

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zoledronic acid Zentiva 4 mg/5 ml, infusioonilahuse kontsentraat

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks vial 5 ml kontsentraadiga sisaldab 4 mg zoledroonhapet (veevaba), mis vastab 4,264 mg zoledroonhappe monohüdraadile.

Üks milliliiter kontsentraati sisaldab 0,8 mg zoledroonhapet (veevaba), mis vastab 0,8529 mg zoledroonhappe monohüdraadile.

INN: *Acidum zoledronicum*

Teadaolevat toimet omavad abiained: see ravimpreparaat sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) ühes 5 ml vialis, st ravim on praktiliselt “naatriumivaba”.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat

Selge, värvitu lahus.

Lahjendamata ravimi pH 6,0...6,6.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Luukude haarava kaugelearenenud pahaloomulise kasvajaga seotud luustiku tüsistuste (patoloogilised luumurrud, seljaaju kompressioon, luude kiiritusravi või operatsioon, tuumorist indutseeritud hüperkaltseemia) vältimine täiskasvanutel.

Tuumorist indutseeritud hüperkaltseemia (TIH) ravi täiskasvanutel.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Zoledronic acid Zentiva't võivad patsientidele määrata ja manustada ainult intravenoosse bisfosfonaadi manustamises kogunud tervishoiutöötajad. Zoledronic acid Zentiva'ga ravi saavatele patsientidele tuleb anda pakendi infoleht ja patsiendi meeldetuletuskaart.

#### Annustamine

Luustikuga seotud tüsistuste vältimine luukude haarava kaugelearenenud pahaloomulise kasvajaga patsientidel

*Täiskasvanud ja eakad*

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 eakad

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

#### Neerukahjustus

##### *Tuumorist indutseeritud hüperkaltseemia:*

Raske neerukahjustusega TIH patsientidel võib ravi zoledroonhappega alustada vaid pärast võimaliku riski/eeldatava kasu suhte hindamist. Kliinilistest uuringutest arvati välja patsiendid, kellel kreatiniinisaldus seerumis oli  $>400$  mikromol/l või  $>4,5$  mg/dl. Annuse kohaldamine ei ole vajalik TIH patsientidel seerumi kreatiniinisaldusega  $<400$  mikromol/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 ravi alustamisel tuleb määrata seerumi kreatiniinisaldus ja kreatiniinikliirens (CLcr). Kreatiini kliirensi arvutamiseks lähtuvalt seerumi kreatiniinisaldusest kasutatakse Cockcroft-Gault valemit. Zoledroonhapet ei soovitata kasutada raske neerukahjustusega patsientidel, kellel kreatiniinikliirens on  $<30$  ml/min. Zoledroonhappe kliinilistest uuringutest arvati välja patsiendid, kellel seerumi kreatiniinisaldus oli  $>265$  mikromol/l või  $>3,0$  mg/dl.

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

<b>Kreatiini kliirensi 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 soovitatavast AUC väärtusest  $0,66$  (mg•h/l) (CLcr =  $75$  ml/min).

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

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

- kreatiini sisalduse tõus  $0,5$  mg/dl või  $44$  mikromol/l võrra, kui algväärtus oli normi piires ( $<1,4$  mg/dl või  $<124$  mikromol/l);
- kreatiini sisalduse tõus  $1,0$  mg/dl või  $88$   $\mu$ mol/l võrra, kui algväärtus ei olnud normi piires ( $>1,4$  mg/dl või  $>124$  mikromol/l).

Kliinilistes uuringutes jätkati ravi zoledroonhappega alles siis, kui kreatiini väärtus ei erinenud rohkem kui  $10\%$  algväärtusest (vt lõik 4.4). Zoledroonhappe-ravi tuleks jätkata sama annusega, mida kasutati 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  $4$  mg infusioonilahuse kontsentratsioon tuleb pärast  $100$  milliliitri lahjendamist (vt lõik 6.6) manustada ühe intravenoosse infusioonina vähemalt  $15$  minuti jooksul.

Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidele on soovitatav manustada zoledroonhappe väiksemaid annuseid (vt alalõik „Annustamine“ eespool ja lõik 4.4.).

