

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zoledronic acid Fresenius Kabi 4 mg/5 ml, infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

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

INN. *Acidum zoledronicum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat.

Selge ja 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) ennetamine.
- Tuumorist indutseeritud hüperkaltseemia (TIH) täiskasvanud patsientidel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravimit Zoledronic acid Fresenius Kabi 4 mg/5 ml võivad patsientidele määrata ja manustada ainult intravenoosse bisfosfonaadi manustamises kogenud tervishoiutöötajad.

Patsientidele, kes saavad ravi Zoledronic acid Fresenius Kabi 4 mg/5 ml'ga, 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.

TIH ravi

Täiskasvanud ja eakad

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

Neerukahjustus

TIH:

Raske neerupuudulikkusega TIH patsientidel võib ravi Zoledronic acid Fresenius Kabi 4 mg/5 ml'ga alustada vaid pärast võimaliku riski/eeldatava kasu suhte hindamist. Kliinilistest uuringutest arvati välja patsiendid, kellel kreatiniini sisaldus seerumis oli > 400 mikromol/l või $> 4,5$ mg/dl. Annuse kohandamine ei ole vajalik TIH patsientidel seerumi kreatiniini sisaldusega < 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 kreatiniini sisaldus ja kreatiniini kliirens (CLcr). Kreatiniini kliirensi arvutamiseks lähtuvalt seerumi kreatiniini sisaldusest kasutatakse Cockcroft-Gault valemit. Zoledronic acid Fresenius Kabi 4 mg/5 ml't ei soovitata kasutada raske neerukahjustusega patsientidel, kellel kreatiniini kliirens on < 30 ml/min. Zoledronic acid Fresenius Kabi 4 mg/5 ml kliinilistest uuringutest arvati välja patsiendid, kellel seerumi kreatiniini sisaldus oli > 265 mikromol/l või $> 3,0$ mg/dl.

Kerge kuni keskmise raskusega neerukahjustusega luumetastaasidega patsientidele kreatiniini kliirensiga 30...60 ml/min on ravi alustamiseks soovitatavad järgmised Zoledronic acid Fresenius Kabi 4 mg/5 ml annused (vt lõik 4.4):

Kreatiniini kliirensi algväärtus (ml/min)	Zoledronic acid Fresenius Kabi 4 mg/5 ml soovitatav annus*
>60	4,0 mg zoledroonhapet
50...60	3,5 mg* zoledroonhapet
40...49	3,3 mg* zoledroonhapet
30...39	3,0 mg* zoledroonhapet

*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 kreatiniini kliirensiga 75 ml/min.

Pärast ravi alustamist tuleb seerumi kreatiniini sisaldust määrata enne iga Zoledronic acid Fresenius Kabi 4 mg/5 ml annuse manustamist ning kui neerukahjustus on süvenenud, tuleb ravi katkestada.

Kliinilistes uuringutes määratleti neerufunktsiooni halvenemist järgmiselt:

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

Kliinilistes uuringutes jätkati ravi Zoledronic acid Fresenius Kabi 4 mg/5 ml'ga alles siis, kui kreatiniini väärtus ei erinenud rohkem kui 10% algväärtusest (vt lõik 4.4). Zoledronic acid Fresenius Kabi 4 mg/5 ml-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 lõikudes 5.1 ja 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Manustamisviis

Intravenoosne.

Zoledronic acid Fresenius Kabi 4 mg/5 ml 4 mg infusioonilahuse kontsentratsioon, mis lahjendatakse edasi 100 ml-s (vt lõik 6.6), tuleb manustada ühe intravenoosse infusioonina vähemalt 20 minuti kestel.

Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidele on soovitatav manustada väiksemaid Zoledronic acid Fresenius Kabi 4 mg/5 ml annuseid (vt alalõik „Annustamine“ ülal ja lõik 4.4).

