrotoksiliste ravimite samaaegne kasutamine või soovituslikust lühema infusioonijaga kasutamine. Pärast 4 mg zoledroonhappe algannuse või ühekordse annuse manustamist on patsientidel registreeritud neerufunktsiooni halvenemist, neerukahjustuse ja dialüüsivajaduse teket (vt lõik 4.4).

#### Lõualuu osteonekroos

Luuresorptsiooni inhibeerivate ravimitega nagu zoledroonhappe ravitud patsientidel, peamiselt vähihaigetel, on teatatud osteonekroosi (peamiselt lõualuus) tekkest. Paljudel neist patsientidest on esinenud lokaalse infektsiooni tunnused, kaasa arvatud osteomüeliit ning enamik neist juhtudest on



tekkinud vähihaigetel hambaekstraktsiooni või muude lõualuul teostatud kirurgiliste protseduuride järgselt. Lõualuu osteonekroosil on mitmeid dokumenteeritud riskifaktoreid, nagu kasvavad, kaasnev ravi (nt kemoterapia, radioterapia, kortikosteroidid) ja kaasuvad haigused (nt aneemia, koagulopaatiad, infektsioon, suuõõne haigused). Kuigi põhjuslikku seost pole leitud, on soovitatav nendel haigetel paranemisperioodi võimaliku pikenemise vältimiseks hoiduda dentaalkirurgiast (vt lõik 4.4).

#### Kodade virvendusarütmia

Ühes kolmeaastases randomiseeritud topeltpimedas kontrollitud uuringus, kus uuriti üks kord aastas manustatud 5 mg zoledroonhappe efektiivsust ja ohutust postmenopausaalse osteoporoosi (PMO) ravis võrreldes platseeboga, oli kodade virvendusarütmia üldine esinemissagedus 5 mg zoledroonhapet või platseebot saanud patsientide seas vastavalt 2,5% (96 patsiendil 3862-st) ja 1,9% (75 patsiendil 3852-st). Kodade virvendusarütmia tõsiste kõrvaltoimete esinemissagedus oli 5 mg zoledroonhapet või platseebot saanud patsientide seas vastavalt 1,3% (51 patsiendil 3862-st) ja 0,6% (22 patsiendil 3852-st). Kõnealuses uuringus täheldatud erinevust ei ole registreeritud teistes zoledroonhappe uuringutes, sealhulgas nendes, kus onkoloogiapatsientidele manustati 4 mg zoledroonhapet iga 3...4 nädala tagant. Nimetatud ühes kliinilises uuringus täheldatud kodade virvendusarütmia suurenenud esinemissageduse põhjus ei ole teada.

#### Akuutse faasi reaktsioon

See kõrvaltoime koosneb sümptomite kombinatsioonist, mis hõlmab palavikku, müalgia, peavalu, valu jäsemetes, iiveldust, oksendamist, kõhulahtisust ja artralgiat. Sümptomid võivad tekkida maksimaalselt kolme päeva jooksul pärast zoledroonhappe infundeerimist ja reaktsiooni nimetatakse ka gripilaadseteks või annustamisjärgseteks sümptomiteks.

#### Reieluu atüüpilised murrud

Toetudes turustamisjärgsele kogemusele, on teatatud järgnevatest kõrvaltoimetest (sagedus – harv): Atüüpilised reieluu subtrohhanteersed ja diafüüsi murrud (bisfosfonaatide klassi kõrvaltoime).

### **4.9 Üleannustamine**

Zoledroonhappe ägeda üleannustamise kliiniline kogemus on vähene. Teatatud on kuni 48 mg suuruste zoledroonhappe annuste ekslikust manustamisest. Hoolega tuleb jälgida patsiente, kes on saanud soovitatust suuremaid annuseid (vt lõik 4.2), kuna täheldatud on neerufunktsiooni häireid (sh neerupuudulikkust) ja seerumi elektrolüütide (sh kaltsiumi, fosfori ja magneesiumi) sisalduse muutusi. Hüpokaltseemia korral peab kliinilise näidustuse korral manustama kaltsiumglükonaati infusioonina.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: luuhaiguste ravimid, bisfosfonaadid, ATC-kood: M05BA08

Zoledroonhappe kuulub bisfosfonaatide rühma, mis toimivad peamiselt luukoosse. Ta on osteoklastilise luuresorptsiooni inhibiitor.

Bisfosfonaatide selektiivse toime aluseks on tugev affiinsus mineraliseerunud luu maatriksi suhtes, kuid osteoklastilise aktiivsuse inhibeerimise täpne toimemehhanism on endiselt ebaselge. Pikaajalistes loomkatsetes inhibeerib zoledroonhappe luu resorptsiooni avaldamata seejuures negatiivset toimet luu formeerumisele, mineraliseerumisele ja mehhaanilistele omadustele.

Lisaks väga tugevale luu resorptsiooni inhibeerivale toimele avaldab zoledroonhappe ka tuumorivastast toimet, mis täiendab üldist efektiivsust luumetastaaside ravis. Prekliinilistes uuringutes on täheldatud järgmiseid omadusi:

- *In vivo*: osteoklastilise luuresorptsiooni inhibeerimine, mille tulemusena muutub luüdi mikrokeskkond tuumori rakkude kasvuks ebasoodsamaks; antiangiogeenne toime; valuvaigistav toime.
- *In vitro*: osteoblastide paljunemise inhibeerimine; otsene tsütostaatiline ja pro-apoptootiline toime tuumori rakkudesse; sünergistlik tsütostaatiline toime koos teiste vähivastaste ravimitega; antiadhesiivne ja -invasiivne toime.

Kliiniliste uuringute tulemused luustikuga seotud tüsistuste vältimisel luukude haarava kaugelearenenud pahaloomulise kasvajaga patsientidel

Esimeses randomiseeritud, topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus võrreldi 4 mg zoledroonhappe ja platseebo efektiivsust luustikuga seotud tüsistuste - LST (*Skeletal Related Events - SREs*) vältimises prostatavähiga patsientidel. 4 mg zoledroonhapet vähendas oluliselt patsientide osakaalu, kellel tekkis vähemalt üks LST, pikendas aega esimese LST tekkimiseni keskmiselt > 5 kuu võrra ning vähendas tüsistuste arvu patsiendi kohta aastas – luustiku haigestumuse taset. Tulemuste analüüs näitas LST tekkeriski vähenemist 36% 4 mg zoledroonhappe grupis võrrelduna platseeboga. 4 mg zoledroonhapet saanud patsientidel esines vähem valu tugevnemist, see erinevus oli oluline 3., 9., 21. ja 24. kuul. 4 mg zoledroonhappe grupi patsientidel esines vähem patoloogilisi luumurde. Ravi oli väiksema tulemuslikkusega osteoblastsete luukahjustustega patsientidel. Uuringu tulemuste kokkuvõte on toodud tabelis 3.

Teises uuringus patsientidel, kellel olid soliidtuumorid (v.a. prostata- ja rinnavähk), vähendas 4 mg zoledroonhappe kasutamine oluliselt LST-de arvu ja pikendas aega esimese LST-ni > 2 kuu võrra ning vähendas LST juhtude arvu patsiendi kohta aastas. Tulemuste analüüs näitas LST tekkeriski vähenemist 30,7% 4 mg zoledroonhappe grupis võrrelduna platseeboga. Uuringu tulemuste kokkuvõte on toodud tabelis 4.