#### Juhend vähendatud annusega zoledroonhappe lahuse valmistamiseks

Võtke vajalik kogus kontsentrati järgmiselt:

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

Ravimi lahjendamise juhised vt lõik 6.6. Vajaliku annuse valmistamiseks võetud kontsentradi kogus tuleb edasi lahjendada 100 ml-ni steriilse 9 mg/ml (0,9% w/v) naatriumkloriidi või 50 mg/ml (5% w/v) glukoosilahusega. Annus tuleb manustada ühe intravenoosse infusioonina vähemalt 15 minuti jooksul.

Zoledroonhappe lahust ei tohi segada kaltsiumi või teisi bivalentseid katioone sisaldavate infusioonilahustega, nt Ringer-laktaadilahusega, ja seda tuleb manustada ühe intravenoosse lahusega eraldi infusioonisüsteemi kaudu.

Patsiendid peavad enne ja pärast zoledroonhappe manustamist olema hästi hüdreeritud.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine, teiste bisfosfonaatide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine 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 zoledroonhappega ravi alustamist tuleb hoolikalt jälgida hüperkaltseemiaga seotud tavapäraseid ainevahetuse näitajaid, nagu kaltsiumi, fosfaatide ja magneesiumi sisaldus seerumis. Hüpokaltseemia, hüpofosfateemia või hüpomagneseemia tekkimisel võib osutada vajalikuks nende mineraalainete lühiajaline täiendav manustamine. Ravimata hüperkaltseemiaga patsientidel esineb tavaliselt mõningane neerukahjustus, seetõttu tuleb hoolikalt jälgida patsiendi neerufunktsiooni.

Zoledroonhappega ravitavad patsiendid ei tohi saada samal ajal ravi teiste, samuti zoledroonhappet sisaldavate ravimitega ega teiste bisfosfonaatidega, kuna ravimite koostoimed ei ole teada.

#### Neerupuudulikkus

Tuumorist indutseeritud hüperkaltseemiaga (TIH) patsientidel ja neil, kelle neerufunktsioon on kahjustunud, tuleb hinnata ravi võimaliku kasu ja riski vahekorda.

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

Zoledroonhappe toimet on seostatud neerufunktsiooni halvenemisega. 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 4 mg zoledroonhappe esimese või ühekordse annuse manustamist on patsientidel esinenud neerufunktsiooni kahjustust, mis progresseerus kuni neerupuudulikkuse ja dialüüsivajaduseni. Kreatiiniini sisaldus seerumis võib suureneeda patsiendil, kes on luustikuga seotud tüsistuste vältimiseks saanud pikemat aega soovitatud annuses zoledroonhappet.

Enne iga zoledroonhappe annuse manustamist tuleb määrata patsiendil seerumi kreatiniinisaldus. Mõõduka kuni keskmise neerupuudulikkusega luumetastaasidega patsientidele soovitatakse manustada väiksemad zoledroonhappe annused. Kui zoledroonhappe-ravi jooksul neerupuudulikkus süveneb, tuleb ravi katkestada. Ravi võib jätkata vaid siis, kui seerumi kreatiniinisaldus ei erine rohkem kui 10% algväärtusest. Ravi zoledroonhappega tuleb jätkata samas annuses, mida kasutati enne ravi katkestamist.

Arvestades kliiniliste ohutuse andmete puudumist zoledroonhappe kohta raske neerukahjustusega (kliinilistes uuringutes seerumi kreatiniinisalduse algväärtus  $\geq 400$  mikromol/l või  $\geq 4,5$  mg/dl TIH patsientidel ja  $\geq 265$  mikromol/l või  $\geq 3,0$  mg/dl luukude haarava kaugelearenenud pahaloomulise kasvajaga patsientidel) ja väheste farmakokineetiliste andmete olemasolu ravimi kasutamisel raske neerupuudulikkusega (kreatiniini kliirensi algväärtus  $< 30$  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.

### Osteonekroos

#### Lõualuu osteonekroos

Zoledronic acid Zentiva<sup>®</sup> ga ravitud patsientidel on kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt teatatud lõualuu osteonekroosist.

Uue bisfosfonaatide ravikuuri alustamist tuleb edasi lükata patsientidel, kellel on suuõõnes paranemata pehme koe kahjustused, välja arvatud erakorraliste meditsiiniliste seisundite korral. Kaasuvate riskifaktoritega patsientidel on soovitatav enne ravi alustamist bisfosfonaatidega teha asjakohane hammaste läbivaatus koos ennetava hambaraviga ning individuaalne kasu-riski hindamine.