Juhend vähendatud annusega Zoledronic acid Fresenius Kabi 4 mg/5 ml lahuse valmistamiseks

Võtke vajalik kogus kontsentraati:

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

Ravimpreparaadi lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

Vajaliku annuse valmistamiseks võetud kontsentraat tuleb lahjendada 100 ml steriilse 0,9% naatriumkloriidi või 5% glükoosi lahusega. Vajalik annus manustatakse ühekordse veenisese infusioonina, mille kestus peab olema vähemalt 20 minutit.

Zoledronic acid Fresenius Kabi 4 mg/5 ml kontsentraati ei tohi segada kaltsiumi või teisi bivalentseid katioone sisaldavate infusioonilahustega, nt Ringeri laktaatlahusega ja seda tuleb manustada ühe intravenoosse lahusega eraldi infusioonisüsteemi kaudu.

Patsiendid peavad enne ja pärast Zoledronic acid Fresenius Kabi 4 mg/5 ml manustamist olema hästi hüdreeritud.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine, teiste bisfosfonaatide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes. Imetamine (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üldine

Enne Zoledronic acid Fresenius Kabi 4 mg/5 ml manustamist tuleb kontrollida, et patsient oleks piisavalt hüdreeritud.

Südamepuudulikkuse riskiga patsientidel tuleb vältida liigset hüdreerimist.

Pärast Zoledronic acid Fresenius Kabi 4 mg/5 ml ravi alustamist tuleb hoolikalt jälgida hüperkaltseemiaga seotud standardseid ainevahetuse näitajaid, nagu kaltsiumi, fosfaatide ja magneesiumi sisaldus seerumis. Hüpokaltseemia, hüpofosfateemia või hüpomagneesemia tekkimisel võib osutada vajalikuks nende mineraalainete lühiajaline täiendav manustamine. Ravimata hüperkaltseemiaga patsientidel esineb tavaliselt mõningane neerukahjustus, seetõttu tuleb hoolikalt jälgida patsiendi neerufunktsiooni.

Osteoporoosi näidustusel ja Paget'i luutõve raviks on saadaval teised toimeainena zoledroonhapet sisaldavad ravimid. Patsiente, kes saavad raviks Zoledronic acid Fresenius Kabi 4 mg/5 ml, ei tohi ravida samaaegselt ühegi teise zoledroonhapet sisaldava preparaadiga ega ühegi bisfosfonaadiga, sest nende toimeainete kombineerimise tagajärjel tekkivad koostoimed on teadmata.

Neerupuudulikkus

TIH patsientidel, kelle neerufunktsioon on kahjustunud, tuleb hinnata Zoledronic acid Fresenius Kabi 4 mg/5 ml ravist saadava võimaliku kasu ja sellest tingitud riski vahekorda.

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

Zoledroonhappe kasutamine vastavalt lõikudes 4.1 ja 4.2 toodud juhistele võib halvendada neerufunktsiooni. Potentsiaalset neerufunktsiooni kahjustuse riski võivad suurendada patsiendi dehüdreeritus, olemasolev neerukahjustus, Zoledronic acid Fresenius Kabi 4 mg/5 ml ja teiste

bisfosfonaatide korduvad ravitsükliid, samuti teiste nefrotoksiliste ravimite kasutamine. Neerukahjustuse kujunemine seoses zoledroonhappe kasutamisega võib olla tingitud suurtest plasma maksimaalsetest kontsentratsioonidest, mille korral suurenevad zoledroonhappe kontsentratsioonid intratsellulaarses ruumis ja seega ka risk rakuliste kahjustuste tekkeks. Kuigi neerukahjustuse risk on väiksem 4 mg zoledroonhappe manustamisel 20 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 tõusta patsiendil, kes on luustikuga seotud tüsistuste vältimiseks saanud pikemat aega soovitatud annuses zoledroonhapet, ehkki seda on harvem esinenud.