**Tabel 3:** Kliinilise uuringu tulemuste kokkuvõte (hormoonravi saavad prostatavähi patsiendid)

|                                   | <u>Kõik LST (+TIH)</u> |           | <u>Luumurrud*</u>   |           | <u>Radioteraapia luustikule</u> |           |
|-----------------------------------|------------------------|-----------|---------------------|-----------|---------------------------------|-----------|
|                                   | Zoledroonhappe 4 mg    | Platseebo | Zoledroonhappe 4 mg | Platseebo | Zoledroonhappe 4 mg             | Platseebo |
| Patsientide arv                   | 214                    | 208       | 214                 | 208       | 214                             | 208       |
| Patsiente LSTdega (%)             | 38                     | 49        | 17                  | 25        | 26                              | 33        |
| p-väärtus                         | 0,028                  |           | 0,052               |           | 0,119                           |           |
| Keskmine aeg LSTni (päevad)       | 488                    | 321       | Ei saanud           | Ei saanud | Ei saanud                       | Ei saanud |
| p-väärtus                         | 0,009                  |           | 0,020               |           | 0,055                           |           |
| Luustiku haigestumuse tase        | 0,77                   | 1,47      | 0,20                | 0,45      | 0,42                            | 0,89      |
| p-väärtus                         | 0,005                  |           | 0,023               |           | 0,060                           |           |
| Tüsistuste riski vähenemine** (%) | 36                     | -         | NA                  | NA        | NA                              | NA        |
| p-väärtus                         | 0,002                  |           | NA                  |           | NA                              |           |

\* sh vertebraal- ja mittevertebraalmurrud

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

NA Pole kohaldatav

**Tabel 4:** Kliinilise uuringu tulemuste kokkuvõte (soliidtuumoritega patsiendid, v.a. prostata- ja rinnavähk)

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

\* sh vertebraal- ja mittevertebraalmurrud

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

NA Pole kohaldatav

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

**Tabel 5:** Kliinilise uuringu tulemuste kokkuvõte (hulgimüeloomi ja rinnavähiga patsiendid)

|   | <u>Kõik LST (+TIH)</u>  |                        | <u>Luumurrud*</u>       |                        | <u>Radioteraapia luustikule</u> |                        |
|---|-------------------------|------------------------|-------------------------|------------------------|---------------------------------|------------------------|
|   | Zoledroon-<br>hape 4 mg | Pamidro-<br>naat 90 mg | Zoledroon-<br>hape 4 mg | Pamidro-<br>naat 90 mg | Zoledroon-<br>hape 4 mg         | Pamidro-<br>naat 90 mg |
| Patsientide arv                         | 561                     | 555                    | 561                     | 555                    | 561                             | 555                    |
| Patsientide hulk<br>LSTdega (%)         | 48                      | 52                     | 37                      | 39                     | 19                              | 24                     |
| p-väärtus                               | 0,198                   |                        | 0,653                   |                        | 0,037                           |                        |
| Keskmine aeg<br>LSTni (päevad)          | 376                     | 356                    | Ei<br>saabunud          | 714                    | Ei<br>saabunud                  | Ei<br>saabunud         |
| p-väärtus                               | 0,151                   |                        | 0,672                   |                        | 0,026                           |                        |
| Luustiku<br>haigestumuse<br>tase        | 1,04                    | 1,39                   | 0,53                    | 0,60                   | 0,47                            | 0,71                   |
| p-väärtus                               | 0,084                   |                        | 0,614                   |                        | 0,015                           |                        |
| Tüsistuste riski<br>vähenemine**<br>(%) | 16                      | -                      | NA                      | NA                     | NA                              | NA                     |
| p-väärtus                               | 0,030                   |                        | NA                      |                        | NA                              |                        |

\* sh vertebraal- ja mittevertebraalmurrud

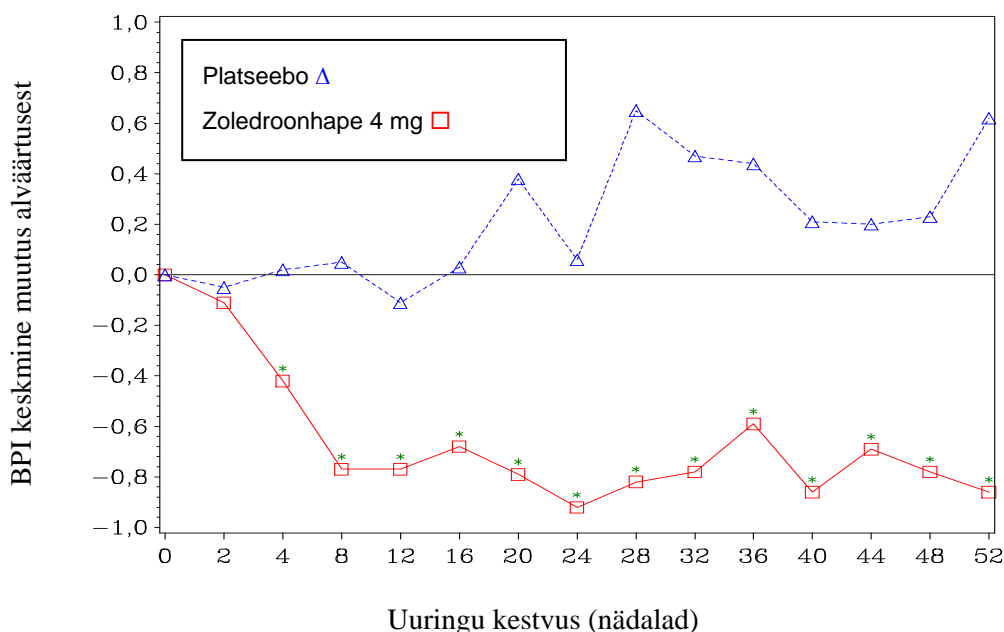
\*\* Arvestades kõiki luustikuga seotud tüsistusi, nii koguarv kui ka aeg tüsistuse tekkeni uuringu jooksul  
NA Pole kohaldatav

4 mg zoledroonhappe toime hindamiseks luustikuga seotud tüsistuste (LST) suhte määrale, mille arvutamiseks LST (välja arvatud hüperkaltsemia ja täpsustatud varasem luumurd) koguarv jagati riskiperioodiga, uuriti topeltpimedas, randomiseeritud platseebokontrolliga uuringus 228 patsienti, kelle rinnavähi metastaaside esinemine luukoes oli dokumenteeritud. Patsientidele manustati kas 4 mg zoledroonhapet või platseebot üks kord iga nelja nädala järel ühe aasta jooksul. Patsiendid jagunesid zoledroonhappe ja platseeborühma vahel võrdsetl.

LST määr (juhtusid isiku kohta aastas) oli zoledroonhappe grupis 0,628 ja platseebogrupis 1,096. Vähemalt üks LST (välja arvatud hüperkaltsemia) esines 29,8% zoledroonhappe grupis võrrelduna 49,6% platseebogrupis ( $p=0,003$ ). Keskmine aeg kuni esimese LST tekkimiseni oli zoledroonhappe grupis pikem uuringu kestvusest ning oli oluliselt pikem kui platseebogrupis ( $p=0,007$ ). Erinevate juhtude analüüsis vähendas zoledroonhappe LST riski võrrelduna platseeboga 41% (riski määr =0,59,  $p=0,019$ ).

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

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



#### Kliiniliste uuringute tulemused tuumorist indutseeritud hüperkaltsemia (TIH) ravis

Kliinilised uuringud tuumorist indutseeritud hüperkaltsemia (TIH) näidustusel on näidanud, et zoledroonhappe toimele väheneb seerumi kaltsiumisisaldus ja uriiniga erituva kaltsiumi hulk. I faasi uuringutes sobiva annuse leidmiseks tuumorist tingitud kerge ja mõõduka hüperkaltsemiaga patsientidel osutus ravim efektiivseks annustevahemikus 1,2...2,5 mg.