Patsiendi individuaalse lõualuu osteonekroosi tekkeriski hindamisel tuleb arvesse võtta järgmisi riskitegureid:

- bisfosfonaatpreparaadi tugevus (tugevama komponendiga kaasneb suurem risk), manustamisviis (parenteraalsel manustamisel on risk suurem) ja bisfosfonaadi kumulatiivne annus;
- kasvaja, kaasuvad haigused (nt aneemia, koagulopaatiad, infektsioon), suitsetamine;
- kaasuvad ravid: kemoteraapia, angiogeneesi inhibiitorid (vt lõik 4.5), pea- ja kaelapiirkonna kiiritusravi, kortikosteroidid;
- anamneesis hammaste haigused, puudulik suuhügieen, periodontaalsed haigused, invasiivsed hambaprotseduurid (nt hambaekstraktsioonid) ja halvasti istuvad proteesid.

Kõiki patsiente tuleb julgustada korralikult jälgima suuhügieeni, käima regulaarselt hammaste kontrollis ja Zoledronic acid Zentiva ravi ajal koheselt teatama mis tahes suuõõnega seotud sümptomite tekkest, nagu hammaste liikumine, valu või turse või suuhaavandite halb paranemine või eritise teke. Ravi ajal tuleb invasiivseid hambaprotseduure läbi viia ainult pärast hoolikat kaalumist ning protseduure vältida zoledroonhappe manustamisele lähedasel ajal. 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.

Patsientidel tuleb lõualuu osteonekroosi käsitleda tihedas koostöös raviarsti ja hambaarsti või suukirurgiga, kes on pädev lõualuu osteonekroosi ravis. Zoledroonhappe ravi ajutist katkestamist tuleb kaaluda kuni seisundi paranemiseni ja kaasuvate riskifaktorite minimeerimiseni, kui see on võimalik.

#### Osteonekroos teistes kehapiirkondades

Bisfosfonaatide kasutamise korral on teatatud väliskuumekanalite osteonekroosist, peamiselt pikaajalise ravi korral. Väliskuumekanalite osteonekroosi võimalike riskitegurite hulka kuuluvad steroidide kasutamine, keemiaravi ja/või lokaalsed riskitegurid, nagu infektsioon või trauma. Väliskuumekanalite osteonekroosi võimalust tuleb arvesse võtta bisfosfonaate saavate patsientide puhul, kellel tekivad kõrvedega seotud sümptomid, sh krooniline kõrvapõletik.

Lisaks on teatatud osteonekroosi esinemisest paiguti teistes kehapiirkondades, sealhulgas puusa ja reieluu osteonekroosist, millest teatati peamiselt zoledroonhappe-ravi saavatel vähki põdevatel täiskasvanud patsientidel.

#### Lihaste ja luude valu

Turuletulekujärgselt on teatatud luude, liigeste ja/või lihaste tugevatest ning ajuti kuni teovõimetuks tegevatest valudest zoledroonhapet saanud patsientidel. Sellised teated ei ole olnud siiski sagedased. 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 zoledronhappe või mõne teise bisfosfonaadiga.

#### Reieluu atüüpilised murrud

Peamiselt pikaajaliselt osteoporoosi raviks bisfosfonaatravi saavatel patsientidel on teatatud reieluu atüüpilistest 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.

#### Hüpokaltseemia

Zoledronhappega ravitud patsientidel on teatatud hüpokaltseemia juhtudest. Teatatud on ka südame arütmiatest ja neuroloogilistest kõrvaltoimetest (sh krampid, hüpoesteesia ja tetaania), mis tekkisid sekundaarselt ägedate hüpokaltseemia juhtude tagajärjel. Teatatud on ka hospitaliseerimist vajavatest hüpokaltseemia rasketest juhtudest. Mõnedel juhtudel võib hüpokaltseemia olla eluohtlik (vt lõik 4.8). Ettevaatust nõuab zoledronhappe manustamine koos teadaolevalt hüpokaltseemiat põhjustavate ravimitega, sest sünergistliku toime tagajärjel võib tekkida raskekujuline hüpokaltseemia (vt lõik 4.5). Mõõta tuleb seerumi kaltsiumisisaldust ning hüpokaltseemia tuleb korrigeerida enne zoledronhappe-ravi alustamist. Patsiendid peavad kasutama piisavalt kaltsiumi ja D-vitamiini toidulisandeid.