Enne iga Zoledronic acid Fresenius Kabi 4 mg/5 ml annuse manustamist tuleb määrata patsiendil seerumi kreatiiniini sisaldus. Mõõduka kuni keskmise neerupuudulikkusega ja luumetastaasidega patsientidele soovitatakse manustada väiksemaid zoledroonhappe annuseid. Kui Zoledronic acid Fresenius Kabi 4 mg/5 ml-ravi jooksul neerupuudulikkus süveneb, tuleb ravi katkestada. Ravi võib jätkata vaid siis, kui seerumi kreatiiniini sisaldus ei erine rohkem kui 10% algväärtusest.

Ravi Zoledronic acid Fresenius Kabi 4 mg/5 ml'ga tuleb jätkata sama annusega, mida kasutati enne ravi katkestamist.

Arvestades kliiniliste ohutuse andmete puudumist zoledroonhappe kohta raske neerupuudulikkusega (kliinilistes uuringutes seerumi kreatiiniini sisalduse algväärtus ≥ 400 mikromol/l või $\geq 4,5$ mg/dl TIH patsientidel ja ≥ 265 mikromol/l või $\geq 3,0$ mg/dl luukude haarava kaugelearenenud pahaloomulise kasvajaga patsientidel) ja väheste farmakokineetiliste andmete olemasolu ravimi kasutamisel raske neerupuudulikkusega (kreatiiniini kliirensi algväärtus < 30 ml/min) patsientidel, ei soovitata raske neerukahjustusega patsientidel Zoledronic acid Fresenius Kabi 4 mg/5 ml kasutada.

Maksapuudulikkus

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

Osteonekroos

Lõualuu osteonekroos

Zoledronic acid Fresenius Kabi 4 mg/5 ml'ga ravitud patsientidel on kliinilistes uuringutes aeg-ajalt ja turuletulekujärgselt teatatud lõualuu osteonekroosist (LON).

Ravi alustamine või järgmine ravikuur tuleb edasi lükata patsientidel, kellel on suuõõnes paranemata lahtised pehme koe kahjustused, välja arvatud erakorraliste meditsiiniliste seisundite puhul.

Kaasuvate riskifaktoritega patsientidel on soovitatav enne ravi alustamist bisfosfonaatidega teostada asjakohane suuõõne ja hammaste läbivaatus koos ennetava hambaraviga ning hinnata individuaalset kasu-riski suhet.

Hinnates konkreetse patsiendi riski LONi arenemiseks, tuleb arvestada järgmiste riskiteguritega:

- Bisfosfonaadi tugevus (tugevama toimega ainete kasutamisel on risk suurem), manustamistee (parenteraalsel manustamisel on risk suurem) ja bisfosfonaadi kumulatiivne annus.
- Kasvaja, kaasuvad seisundid (nt aneemia, koagulopaatid, infektsioon), suitsetamine.
- Kaasuv ravi: kemoteraapia, angiogeneesi inhibiitorid (vt lõik 4.5), pea- ja kaelapiirkonna kiiritusravi, kortikosteroidid.
- Stomatoloogiline haigus anamneesis, puudulik suuhügieen, periodondi haigus, invasiivsed stomatoloogilised protseduurid (nt hamba eemaldamine) ja halvasti istuvad proteesid.

Kõigile patsientidele tuleb rõhutada, et nad peavad Zoledronic acid Fresenius Kabi 4 mg/5 ml ravi ajal säilitama korraliku suuhügieeni, käima regulaarselt hambaid kontrollimas ning teatama kohe mis tahes suuõõne sümptomitest, nagu hamba liikumine, valu või turse, halvasti paranevad haavandid või eritised suuõõnes. Ravi ajal tohib invasiivseid stomatoloogilisi protseduure teha ainult pärast hoolikat kaalumist ning neid protseduure ei tohi teha zoledroonhappe manustamisele lähedasel ajal.

Patsientidel, kellel ravi ajal bisfosfonaatidega on tekkinud lõualuu osteonekroos, võib stomatoloogilise kirurgia järgselt seisund halveneda. Ei ole andmeid, mis lubaksid väita, et bisfosfonaatidega ravi lõpetamine vähendaks osteonekroosi tekkeriski stomatoloogilisi protseduure vajavatel patsientidel.