4 mg zoledroonhappe efektiivsuse hindamiseks võrreldes 90 mg pamidronaadiga hinnati kahe mitmekeskuselise hüperkaltseemia uuringu tulemusi. Korrigeeritud seerumi kaltsiumisisaldus normaliseerus kiiremini 4. päevaks 8 mg zoledroonhappe grupis ja 7. päevaks 4 mg ja 8 mg zoledroonhappe grupis. Ravivastused on esitatud järgnevalt:

**Tabel 6:** Ravile täielikult reageerinute osakaal kombineeritud TIH uuringutes

|   | 4. päev          | 7. päev          | 10. päev         |
|---|------------------|------------------|------------------|
| Zoledroonhappe 4 mg (n=86)              | 45,3% (p=0,104)  | 82,6% (p=0,005)* | 88,4% (p=0,002)* |
| Zoledroonhappe 8 mg (n=90)              | 55,6% (p=0,021)* | 83,3% (p=0,010)* | 86,7% (p=0,015)* |
| Pamidronaat 90 mg (n=99)                | 33,3%            | 63,6%            | 69,7%            |
| * p-väärtused võrrelduna pamidronaadiga |                  |                  |                  |

Keskmiselt normaliseerus seerumi kaltsiumisisaldus 4 päevaga. Keskmine aeg hüperkaltseemia taastekkeni (albumiinkorrigeeritud seerumi kaltsiumisisalduse tõus  $\geq 2,9$  mmol/l) oli zoledroonhappe grupis 30–40 päeva ja pamidronaadi 90 mg grupis 17 päeva (p-väärtused: 0,001 4 mg ja 0,007 8 mg kohta). Zoledroonhappe erinevate annustega ravitud gruppide vahel ei olnud statistiliselt olulist erinevust.

69 patsiendile, kellel hüperkaltseemia tekkis uuesti või kes ravile (zoledroonhappe 4 mg, 8 mg või pamidronaat 90 mg) ei reageerinud, manustati teistkordselt 8 mg zoledroonhapet. Neist umbes 52% reageerisid ravile. Võrdlusandmeid teistkordse manustamise efektiivsuse kohta võrrelduna zoledroonhappe 4 mg annusega ei ole, sest teistkordselt manustati kõigile patsientidele 8 mg annus.

Tuumorist indutseeritud hüperkaltseemia (TIH) kliinilistes uuringutes oli üldine ohutus nii kõrvaltoimete profiili kui ka raskusastme osas sarnane kõigis ravigruppides (4 mg ja 8 mg zoledroonhapet ja 90 mg pamidronaati).

### Lapsed

#### Kliinilise uuringu tulemused raskekujulise osteogenesis imperfecta'ga 1–17-aastaste pediaatriliste patsientide ravis

Intravenoosse zoledroonhappe tõhusust raskekujulise *osteogenesis imperfecta'*ga (I, III ja IV tüüpi) 1–17-aastaste pediaatriliste patsientide ravis võrreldi intravenoosse pamidronaadiga rahvusvahelises, mitmekeskuselises, randomiseeritud avatud uuringus, mille kummaski ravigrupis oli vastavalt 74 ja 76 patsienti. Uuringu raviperiood kestis 12 kuud, millele järgnes 4–9 nädalane skriiningperiood, mille jooksul võtsid patsiendid vähemalt 2 nädalat D-vitamiini ja kaltsiumilisandit. Kliinilise programmi raames manustati 1 kuni < 3-aastastele patsientidele 0,025 mg/kg zoledroonhapet (maksimaalne üksikannus oli 0,35 mg) iga 3 kuu tagant ja 3-17 aastastele patsientidele 0,05 mg/kg zoledroonhapet (maksimaalne üksikannus oli 0,83 mg) iga 3 kuu tagant. Viidi läbi jätku-uuring, et hinnata zoledroonhappe üks kord ja kaks korda aastas manustamise pikaajalist üldist ja renaalset ohutust 12-kuulise jätkuravi perioodi jooksul lastel, kes olid põhiuuringu raames saanud ühe aasta vältel ravi zoledroonhappe või pamidronaadiga.

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli lüüsisamba nimmeosa luu mineraalse tiheduse (LMT) protsentuaalne muutus algväärtusest pärast 12 kuud kestnud ravi. Eeldatavad ravi mõjud LMT-le olid sarnased, aga uuringu kavand ei olnud piisavalt tugev, et kindlaks teha zoledroonhappe samaväärset efektiivsust. Eelkõige puudusid selged tõendid efektiivsuse kohta luumurdude või valu korral. Alajäsemete pikkade luude murde kirjeldati ligikaudu 24% (reieluu) ja 14% (sääreluu) zoledroonhappega ravitud patsientidel vs 12% ja 5% pamidronaadiga ravitud patsientidel, kellel on raskekujuline *osteogenesis imperfecta*, hoolimata haiguse tüübist ja põhjuslikust seosest, aga üldine luumurdude esinemissagedus oli võrreldav zoledroonhappe ja pamidronaadiga ravitud patsientidega: 43% (32/74) vs 41% (31/76). Luumurruriski tõlgendamist raskendab asjaolu, et raskekujulise *osteogenesis imperfecta'*ga patsientidel esineb luumurde sageli haigusprotsessist tingituna.

Selles populatsioonis täheldatud kõrvaltoimed olid oma olemuselt sarnased kaugelearenenud pahaloomuliste luukasvajatega täiskasvanutel eelnevalt kirjeldatud kõrvaltoimetega (vt lõik 4.8).

tabelis 7 on kõrvaltoimed loetletud esinemissageduse järgi. Kasutatakse järgmist kokkuleppelist klassifikatsiooni: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10\ 000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

**Tabel 7:** Raskekujulise *osteogenesis imperfecta*'ga lastel täheldatud kõrvaltoimed (uuringud H2202/H2202E1)<sup>1</sup>

|   |                     |  |
|---|---------------------|--|
| <b>Närvisüsteemi häired</b>                             | Sage:               | Peavalu  |
| <b>Südame häired</b>                                    | Sage:               | Tahhükardia                                      |
| <b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b> | Sage:               | Nasofarüngiit                                    |
| <b>Seedetrakti häired</b>                               | Väga sage:<br>Sage: | Oksendamine, iiveldus<br>Kõhuvalu                |
| <b>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</b>                  | Sage:               | Valu jäsemetes, liigesevalu, lihas-skeleti valu  |
| <b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>    | Väga sage:<br>Sage: | Palavik, väsimus<br>Ägeda faasi reaktsioon, valu |
| <b>Uuringud</b>   | Väga sage:<br>Sage: | Hüpokaltseemia<br>Hüpopofateemia                 |

<sup>1</sup> Kõrvaltoimed esinemissagedusega  $< 5\%$  olid meditsiiniliselt hinnatud ning näidatud, et need juhtumid on kooskõlas zoledroonhappe ohutusandmetega (vt lõik 4.8).

Raskekujulise *osteogenesis imperfecta*'ga lastel tundub zoledroonhappe olevat seotud enam väljendunud riskiga ägeda faasi reaktsiooni, hüpokaltseemia ja ebaselge põhjusega tahhükardia tekkeks võrreldes pamidronaadiga, aga see erinevus vähenes pärast järgnevat infusiooni.

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama zoledroonhapet sisaldava võrdlusravimiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta, kes saavad ravi tuumorist indutseeritud hüperkaltseemia (TIH) korral ja luukude haarava kaugelearenenud pahaloomulise kasvajaga patsientidel luustikuga seotud tüsistuste vältimise korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

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

Pärast zoledroonhappe infusiooni alustamist tõuseb zoledroonhappe kontsentratsioon plasmas kiiresti, saavutades maksimumi infusiooni lõpetamisel ja langeb seejärel kiiresti 4 tunni jooksul tasemele  $< 10\%$  maksimaalsest kontsentratsioonist ja 24 tunni jooksul  $< 1\%$  maksimaalsest kontsentratsioonist. Sellele järgneb pikk periood kuni järgmise infusioonini 28 päeva pärast, kus zoledroonhappe kontsentratsioon jääb alla  $0,1\%$  maksimaalsest kontsentratsioonist.

Veenisiselt manustatud zoledroonhappe elimineerub kolme faasiliselt: kiire kahefaasiline süsteemne puhastumine, poolväärtusajad  $t_{1/2\alpha}$  0,24 tundi ja  $t_{1/2\beta}$  1,87 tundi, millele järgneb pikk eliminatsioonifaas poolväärtusajaga  $t_{1/2\gamma}$  146 tundi. Korduval manustamisel 28-päevase intervalliga ei täheldatud zoledroonhappe kumuleerumist plasmas. Zoledroonhappe ei metaboliseeru ja eritub muutumatult uriiniga. Esimese 24 tunni jooksul eritub uriiniga  $39 \pm 16\%$  manustatud annusest, ülejäänud seondub luukoega. Luukoest eritub see väga aeglaselt tagasi süsteemsesse ringesse ja elimineerub uriiniga.