#### Teadaolevat toimet omavad abained:

See ravimpreparaat sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) 5 ml viaali kohta, st on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

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

Kliinilistes uuringutes ei ilmnenu kliiniliselt olulisi koostoimeid zoledronhappe kasutamisel samaaegselt teiste kasvavajavastaste ravimite, diureetikumide, antibiootikumide ja valuvaigistitega. Zoledronhappe 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 aminoglükosiidide, kaltsitoniini või lingudiureetikumidega, sest nende koostoime tulemusena võib seerumi kaltsiumisisaldus langeda soovitatavast rohkem ja pikemaks ajaks (vt lõik 4.4).

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

Hulgimüeloomiga patsientidel võib samaaegne talidomiidi kasutamine koos zoledroonhappega suurendada neerufunktsiooni kahjustuse riski.

Ettevaatust nõuab zoledroonhappe manustamine koos antiangiogeensete ravimitega, kuna patsientidel, kes on saanud neid ravimeid samaaegselt on täheldatud LON esinemissageduse suurenemist.

#### 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. Zoledronic acid Zentiva't ei tohi kasutada raseduse ajal. Fertiilses eas naistel tuleb soovitada rasestumisest hoiduda.

##### Imetamine

Ei ole teada, kas zoledroonhappe eritub inimese rinnapiima. Rinnaga toitmise ajal on Zoledronic acid Zentiva vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

##### Fertiilsus

Rottidel uuriti zoledroonhappe võimalikke kõrvaltoimeid vanemate ja F1 põlvkonna fertiilsusele. Tulemusena esines liigne 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 või masinate käsitsemise võimele, seetõttu tuleks Zoledronic acid Zentiva kasutamise ajal autojuhtimisel ja masinate käsitsemisel olla ettevaatlik.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

##### Ohutusprofili kokkuvõte

Kolme päeva jooksul pärast zoledroonhappe manustamist on sageli registreeritud ägeda faasi reaktsiooni, mille sümptomitena võivad esineda luuvalu, palavik, väsimus, artralgia, müalgia, külmavärinad ja artriit sellele järgneva liigese tursega; 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, ägeda faasi reaktsioon, hüpokaltseemia, kodade virvendusarütmia, anafülaksia, interstitsiaalne kopsuhaigus. Iga kindlakstehtud riski esinemissagedus on esitatud tabelis 1.

##### Kõrvaltoimete tabelkokkuvõte

Järgnevalt on tabelis 1 loetletud kõrvaltoimed, mis registreeriti 4 mg zoledroonhappe peamiselt pikemaajalise ravi kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgsetes teadetes:

##### **Tabel 1.**

Kõrvaltoimed on loetletud esinemisageduste järgi, kõige sagedamini esinevad esimestena. Esinemissagedused on välja toodud, kasutades järgmisi sageduskategooriaid: väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10000$  kuni  $< 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10000$ ); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	Sage	Aneemia
	Aeg-ajalt	Trombotsütopeenia, leukopeenia
	Harv	Pantsütopeenia