Kogukliirens on  $5,04 \pm 2,5$  l/t sõltumata annusest, soost, vanusest, rassist ja kehakaalust. Infusioonija pikendamisel 5-lt 15 minutile vähenes zoledroonhappe kontsentratsioon infusiooni lõpuks 30%, kuid kontsentratsioonikõvera aluse pindala suurus jäi samaks.

Sarnaselt teistele bisfosfonaatidele on zoledroonhappe farmakokineetilised näitajad erinevatel patsientidel väga varieeruvad.

Andmed zoledroonhappe farmakokineetikast hüperkaltseemia ja maksapuudulikkusega patsientidel puuduvad. *In vitro* ei inhibeeri zoledroonhappe inimese P450 ensüüme, ei biotransformeeru ning loomkatsetes eritub sapiga vaid < 3% manustatud annusest, mis viitab sellele, et maksal ei ole olulist osa zoledroonhappe farmakokineetikas.

Zoledroonhappe renaalne kliirens oli sõltuvuses kreatiniini kliirensist, olles viimasest  $75 \pm 33\%$ , ja oli 64 vähihaigega uuringus keskmiselt  $84 \pm 29$  ml/min (vahemikus 22...143 ml/min). Patsientide alagruppide analüüs näitas, et patsientidel, kelle kreatiniini kliirens oli alla 20 ml/min (raske neerupuudulikkus) või 50 ml/min (mõõdukas neerupuudulikkus), oli prognoositavalt zoledroonhappe kliirens 37% või 72% väärtusest, võrrelduna patsientidega, kellel kreatiniini kliirens oli 84 ml/min. Vähe on andmeid zoledroonhappe farmakokineetiliste näitajate kohta raske neerupuudulikkusega (kreatiniini kliirens <30 ml/min) patsientidel.

Zoledroonhappe seondub plasmavalkudega vähesel määral (umbes 56%) ja see ei sõltu zoledroonhappe kontsentratsioonist.

### Erirühm

#### Lapsed

Piiratud farmakokineetilised andmed, mis raskekujulise *osteogenesis imperfecta*'ga laste kohta olemas on, viitavad sellele, et 3–17-aastastel lastel on zoledroonhappe farmakokineetika sarnase mg/kg annuse korral sarnane täiskasvanute omaga. Vanus, kehakaal, sugu ja kreatiniini kliirens ei paista zoledroonhappe süsteemsele ekspositsioonile mõju avaldavat.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

### Äge toksilisus

Suurim mitteletaalne annus oli 10 mg/kg kehakaalu kohta hiirtel ja 0,6 mg/kg rottidel.

### Subkrooniline ja krooniline toksilisus

Zoledroonhappe annused kuni 0,02 mg/kg päevas manustatuna 4 nädala jooksul subkutaanselt rottidele ja intravenoosselt koertele olid hästi talutavad. Rottidele subkutaanselt manustatud annused 0,001 mg/kg/päevas ja koertele intravenoosselt manustatud 0,005 mg/kg iga 2...3 päeva järel 52 nädala jooksul olid samuti hästi talutavad.

Kõige sagedasemaks leiuks korduva manustamisega uuringutes oli suurenenud käsnollus loomade toruluude metafüüsis, seda täheldati pea kõikide kasutatud annuste juures ning seda võib selgitada toimeaine farmakoloogilise antiresorptiivse toimega.

Ohutusandmed pikaajalistest korduva parenteraalse manustamisega uuringutest, mis selgitaksid toimet neerudele, on ebapiisavad. Kumulatiivne kõrvaltoimete puudumise tase üksikannustega (1,6 mg/kg) ja kuni üks kuu kestvatel korduvmanustamisega (0,06...0,6 mg/kg/päevas) uuringutes ei näidanud toimet neerudele, kui kasutati annuseid, mis on ekvivalentsed või suuremad inimestel kasutatavatest maksimaalsetest terapeutilistest annustest. Zoledroonhappe korduvmanustamised annustes, mis olid inimestel kasutatavate maksimaalsete terapeutiliste annuste piires, põhjustasid toksikoloogilisi nähte teistes organites, sealhulgas seedetraktis, maksas, põrnas, kopsudes ning veenide punktsioonikohtades.

### Reproduktiivne toksilisus

Zoledroonhape osutus teratogeenseks kasutatuna rottidel subkutaanselt annuses  $\geq 0,2$  mg/kg. Kuigi küülikutel ei täheldatud teratogeensust ja lootetoksilisust, esines siiski toksiline toime emasloomale. Väikseim uuritud annus (0,01 mg/kg) põhjustas rottidel düstookiat.

### Mutageensus ja kartsinogeensus

Teostatud mutageensustestides ei leitud zoledroonhappel mutageenseid omadusi ja kartsinogeensustestid ei tõendanud kartsinogeenset toimet.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Mannitool  
Naatriumtsitraat  
Süstevesi

### **6.2 Sobimatus**

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

Uuringud klaaspudelitega ning polüvinüülkloriidist, polüetüleenist ja polüpropüleenist valmistatud mitut tüüpi infusioonikottide ja infusioonisüsteemidega (eeltäidetud naatriumkloriidi 9 mg/ml süstelahusega või 5-massi-mahuprotsendilise glükoosilahusega) sobimatust zoledroonhappega ei näidanud.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

Avamata pudel: 30 kuud.

Kasutamine peale avamist: keemilist ja füüsikalist stabiilsust kasutamisel pärast lahjendamist on tõestatud 4 päeva jooksul temperatuuridel 2...8 °C ja 25 °C.

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

Pärast esmakordset avamist ja lahjendamist: Mikrobioloogilise puhtuse tagamiseks tuleb ravim kasutada koheselt peale avamist. Kui infusioonilahus ei ole koheselt kasutatud, siis kasutusaegade ja -tingimuste täitmise eest vastutab kasutaja ning see ei tohiks ületada 24 tundi 2°C...8°C juures, välja arvatud juhul, kui lahjendamine toimus kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Mitte hoida sügavkülmas.

Jahutatud lahuse temperatuuri peab enne manustamist võrdsustama toatemperatuuriga.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi esmast avamist vt lõik 6.3.



## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

100 ml infusioonilahust värvitus I tüüpi klaaspudelil, mis on suletud fluoropolümeeriga kaetud halobutüülkummist korki ja äratõmmatava alumiiniumkaanega.

Zoledroonhape medac'it turustatakse pakendis, mis sisaldab 1 pudelit, või 4 või 10 pakendiga mitmikpakendites, millest igas on 1 pudel.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Lisainfo Zoledroonhape medac 4 mg/100 ml infusioonilahuse käsitlemise kohta, sealhulgas juhend vähendatud annusega lahuse valmistamiseks, kasutades Zoledroonhape medac'i kasutusvalmis pudelit, on esitatud lõigus 4.2.

Infusioonilahuse valmistamisel tuleb kasutada aseptilisi töövõtteid. Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Kasutada võib ainult selget lahust, mis ei sisalda osakesi ja mille värvus ei ole muutunud.

Tervishoiutöötajatel soovitatakse kasutamata Zoledroonhape medac'i lahust mitte kallata kanalisatsioonisüsteemi.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Esmase müügiloa kuupäev:

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel  
<http://www.ema.europa.eu>

## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED MÜÜGILOALE**

## **A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

Zoledroonhape medac 4 mg / 100 ml infusioonilahus

Sanochemia Pharmazeutika AG  
Landeggerstrasse 7  
A-2491 Neufeld/Leitha  
Austria

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

Zoledroonhape medac 4 mg / 5 ml infusioonilahuse kontsentraat

Strides Arcolab Polska Sp.z o.o.  
ul. Daniszewska 10  
03 – 230 Varssavi  
Poola

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

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

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

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

## **C. MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED MÜÜGILOALE**

Ravimiohutuse järelvalve süsteem

Müügiloa hoidja peab tagama, et müügiloa taotluse moodulis 1.8.1 esitatud ravimiohutuse järelvalve süsteem on olemas ja toimib enne ravimipreparaadi turule toomist ja turustamise ajal.

Riski juhtimiskava

Müügiloa hoidja peab ravimiohutuse toiminguid läbi viima vastavalt ravimiohutuse järelvalve kavas kirjeldatule, nagu on kokkulepitud müügiloa moodulis 1.8.2 esitatud riskijuhtimiskavas ja igas järgmises ajakohastatud riskijuhtimiskavas, mis on inimravimite komitee poolt heakskiidetud.

Vastavalt inimravimite komitee inimravimite riskijuhtimise süsteemi juhendile peab ajakohastatud riskijuhtimiskava olema esitatud järgmise perioodilise ohutusaruandega samal ajal.

Lisaks tuleb ajakohastatud riskijuhtimiskava esitada:

- kui saadakse uut teavet, mis võib avaldada mõju kehtivale ohutuse spetsifikatsioonile, ravimiohutuse järelvalve kavale või riski minimeerimise meetmetele;
- 60 päeva jooksul olulise (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärgi saavutamisest;
- Euroopa Raviameti nõudel.

Perioodilised ohutusaruanded

Perioodilise ohutusaruande esitamise ajakava peab järgima viidatava ravimpreparaadi perioodilise ohutusaruande esitamise ajakava.

- **RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

Ei kohaldata.

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**1 VIAALI KARP**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Zoledroonhape medac 4 mg/5 ml infusioonilahuse kontsentraat

Zoledroonhape

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks vial sisaldab 4 mg zoledroonhapet (monohüdraadina).

**3. ABIAINED**

Abiained: mannitool, naatriumtsitraat, süstevesi.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Infusioonilahuse kontsentraat.

1 vial

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE**

Enne kasutamist lahjendada.

Ühekordseks kasutamiseks.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Intravenoosne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

Lahjendatud ravimi kõlblikkusaega vt infolehel.

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Mitte hoida sügavkülmas.

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

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

medac GmbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Saksamaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks.



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

**1 VIAALI KARP 4 VIAALI SISALDAVAS MITMIKPAKENDIS**  
**1 VIAALI KARP 10 VIAALI SISALDAVAS MITMIKPAKENDIS**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Zoledroonhape medac 4 mg/5 ml infusioonilahuse kontsentraat

Zoledroonhape

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks vial sisaldab 4 mg zoledroonhapet (monohüdraadina).

**3. ABIAINED**

Abiained: mannitool, naatriumtsitraat, süstevesi.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Infusioonilahuse kontsentraat.

1 vial. Mitmikpakendi osa, ei turustata eraldi.

**5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE**

Enne kasutamist lahjendada.

Ühekordseks kasutamiseks.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Intravenoosne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

Lahjendatud ravimi kõlblikkusaega vt infolehtelt.

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Mitte hoida sügavkülmas.

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

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

medac GmbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Saksamaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)**

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhendus Braille mitte lisamiseks.

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**VIAALI ETIKETT**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Zoledroonhape medac 4 mg/5 ml infusioonilahuse kontsentraat  
Zoledroonhape  
Intravenoosne.

**2. MANUSTAMISVIIS**

Enne kasutamist lahjendada.

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

**6. MUU**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**LÄBIPAISTVASSE KILESSE PAKITUD 4 VIAALIGA MITMIKPAKENDI ETIKETT (KOOS "BLUE BOX"-IGA)**

**LÄBIPAISTVASSE KILESSE PAKITUD 10 VIAALIGA MITMIKPAKENDI ETIKETT (KOOS "BLUE BOX"-IGA)**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Zoledroonhape medac 4 mg/5 ml infusioonilahuse kontsentraat  
Zoledroonhape

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks viaal sisaldab 4 mg zoledroonhapet (monohüdraadina).

**3. ABIAINED**

Abiained: mannitool, naatriumtsitraat, süstevesi.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Infusioonilahuse kontsentraat.

Mitmikpakend: 4 x 1 viaal

Mitmikpakend: 10 x 1 viaal

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE**

Enne kasutamist lahjendada.

Ühekordseks kasutamiseks.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Intravenoosne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Mitte hoida sügavkülmas.

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

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

medac GmbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Saksamaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)**

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks.

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**1 PUDELI KARP**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Zoledroonhape medac 4 mg/100 ml infusioonilahus

Zoledroonhape

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks pudel sisaldab 4 mg zoledroonhapet (monohüdraadina).

**3. ABIAINED**

Abiained: mannitool, naatriumtsitraat ja süstevesi.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Infusioonilahus.

1 pudel

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE**

Ühekordseks kasutamiseks.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Intravenoosne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

Ravimi kõlblikkusaega pärast esmast avamist vt infolehel.

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Mitte hoida sügavkülmas.

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

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

medac GmbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Saksamaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)**

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mittelisamiseks

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

**1 PUDELI KARP 4 PUDELIT SISALDAVAS MITMIKPAKENDIS**  
**1 PUDELI KARP 10 PUDELIT SISALDAVAS MITMIKPAKENDIS**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Zoledroonhape medac 4 mg/100 ml infusioonilahus

Zoledroonhape

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks pudel sisaldab 4 mg zoledroonhapet (monohüdraadina).

**3. ABIAINED**

Abiained: mannitool, naatriumtsitraat, süstevesi.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Infusioonilahus

1 pudel. Mitmikpakendi osa, ei turustata eraldi.

**5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE**

Ühekordseks kasutamiseks.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Intravenoosne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

Ravimi kõlblikkusaega pärast esmast avamist vt infolehel.



**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Mitte hoida sügavkülmas.

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

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

medac GmbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Saksamaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks

**SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****PUDELI ETIKETT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Zoledroonhape medac 4 mg/100 ml infusioonilahus

Zoledroonhape

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

1 pudel sisaldab 4 mg zoledroonhapet (monohüdraadina).

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

**3. ABIAINED**

Abiained: mannitool, naatriumsitraat, süstevesi.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Infusioonilahus.

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE**

Ühekordseks kasutamiseks.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Intravenoosne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)****8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Mitte hoida sügavkülmas.

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

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

medac GmbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Saksamaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mittelisamiseks

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

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

**LÄBIPAISTVASSE KILESSSE PAKITUD 10 PUDELIGA MITMIKPAKENDI ETIKETT  
(KOOS "BLUE BOX'IGA")**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Zoledroonhape medac 4 mg/100 ml infusioonilahus  
Zoledroonhape

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks pudel sisaldab 4 mg zoledroonhapet (monohüdraadina).

**3. ABIAINED**

Abiained: mannitool, naatriumtsitraat, süstevesi.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Infusioonilahus.

Mitmikpakend: 4 x 1 pudel

Mitmikpakend: 10 x 1 pudel

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE**

Ühekordseks kasutamiseks.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Intravenoosne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Mitte hoida sügavkülmas.

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

medac GmbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Saksamaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)****13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

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

Põhjendus Braille mitte lisamiseks

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### Zoledroonhape medac 4 mg/5 ml infusioonilahuse kontsentraat Zoledroonhape

**Enne Zoledroonhape medac'i manustamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

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

#### **Infolehe sisukord**

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

#### **1. Mis ravim on Zoledroonhape medac ja milleks seda kasutatakse**

Zoledroonhape medac sisaldab toimeainena zoledroonhapet, mis kuulub bisfosfonaatideks nimetatud ravimite rühma. Zoledroonhape seondub luukoega ning aeglustab seal toimuvaid protsesse. Seda kasutatakse:

- **luutüsistuste**, nt luumurdude, **ennetamiseks** luumetastaasidega (vähi levik algsest asukohast luudesse) täiskasvanud patsientidel.
- **kaltsiumisisalduse vähendamiseks** veres täiskasvanud patsientidel juhtudel, kui see on kasvaja tõttu liiga kõrge. Kasvajad võivad kiirendada luudes toimuvaid protsesse nii, et neist vabaneb normaalsest rohkem kaltsiumi. Seda seisundit nimetatakse kasvajast tingitud hüperkaltsseemiaks.