<b><i>Immuunsüsteemi häired</i></b>	Aeg-ajalt	Ülitundlikkusreaktsioonid
	Harv	Angioödeem
<b><i>Psühhiaatrilised häired</i></b>	Aeg-ajalt	Ärevus, unehäired
	Harv	Segasus
<b><i>Närvisüsteemi häired</i></b>	Sage	Peavalu
	Aeg-ajalt	Pearinglus, paresteesia, düsgeusia, hüpesteesia, hüperesteesia, treemor, unisus
	Väga harv	Krambid, hüpoesteesia ja tetaania (sekundaarselt hüpokaltseemia)
<b><i>Silma kahjustused</i></b>	Sage	Konjunktiviit
	Aeg-ajalt	Ähmane nägemine, skleriit ja silmakoopa põletik
	Harv	Uveit
	Väga harv	Episkleriit
<b><i>Südame häired</i></b>	Aeg-ajalt	Hüpertensioon, hüpotensioon, kodade fibrillatsioon, minestust või tsirkulatoorset kollapsit põhjustav hüpotensioon
	Harv	Bradükardia, südame arütmia (sekundaarselt hüpokaltseemia)
<b><i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i></b>	Aeg-ajalt	Düspnoe, köha, bronhokonstriksioon
	Harv	Interstitsiaalne kopsuhaigus
<b><i>Seedetrakti häired</i></b>	Sage	Iiveldus, oksendamine, söögiisu langus
	Aeg-ajalt	Kõhulahtisus, kõhukinnisus, kõhuvalu, düspepsia, stomatiit, suukuivus
<b><i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i></b>	Aeg-ajalt	Kihelus, lööve (sh erütematoosne ja makulaarne lööve), rohke higistamine
<b><i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</i></b>	Sage	Luuvalu, müalgia, aralgia, üldine valu
	Aeg-ajalt	Lihasspasmid, lõualuu osteonekroos
	Väga harv	Väliskuulmekanali osteonekroos (bisfosfonaatide klassiefekt) ja osteonekroos teistes kehapiirkondades, sealhulgas puusa ja reieluu osteonekroos
<b><i>Neerude ja kuseteede häired</i></b>	Sage	Neerukahjustus
	Aeg-ajalt	Äge neerupuudulikkus, hematuuria, proteiinuuria
	Harv	Omandatud Fanconi sündroom
<b><i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i></b>	Sage	Palavik, gripilaadsed sümptomid (sh jõuetus, külmavärinad, üldine halb enesetunne ja nahaõhetus)
	Aeg-ajalt	Asteenia, perifeersed tursed, süstekoha reaktsioonid (sh valu, nahaärritus, turse, induratsioon), valu rinnus, kehakaalu suurenemine, anafülaktiline reaktsioon/šokk, urtikaaria
	Harv	Artriit ja liigese turse, kui ägeda faasi reaktsiooni sümptomid
<b><i>Uuringud</i></b>	Väga sage	Hüpofosfateemia
	Sage	Kreatiniini ja urea sisalduse tõus veres, hüpokaltseemia
	Aeg-ajalt	Hüpomagneseemia, hüpokaleemia
	Harv	Hüperkaleemia, hüpernatreemia

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus  
*Neerufunktsiooni kahjustus*

Zoledronhappe manustamise korral on teatatud neerufunktsiooni häiretest. Zoledronhappe luustikuga seotud kõrvaltoimete ennetamiseks viidi kaugelearenenud halvloomuliste luukasvajatega patsientidel läbi registreerimisuuringud, kus ohutusandmete ühendanalüüsis oli tõenäoliselt zoledronhappest tingitud neerukahjustusega seotud kõrvalnähtude (kõrvaltoimete) sagedus järgmine: hulgimüeloom (3,2%), eesnäärmevähk (3,1%), rinnanäärmevähk (4,3%), kopsu- ja teised soliidtuumorid (3,2%). Neerufunktsiooni võimalikku halvenemist soodustavad tegurid on dehüdratsioon, eelnev neerukahjustus, zoledronhappe või teiste bisfosfonaatide mitu ravitsükli, samuti nefrotoksiliste ravimite samaaegne kasutamine või soovituslikust lühema infusioonaja kasutamine. Pärast 4 mg zoledronhappe algannuse või ühekordse annuse manustamist on patsientidel registreeritud neerufunktsiooni halvenemist, neerukahjustuse ja dialüüsi vajaduse teket (vt lõik 4.4).

#### Lõualuu osteonekroos

Luuresorptsiooni inhibeerivate ravimitega, nagu zoledronhappe, ravitud patsientidel, peamiselt vähihaigetel, on teatatud lõualuu osteonekroosi tekkest (vt lõik 4.4). Paljud neist patsientidest said täiendavalt kemoterapiat ning kortikosteroide ja neil esinesid lokaalse infektsiooni tunnused, kaasa arvatud osteomüeliit. Enamik neist juhtudest on tekkinud vähihaigetel hambakstraktsiooni või muude lõualuul teostatud kirurgiliste protseduuride järgselt.

#### Kodade virvendusarütmia

Ühes kolmeaastas randomiseeritud topeltblindas kontrollitud uuringus, kus uuriti üks kord aastas manustatud 5 mg zoledronhappe efektiivsust ja ohutust postmenopausaalse osteoporoosi (PMO) ravis võrreldes platseeboga, oli kodade virvendusarütmia üldine esinemissagedus 5 mg zoledronhapet 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 zoledronhapet 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 zoledronhappe uuringutes, sealhulgas nendes, kus onkoloogiapatsientidele manustati 4 mg zoledronhapet iga 3...4 nädala järel. Nimetatud ühes kliinilises uuringus täheldatud kodade virvendusarütmia suurenenud esinemissageduse põhjus ei ole teada.

#### Ägeda faasi reaktsioon

See kõrvaltoime koosneb sümptomite kombinatsioonist, mis hõlmab palavikku, müalgia, peavalu, valu jäsemetes, iiveldust, oksendamist, kõhulahtisust, artralgiat ja artriiti selle järgneva liigese tursega. Sümptomid võivad tekkida maksimaalselt kolme päeva jooksul pärast zoledronhappe infusiooni ja reaktsiooni nimetatakse ka gripilaadseteks või annustamisjärgseteks sümptomiteks.

#### Reieluu atüüpilised murrud

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

#### Hüpokaltseemiaga seotud kõrvaltoimed

Zoledronhappe kasutamisel vastavalt tema kinnitatud näidustustele on täheldatud olulise riskina hüpokaltseemia teket. Nii kliinilistes uuringutes kui turuletulekujärgselt kirjeldatud juhtude põhjal on piisavalt tõendeid, mis toetavad seost zoledronhappe-ravi, kirjeldatud hüpokaltseemia ja sekundaarselt tekkinud südame arütmiate vahel. Samuti kinnitavad andmed seost hüpokaltseemia ning sekundaarselt tekkivate neuroloogiliste kõrvaltoimete vahel, sh krampid, hüpoesteesia ja tetaania (vt lõik 4.4).

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Zoledronic acid Zentiva ägeda üleannustamise kliiniline kogemus on vähene. Teatatud on kuni 48 mg-st zoledronhappe annuste ekslikust manustamisest. Hoolega tuleb jälgida patsiente, kes on saanud



soovitatust suuremaid annuseid (vt lõik 4.2), kuna on täheldatud 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 raviks kasutatavad ained, 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 või mehhaanilistele omadustele.

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

- *In vivo*: osteoklastilise luuresorptsiooni inhibeerimine, mille tulemusena muutub luuüdi mikrokeskkond tuumori rakkude kasvuks ebasoodsamaks; antiangiogeenne toime ja valuvaigistav toime.
- *In vitro*: osteoblastide paljunemise inhibeerimine; otsene tsütostaatiline ja pro-apoptootiline toime tuumori rakkudes; sünergistlik tsütostaatiline toime koos teiste vähivastaste ravimitega; antiadhesiivne/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 2.

Teises uuringus patsientidel, kellel olid soliidtuumorid (v.a. prostata- või rinnanäärmevähk), 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:** Efektiivsuse tulemused (hormoonravi saavad prostatavähi patsiendid)

	Kõik LST (+TIH)		Luumurrud*		Radioteraapia luustikule	
	Zoledroonhape 4 mg	Platseebo	Zoledroonhape 4 mg	Platseebo	Zoledroonhape 4 mg	Platseebo
Patsientide arv	214	208	214	208	214	208

Patsiente LST-dega (%)	38	49	17	25	26	33
p-väärtus	0,028		0,052		0,119	
Keskmine aeg LST-ni (päevad)	488	321	NR	NR	NR	640
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 NR pole saanud

NA pole kohaldatav

**Tabel 3:** Efektiivsuse tulemused (soliidtuumoritega patsiendid, v.a. prostata- või rinnanäärmevähk)

	Kõik SRE (+TIH)		Luumurrud*		Radioteraapia luustikule	
	Zoledroonhape 4 mg	Platseebo	Zoledroonhape 4 mg	Platseebo	Zoledroonhape 4 mg	Platseebo
Patsientide arv	257	250	257	250	257	250
Patsientide hulk LST-dega (%)	39	48	16	22	29	34
p-väärtus	0,039		0,064		0,173	
Keskmine aeg LST-ni (päevad)	236	155	NR	NR	424	307
p-väärtus	0,009		0,020		0,079	
Luustiku haigestumuse tase	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
p-väärtus	0,012		0,066		0,099	
Tüsistuste riski vähenemine ** (%)	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 NR pole saanud

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 kauglearenenud hulгимüeloomi või luumetastaasidega rinnanäärmevähiga patsientidel. Uuringu tulemused näitasid, et 4 mg zoledroonhapet on sama efektiivne kui 90 mg pamidronaati LST ennetamisel. Tulemuste analüüsil ilmnes 4 mg zoledroonhapet saanud patsientidel riski vähenemine 16% võrreldes pamidronaatravi saanud patsientidega. Uuringu tulemuste kokkuvõtte on toodud tabelis 4.