#### **2. Mida on vaja teada enne Zoledroonhape medac'i kasutamist**

Järgige täpselt arstilt saadud juhiseid.

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

#### **Teile ei tohi Zoledroonhape medac'it anda:**

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

#### **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Enne Zoledroonhape medac'i kasutamist pidage nõu oma raviarstiga:

- kui teil on olnud või on **neeruhaigus**.
- kui teil on olnud või on lõualuu **valu, turse või tuimus**, raskustunne lõualuus või hammaste logisemine.
- kui teile tehakse **hambaravi** või on plaanis teha hambaoperatsioon, teavitage hambaarsti oma ravist Zoledroonhape medac'iga.

### **Eakad patsiendid (65-aastased ja vanemad)**

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

### **Lapsed ja noorukid**

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

### **Muud ravimid ja Zoledroonhape medac**

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

- aminoglükosiide (ravimid, mida kasutatakse raskete infektsioonide korral), kuna nende kasutamisel koos bisfosfonaatidega võib kaltsiumisisaldus veres langeda liiga madalale;
- talidomiidi (ravim, mida kasutatakse teatud liiki verevähi, mis kahjustab luid, raviks) või mõnda muud ravimit, mis võib kahjustada neerude tööd;
- muid ravimeid, mis sisaldavad samuti zoledroonhapet ning mida kasutatakse osteoporoosi ja teiste mittekasvajaliste luuhaiguste raviks, või mis tahes muid bisfosfonaate, kuna nende ravimite koosmõju Zoledroonhape medac'iga ei ole teada;
- antiangiogeenseid ravimeid (kasutatakse vähi ravimiseks), kuna nende kombinatsiooni Zoledroonhape medac'iga on seostatud lõualuu osteonekroosi juhtumitega.

### **Rasedus ja imetamine**

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

Zoledroonhape medac'it ei tohi kasutada rinnaga toitmise ajal.

Kui olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Väga harvadel juhtudel on zoledroonhappe kasutamisel esinenud uimasust ja unisust. Seetõttu peate te olema ettevaatlik auto juhtimisel, masinate käsitlemisel või suurt tähelepanu nõudvate tegevuste sooritamisel.

### **Zoledroonhape medac sisaldab naatriumi**

See ravim sisaldab naatriumi vähem kui 1 mmol (23 mg) annuse kohta, s.t on sisuliselt naatriumivaba.

## **3. Kuidas Zoledroonhape medac'it kasutada**

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

### **Milline on tavaline Zoledroonhape medac'i annus?**

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

### **Kui tihti Zoledroonhape medac'it manustatakse**

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



### **Kuidas Zoledroonhape medac'it manustatakse?**

- Zoledroonhape medac'it manustatakse veeninfusiooni teel, mis peab kestma vähemalt 15 minutit ja peab manustama üksiku intravenoosse lahuse eraldi infusioonivooliku kaudu.

Patsientidele, kelle vere kaltsiumisisaldus ei ole liiga kõrge, määratakse igapäevaseks võtmiseks ka kaltsiumi ja D-vitamiini preparaate.

### **Kui teile manustatakse Zoledroonhape medac'it rohkem kui ette nähtud**

Kui te olete saanud soovitatust suuremaid annuseid, peab arst teid hoolega jälgima. See on vajalik sellepärast, et teil võivad tekkida seerumi elektrolüütide tasakaalu häired (nt kaltsiumi, fosfori ja magneesiumi sisalduse muutused) ja/või neerufunktsiooni häired, sealhulgas tõsine neerukahjustus. Kui kaltsiumisisaldus on liiga madal, võib olla vaja manustada täiendavalt kaltsiumi infusiooni teel.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Tavaliselt on need kerged ja mööduvad kiiresti.

### **Rääkige oma arstile mis tahes järgneva tõsise kõrvaltoime esinemisest otsekohe:**

#### **Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10st):**

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

#### **Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100st):**

- Valu suus, hammastes ja/või lõualuus, paistetust või villid suuõõnes, tuimus või raskustunne lõualuus või hamba loksuma hakkamine. Need võivad olla lõualuu kahjustuse (osteonekroosi) märgid. Kui teil esinevad need sümptomid, rääkige sellest kohe oma arstile ja hambaarstile.
- Zoledroonhappe manustamise korral postmenopausaalse osteoporoosi raviks on patsientidel täheldatud südame rütmihäireid (kodade virvendusarütmia). Praegu ei ole selge, kas südame rütmihäireid põhjustab zoledroonhape; kui teil aga tekivad pärast zoledroonhappe manustamist sellised sümptomid, peate te sellest oma arstile teatama.
- Tõsine allergiline reaktsioon: hingeldus, peamiselt näo ja kurgu paistetust.

### **Informeerige kohe oma arsti, kui teil tekib mõni järgmistest kõrvaltoimetest:**

#### **Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10st):**

- Madal fosfaaditase veres.

#### **Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10st):**

- Peavalu ja gripitaoline sündroom (palavik, väsimus, nõrkus, uimasus, külmavärinad ning luu-, liiges- ja/või lihasvalu). Enamikel juhtudel ei ole eriravi vajalik ja sümptomid kaovad lühikese aja (mõne tunni või päeva) jooksul.
- Mao-seedetrakti häired, nt iiveldus, oksendamine ja isutus.
- Konjunktiviit.
- Madal punaste vereliblede arv (aneemia).

#### **Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100st):**

- Ülitundlikkusreaktsioonid.
- Madal vererõhk.
- Valu rinnus.
- Nahareaktsioonid (punetus ja turse) infusioonikohas, lööve, sügelus.
- Kõrge vererõhk, õhupuudus, pearinglus, unehäired, käte või jalgade surisemine või tuimus, kõhulahtisus.
- Madal valgete vereliblede ja vereliistakute arv.

- Madal magneesiumi- ja kaaliumisisaldus veres. Arst jälgib seda ja rakendab vajalikke meetmeid.
- Unisus.
- Kiskuv tunne silmas, silmade valgustundlikkus.
- Järsk külmatunne koos minestamise, jõuetuse või kollapsiga.
- Hingamisraskused koos vilistava hingamise ja kõhaga.
- Nõgestõbi.

**Harv (võib esineda kuni 1 inimesel 1000st):**

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

**Väga harv (võib esineda kuni 1 inimesel 10 000st):**

- Madalast vererõhust tingitud minestus.
- Tugev luu-, liiges- ja/või lihasvalu, mõnikord teovõimetuks tegev.
- Silma valulik punetus ja/või turse.

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

## 5. Kuidas Zoledroonhape medac'it säilitada

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

Jahutatud lahuse temperatuuri peab enne manustamist võrdsustama toatemperatuuriga. Mitte hoida sügavkülmas.

Stabiilsus kasutamisel: keemilist ja füüsikalist stabiilsust kasutamisel pärast lahjendamist on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuridel 2°C...8 °C ja 25 °C.

Pärast lahjendamist: mikrobioloogilise puhtuse tagamiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui infusioonilahust kohe ära ei kasutata, vastutab säilitusaegade ja -tingimuste täitmise eest kasutamisel kasutaja ning need ei tohi ületada 24 tundi 2°C...8°C juures, välja arvatud juhul, kui lahjendamine toimus kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida Zoledroonhape medac sisaldab

- Toimeaine on zoledroonhape. Üks viaal sisaldab 4 mg zoledroonhapet.
- Teised koostisained on: mannitool, naatriumtsitraat, süstevesi.

### Kuidas Zoledroonhape medac välja näeb ja pakendi sisu

Zoledroonhape medac'it turustatakse infusioonilahuse kontsentratsioonina 5 ml plastviaalis, mis on valmistatud läbipaistvast värvitust tsükloolefiini kopolümeerist, kummikorgiga (I tüüpi bromobutüül) ja (alumiiniumist ja polüpropüleenist) äratõmmatava sulguriga. Üks viaal sisaldab 5 ml infusioonilahuse kontsentraati.