**Tabel 4:** Efektiivsuse tulemused (hulгимüeloomi ja rinnanäärmevähiga patsiendid)

	Kõik SRE (+TIH)		Luumurrud*		Radioteraapia luustikule	
	Zoledroonhape 4 mg	Pam 90 mg	Zoledroonhape 4 mg	Pam 90 mg	Zoledroonhape 4 mg	Pam 90 mg
Patsientide arv	561	555	561	555	561	555

Patsientide hulk LST-dega (%)	48	52	37	39	19	24
p-väärtus	0,198		0,653		0,037	
Keskmine aeg LST- ni (päevad)	376	356	NR	714	NR	NR
p- väärtus	0,151		0,672		0,026	
Luustiku haigestumuse tase	1,04	1.39	0,53	0,60	0,47	0,71
p-väärtus	0,084		0,614		0,015	
Tüsistuste riski vähenemine ** (%)	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

NR pole saabunud

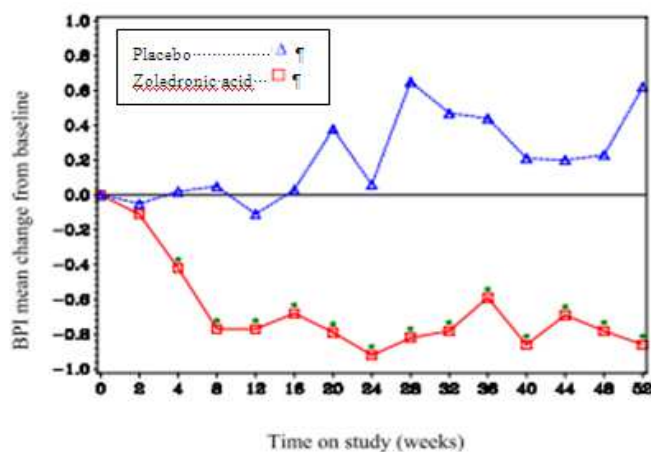
NA pole kohaldatav

4 mg zoledroonhappe toime hindamiseks luustikuga seotud tüsistuste (LST) suhte määrale, mille arvutamiseks LST (välja arvatud hüperkaltseemia ja täpsustatud varasem luumurd) koguarvu jagatuna 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 (juhud isiku kohta aastas) oli zoledroonhappe grupis 0,628 ja platseebogrupis 1,096. Vähemalt üks LST (välja arvatud hüperkaltseemia) 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 4 mg zoledroonhapet LST riski võrrelduna platseeboga 41% (riski määr =0,59, p=0,019).

Zoledroonhappes 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)**



Platseebo ▲

Kliiniliste uuringute tulemused tuumorist indutseeritud hüperkaltseemia (TIH) ravis

Kliinilised uuringud tuumorist indutseeritud hüperkaltseemia (TIH) näidustusel on näidanud, et zoledroonhappe toime väheneb seerumi kaltsiumisisaldus ja uriiniga erituva kaltsiumi hulk. I faasi uuringutes sobiva annuse leidmiseks tuumorist tingitud kerge ja mõõduka hüperkaltseemiaga 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. Korregeeritud 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	45,3% (p=0,104)	82,6% (p=0,005)*	88,4% (p=0,002)*
Zoledroonhappe 8 mg	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 (albumiinkorregeeritud 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 zoledroonhappe kohta). Zoledroonhappe erinevate annustega ravitud gruppide vahel ei olnud statistiliselt olulist erinevust.

69-le 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 ligikaudu 52% reageerisid ravile. Võrdlusandmeid teistkordse manustamise efektiivsuse kohta võrrelduna 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).