Zoledroonhape medac'it turustatakse pakendites, mis sisaldavad 1 viaali, või 4 või 10 pakendiga mitmikpakendites, millest igas on 1 viaal.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

**Müügiloo hoidja**

medac

Gesellschaft für klinische

Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Saksamaa

**Tootja**

Strides Arcolab Polska Sp.z o.o

ul. Daniszewska 10

03-230 Varssavi

Poola

medac

Gesellschaft für klinische

Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Saksamaa

**Infoleht on viimati uuendatud KK/AAAA.**

Täpne teave selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel

<http://www.ema.europa.eu>

## Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele

### Kuidas Zoledroonhape medac'i valmistada ja manustada?

- 4 mg zoledroonhapet sisaldava infusioonilahuse valmistamiseks lahjendage Zoledroonhape medac'i kontsentratsioon (5 ml) 100 ml kaltsiumi või muid bivalentseid katioone mittesisaldava infusioonilahusega.

Kui vajalik on väiksem Zoledroonhape medac'i annus, võtke vastavalt väiksem kogus kontsentratsiooni, nagu kirjeldatud allpool, ja seejärel lahjendage see 100 ml infusioonilahusega. Võimalike sobimatuste vältimiseks tuleks lahjendamiseks kasutada naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust või 5-massi-mahuprotsendilist glükoosilahust.

Pärast kontsentratsiooni lahjendamist peab valmistatud lahus olema selge ja värvitu ega tohi sisaldada nähtavaid osakesi.

### Ärge lahjendage Zoledroonhape medac'i kontsentratsiooni kaltsiumi või muid bivalentseid katioone sisaldava lahusega, nt Ringeri laktaatlahusega.

Juhend vähendatud annusega Zoledroonhape medac'i lahuse valmistamiseks

Võtke vajalik kogus lahust:

- 4,4 ml kontsentratsiooni 3,5 mg annuse valmistamiseks
  - 4,1 ml kontsentratsiooni 3,3 mg annuse valmistamiseks
  - 3,8 ml kontsentratsiooni 3,0 mg annuse valmistamiseks
- Ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata lahus tuleb hävitada. Kasutada võib ainult selget lahust, mis ei sisalda osakesi ja mille värvus ei ole muutunud. Infusioonilahuse valmistamisel tuleb kasutada aseptilisi töövõtteid.
  - Mikrobioloogilise puhtuse tagamiseks tuleb lahjendatud infusioonilahus kohe ära kasutada. Juhul, kui seda kohe ei kasutata, vastutab kasutusaegade ja -tingimuste täitmise eest kasutaja ning see ei tohiks ületada 24 tundi 2°C – 8°C juures. Jahutatud lahuse temperatuuri peab siis enne manustamist võrdsustama toatemperatuuriga.
  - Zoledroonhape medac'i lahus manustatakse ühekordse 15-minutilise veenisisesena infusioonina. Enne ja pärast Zoledroonhape medac'i manustamist tuleb kontrollida, kas patsient on piisavalt hüdreeritud.
  - Erinevat tüüpi klaaspudelite ning polüvinüülkloriidist, polüetüleenist ja polüpropüleenist valmistatud infusioonikottide ja -süsteemidega (eeltäidetud naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega või 5-massi-mahuprotsendilise glükoosilahusega) läbi viidud uuringud ei ole näidanud sobimatust zoledroonhappega.
  - Andmeid Zoledroonhape medac'i sobivusest manustamiseks koos teiste veenisiseselt manustatavate ainete ja ebapiisavalt, seetõttu ei tohi Zoledroonhape medac'i lahust segada teiste ravimite/ainetega ja selle manustamiseks tuleb kasutada eraldi infusioonisüsteemi.

### Kuidas Zoledroonhape medac'i säilitada?

- Hoidke Zoledroonhape medac'it laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage Zoledroonhape medac'it pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil pärast Kõlblik kuni/EXP.
- Zoledroonhape medac'i valmis infusioonilahus tuleb eelistatavalt kohe ära kasutada. Kui lahust kohe ei kasutata, vastutab säilitamise eest enne kasutamist kasutaja ja seda tuleb hoida külmkapis temperatuuril 2...8 °C.

- Aeg alates lahjendamisest kuni manustamise lõpuni, sealhulgas külmkapis hoidmise aeg, ei tohi kokku ületada 24 tundi.
- Mitte hoida sügavkülmas.

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### Zoledroonhape medac 4 mg/100 ml infusioonilahus

#### Zoledroonhape

**Enne Zoledroonhape medac'i manustamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

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

#### Infolehe sisukord

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

#### 1. Mis ravim on Zoledroonhape medac ja milleks seda kasutatakse

Zoledroonhape medac sisaldab toimeainena zoledroonhapet, mis kuulub bisfosfonaatideks nimetatud ravimite rühma. Zoledroonhape seondub luukoega ning aeglustab seal toimuvaid protsesse. Seda kasutatakse:

- **luutüsistuste**, nt luumurdude, **ennetamiseks** luumetastaasidega (vähi levik algsest asukohast luudesse) täiskasvanud patsientidel.
- **kaltsiumisisalduse vähendamiseks** veres täiskasvanud patsientidel juhtudel, kui see on kasvaja tõttu liiga kõrge. Kasvajad võivad kiirendada luudes toimuvaid protsesse nii, et neist vabaneb normaalsest rohkem kaltsiumi. Seda seisundit nimetatakse kasvajast tingitud hüperkaltsseemiaks.

#### 2. Mida on vaja teada enne Zoledroonhape medac'i kasutamist

Järgige täpselt arstilt saadud juhiseid.

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

#### Teile ei tohi Zoledroonhape medac'it anda:

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

#### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Zoledroonhape medac'i kasutamist pidage nõu oma raviarstiga:

- kui teil on olnud või on **neeruhaigus**.
- kui teil on olnud või on lõualuu **valu, turse või tuimus**, raskustunne lõualuus või hammaste logisemine.
- kui teile tehakse **hambaravi** või on plaanis teha hambaoperatsioon, teavitage hambaarsti oma ravist Zoledroonhape medac'iga.

#### Eakad patsiendid (65-aastased ja vanemad)

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

## **Lapsed ja noorukid**

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

## **Muud ravimid ja Zoledroonhape medac**

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

- aminoglükosiide (ravimid, mida kasutatakse raskete infektsioonide korral), kuna nende kasutamisel koos bisfosfonaatidega võib kaltsiumisisaldus veres langeda liiga madalale;
- talidomiidi (ravim, mida kasutatakse teatud liiki verevähi, mis kahjustab luid, raviks) või mõnda muud ravimit, mis võib kahjustada neerude tööd;
- muid ravimeid, mis sisaldavad samuti zoledroonhapet ning mida kasutatakse osteoporoosi ja teiste mittekasvajaliste luuhaiguste raviks, või mis tahes muid bisfosfonaate, kuna nende ravimite koosmõju Zoledroonhape medac'iga ei ole teada;
- antiangiogeenseid ravimeid (kasutatakse vähi ravimiseks), kuna nende kombinatsiooni Zoledroonhape medac'iga on seostatud lõualuu osteonekroosi juhtumitega.

## **Rasedus ja imetamine**

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

Zoledroonhape medac'it ei tohi kasutada rinnaga toitmise ajal.

Kui olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

## **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Väga harvadel juhtudel on zoledroonhappe kasutamisel esinenud uimasust ja unisust. Seetõttu peate te olema ettevaatlik auto juhtimisel, masinate käsitlemisel või suurt tähelepanu nõudvate tegevuste sooritamisel.

## **Zoledroonhape medac sisaldab naatriumi**

See ravim sisaldab naatriumi vähem kui 1 mmol (23 mg) annuse kohta, s.t on sisuliselt naatriumivaba.

## **3. Kuidas Zoledroonhape medac'it kasutada**

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

## **Milline on tavaline Zoledroonhape medac'i annus?**

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

## **Kui tihti Zoledroonhape medac'it manustatakse**

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

## **Kuidas Zoledroonhape medac'it manustatakse?**

- Zoledroonhape medac'it manustatakse veeninfusiooni teel, mis peab kestma vähemalt 15 minutit ja peab manustama üksiku intravenoosse lahuse eraldi infusioonivooliku kaudu.