LapsedKliinilise uuringu tulemused raskekujulise osteogenesis imperfecta'ga 1...17 aastaste laste ravis

Intravenoosse zoledroonhappe efektiivsust raskekujulise osteogenesis imperfecta'ga (I, III ja IV tüüpi) 1...17 aastaste laste 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-<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 järel. 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 lülisamba nimmeosa luu mineraalse tiheduse protsentuaalne muutus algväärtusest (LMT) 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 kaugelearenenud 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<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:	Oksendamine, iiveldus
Sage:	Kõhuvalu
<b>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</b>	
Sage:	Valu jäsemetes, artralgia, skeetilihaste valu
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	
Väga sage:	Palavik, väsimus
Sage:	Ägeda faasi reaktsioon, valu
<b>Uuringud</b>	
Väga sage:	Hüpokaltseemia
Sage:	Hüpfosfateemia

<sup>1</sup> Kõrvaltoimed esinemissagedusega  $< 5\%$  olid meditsiiniliselt hinnatud ning näidati, 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 zoledroonhappega 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, leiti et 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. Infusiooniaja pikendamisel 5-lt 15-le 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 või 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 neerukahjustus) või 50 ml/min (mõõdukas neerukahjustus), oli prognoositavalt zoledroonhappe kliirens vastavalt 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.

*In vitro* uuringutes on zoledroonhappe näidanud vähest seondumist inimese vere rakuliste komponentidega, keskmise vere/plasma kontsentratsioonisuhtega 0,59 kontsentratsioonivahemikus 30 ng/ml kuni 5000 ng/ml. Plasmavalkudega seundumine on väike, seundumata osa on 60% 2 ng/ml juures kuni 77% 2000 ng/ml juures.

### Eripopulatsioonid

#### 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 ühekordne intravenoosne 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 ööpäevas manustatuna 4 nädala jooksul subkutaanselt rottidele ja intravenoosselt koertele olid hästi talutavad. Rottidele subkutaanselt manustatud annused 0,001 mg/kg ööpäevas 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 kasvueas 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 ööpäevas) 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

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

#### Mutageensus ja kartsinogeensus

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

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Mannitool (E421)  
Naatriumtsitraatdihüdraat (E331)  
Naatriumhüdrosiid (E524) pH-korrigeerimiseks  
Vesinikkloriidhappe (E507) pH-korrigeerimiseks  
Süstevesi

### **6.2 Sobimatus**

Võimalike sobimatuste vältimiseks tuleb Zoledronic acid Zentiva kontsentraati lahjendada 9 mg/ml (0,9% w/v) naatriumkloriidi või 50 mg/ml (5% w/v) glükoosilahusega.

Seda ravimpreparaati ei tohi segada kaltsiumi või teisi kahevalentseid katioone sisaldavate infusioonilahustega, nt Ringer-laktaadi lahus, ja peab manustama üksiku intravenoosse lahusena eraldi infusioonisüsteemi kaudu.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

Pärast lahjendamist: Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb lahjendatud infusioonilahus kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel ega tohiks tavaliselt ületada 24 tundi 2...8°C. Jahutatud lahuse temperatuuri peab enne manustamist võrdsustama toatemperatuuriga.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Manustamiskõlblikuks lahjendatud ravimpreparaadi säilitamistingimusi vt lõik 6.3.

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

Viaal: tüüp 1 värvitust klaasist viaal fluoropolümeer-kattega bromobutüülkummist kork ja alumiiniumist kate koos *flip-top* pealisega.

Zoledronhappe 4 mg/5 ml infusioonilahuse kontsentraati turustatakse pakendites, mis sisaldavad 1, 4, 5 või 10 viaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

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

Esmalt tuleb viaalist võtta 5,0 ml kontsentraati, mis tuleb lahjendada 100 ml kaltsiumivaba infusioonilahusega (9 mg/ml (0,9% w/v) naatriumkloriidilahuse või 50 mg/ml (5% w/v)

glükoosilahusega). Laske külmikus hoitud lahusel enne manustamist seista, kuni see saavutab toatemperatuuri.

Lisainfot zoledronhappe käsitlemise, sh vähendatud annuste valmistamise juhendi kohta on toodud 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.

Tervishoiutöötajatele tuleb soovitada kasutamata jäänud zoledronhappe jääke kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka mitte visata.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

ZENTIVA, k.s.,  
U kabelovny 130,  
102 37 Prague 10 Dolní Měcholupy  
Tšehhi Vabariik

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

791112

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 25.06.2012

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 13.02.2018

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

november 2018