Patsientidele, kelle vere kaltsiumisisaldus ei ole liiga kõrge, määratakse igapäevaseks võtmiseks ka kaltsiumi ja D-vitamiini preparaate.

#### **Kui teile manustatakse Zoledroonhappe medac'it rohkem kui ette nähtud**

Kui te olete saanud soovitatust suuremaid annuseid, peab arst teid hoolega jälgima. See on vajalik sellepärast, et teil võivad tekkida seerumi elektrolüütide tasakaalu häired (nt kaltsiumi, fosfori ja magneesiumi sisalduse muutused) ja/või neerufunktsiooni häired, sealhulgas tõsine neerukahjustus. Kui kaltsiumisisaldus on liiga madal, võib olla vaja manustada täiendavalt kaltsiumi infusiooni teel.

#### **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Tavaliselt on need kerged ja mööduvad kiiresti.

#### **Rääkige oma arstile mis tahes järgneva tõsise kõrvaltoime esinemisest otsekohe:**

##### **Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10st):**

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

##### **Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100st):**

- Valu suus, hammastes ja/või lõualuus, paistetust või villid suuõõnes, tuimus või raskustunne lõualuus või hamba loksuma hakkamine. Need võivad olla lõualuu kahjustuse (osteonekroosi) märgid. Kui teil esinevad need sümptomid, rääkige sellest kohe oma arstile ja hambaarstile.
- Zoledroonhappe manustamise korral postmenopausaalse osteoporoosi raviks on patsientidel täheldatud südame rütmihäireid (kodade virvendusarütmia). Praegu ei ole selge, kas südame rütmihäireid põhjustab zoledroonhape; kui teil aga tekivad pärast zoledroonhappe manustamist sellised sümptomid, peate te sellest oma arstile teatama.
- Tõsine allergiline reaktsioon: hingeldus, peamiselt näo ja kurgu paistetust.

#### **Informeerige kohe oma arsti, kui teil tekib mõni järgmistest kõrvaltoimetest:**

##### **Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10st):**

- Madal fosfaaditase veres.

##### **Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10st):**

- Peavalu ja gripitaoline sündroom (palavik, väsimus, nõrkus, uimasus, külmavärinad ning luu-, liiges- ja/või lihavalu). Enamikel juhtudel ei ole eriravi vajalik ja sümptomid kaovad lühikese aja (mõne tunni või päeva) jooksul.
- Mao-seedetrakti häired, nt iiveldus, oksendamine ja isutus.
- Konjunktiviit.
- Madal punaste vereliblede arv (aneemia).

##### **Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100st):**

- Ülitundlikkusreaktsioonid.
- Madal vererõhk.
- Valu rinnus.
- Nahareaktsioonid (punetus ja turse) infusioonikohas, lööve, sügelus.
- Kõrge vererõhk, õhupuudus, pearinglus, unehäired, käte või jalgade surisemine või tuimus, kõhulahtisus.
- Madal valgete vereliblede ja vereliistakute arv.
- Madal magneesiumi- ja kaaliumisisaldus veres. Arst jälgib seda ja rakendab vajalikke meetmeid.
- Unisus.



- Kiskuv tunne silmas, silmade valgustundlikkus.
- Järsk külmatunne koos minestamise, jõuetuse või kollapsiga.
- Hingamisraskused koos vilistava hingamise ja kõhaga.
- Nõgestõbi.

**Harv (võib esineda kuni 1 inimesel 1000st):**

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

**Väga harv (võib esineda kuni 1 inimesel 10 000st):**

- Madalast vererõhust tingitud minestus.
- Tugev luu-, liiges- ja/või lihasvalu, mõnikord teovõimetuks tegev.
- Silma valulik punetus ja/või turse.

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

## 5. Kuidas Zoledroonhape medac'it säilitada

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

Jahutatud lahuse temperatuuri peab enne manustamist võrdsustama toatemperatuuriga. Mitte hoida sügavkülmas.

Pärast esmast avamist: keemilist ja füüsikalist stabiilsust kasutamisel pärast lahjendamist on tõestatud 96 tunni jooksul temperatuuridel 2...8 °C ja 25 °C.

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

Pärast esmast avamist ja lahjendamist: mikrobioloogilise puhtuse tagamiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui infusioonilahust kohe ära ei kasutata, vastutab säilitusaegade ja -tingimuste täitmise eest kasutamisel kasutaja ning need ei tohi ületada 24 tundi 2...8°C juures, välja arvatud juhul, kui lahjendamine toimus kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida Zoledroonhape medac sisaldab

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

### Kuidas Zoledroonhape medac välja näeb ja pakendi sisu

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

Zoledroonhape medac'it turustatakse ühte pudelit sisaldava pakendina või mitmikpakenditena, mis koosnevad 4 või 10 pakendist, igaüks üks pudel. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

**Müügiloa hoidja**

medac

Gesellschaft für klinische

Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Saksamaa

**Tootja**

Sanochemia Pharmazeutika AG

Landegger Straße 7

2491 Neufeld / Leitha

Austria

medac

Gesellschaft für klinische

Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Saksamaa

**Infoleht on viimati uuendatud KK/AAAA**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>

## Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele

### Kuidas valmistada ja manustada Zoledroonhape medac'i lahust

- Zoledroonhape medac 4 mg/100 ml infusioonilahus sisaldab 4 mg zoledroonhapet 100 ml infusioonilahuses, mida võib normaalse neerufunktsiooniga patsientidele koheselt manustada.
- Ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata lahus tuleb hävitada. Kasutada võib ainult selget lahust, mis ei sisalda osakesi ja mille värvus ei ole muutunud. Infusioonilahuse valmistamisel tuleb kasutada aseptilisi töövõtteid.
- Mikrobioloogilise puhtuse tagamiseks tuleb infusioonilahus kasutada koheselt peale avamist. Kui infusioonilahus ei ole koheselt kasutatud, siis kasutusaegade ja -tingimuste täitmise eest vastutab kasutaja ning see ei tohiks ületada 24 tundi 2°C – 8°C juures, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes. Jahutatud lahuse temperatuuri peab enne manustamist võrdsustama toatemperatuuriga.
- Zoledroonhapet sisaldavat lahust ei tohi teiste infusioonilahustega lahjendada ega segada. Lahus manustatakse ühekordse 15-minutilise intravenoosse infusioonina eraldi infusioonivooliku kaudu. Enne ja pärast Zoledroonhape medac'i manustamist tuleb kontrollida, kas patsient on piisavalt hüdreeritud.
- Zoledroonhape medac 4 mg/100 ml infusioonilahust võib normaalse neerufunktsiooniga patsientidele manustada otse, ilma täiendava ettevalmistuseta. Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidele tuleb vastavalt alljärgnevale juhiste valmistada vähendatud annusega lahus.

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

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

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

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

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

- Uuringud klaaspudelitega ning polüvinüülkloriidist, polüetüleenist ja polüpropüleenist valmistatud mitut tüüpi infusioonikottide ja infusioonisüsteemidega (eeltäidetud

naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega või 5-massi-mahuprotsendilise glükoosilahusega) sobimatust zoledroonhappega ei näidanud.

- Andmeid Zoledroonhape medac'i sobivusest manustamiseks koos teiste veenisiseselt manustatavate ainetega on ebapiisavalt, seetõttu ei tohi Zoledroonhape medac'i lahust segada teiste ravimite/ainetega ja selle manustamiseks tuleb kasutada eraldi infusioonisüsteemi.

#### **Kuidas Zoledroonhape medac'it säilitada?**

- Hoidke Zoledroonhape medac'it laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage Zoledroonhape medac'it pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudelil ja karbil.
- Zoledroonhape medac'i valmis infusioonilahus tuleb eelistatavalt kohe ära kasutada. Kui lahust kohe ei kasutata, vastutab säilitamise eest enne kasutamist kasutaja ja seda tuleb hoida külmkapis temperatuuril 2...8 °C.
- Aeg alates lahjendamisest kuni manustamise lõpuni, sealhulgas külmkapis hoidmise aeg, ei tohi kokku ületada 24 tundi.
- Mitte hoida sügavkülmas.