LON patsientide raviplaan tuleb koostada raviarsti ja LON ravis pädeva hambaarsti või suukirurgi tihedas koostöös.

Tuleb kaaluda zoledroonhappe ravi ajutist katkestamist kuni seisundi paranemiseni ja võimalusel vähendada kaasuvate riskitegurite mõju.

Osteonekroos teistes kehapiirkondades

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

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

Lihaste ja luude valu

Turuletulekujärgselt on teatatud luude, liigeste ja/või lihaste tugevatest ning ajuti kuni teovõimetuks tegevatest valudest patsientidel, kellele manustati zoledroonhapet vastavalt lõikudes 4.1 ja 4.2 antud juhiste. 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 zoledroonhappe või mõne teise bisfosfonaadiga.

Reieluu atüüpilised murrud

Peamiselt pikaajaliselt osteoporoosi raviks bisfosfonaatravi saavatel patsientidel on teatatud atüüpilistest reieluu subtrohanteersetest ja diafüüsi murdudest. Need risti- või lühikesed põikimurrud võivad tekkida reieluu igas osas – vahetult allpool väikest pöörli 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.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) annuse kohta, st on põhimõtteliselt naatriumivaba.

Hüpokaltseemia

Zoledroonhappega ravitud patsientidel on teatatud hüpokaltseemiast. On teatatud südame rütmihäiretest ja neuroloogilistest kõrvaltoimetest (sh krambid, hüpoesteesia ja tetaania), mis tekkisid sekundaarselt raskele hüpokaltseemiale. On teatatud raske hüpokaltseemia juhtudest, mis vajadis hospitaliseerimist. Mõnel juhul võib hüpokaltseemia olla eluohtlik (vt lõik 4.8). Ettevaatust nõuab Zoledronic acid Fresenius Kabi 4 mg/5 ml 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 Zoledronic acid Fresenius Kabi 4 mg/5 ml ravi alustamist. Patsiendid peavad kasutama piisavalt kaltsiumi ja vitamiin D toidulisandeid.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Zoledroonhappe kasutamisel vastavalt lõikudes 4.1 ja 4.2 toodud juhistele ei ilmnenud kliinilistes uuringutes kliiniliselt olulisi koostoimeid samaaegselt teiste kasvavajavastaste ravimite, diureetikumide, antibiootikumide ja valuvaigistitega. Zoledroonhape ei seonu olulisel määral plasmavalkudega ja *in vitro* uuringutes ei inhibeeri inimese P450 ensüüme (vt lõik 5.2). Kliiniliste koostoimete kohta ei ole ametlikke uuringuid läbi viidud.

Ettevaatus on soovitatav bisfosfonaatide manustamisel koos aminoglükosiidide, kaltsitoniini või lingudiureetikumidega, sest nende koostoime tulemusena võib seerumi kaltsiumisisaldus langeda soovitatavast rohkem ja pikemaks ajaks (vt lõik 4.4).

Ettevaatust nõuab Zoledronic acid Fresenius Kabi 4 mg/5 ml kasutamine koos teiste potentsiaalselt nefrotoksiliste ravimitega. Tähelepanu tuleks pöörata ka ravi ajal tekkida võivale hüpomagneseemiale.

Hulgimüeloomiga patsientidel võib samaaegne talidomiidi kasutamine koos Zoledronic acid Fresenius Kabi 4 mg/5 ml³ga suurendada neerufunktsiooni kahjustuse riski.

Zoledroonhappe manustamisel koos anti-angiogeensete ravimpreparaatidega on soovitatav ettevaatus, sest patsientidel, kes said samaaegselt neid ravimeid, 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 Fresenius Kabi 4 mg/5 ml³ ei tohi kasutada raseduse ajal. Fertiilses eas naistel tuleb soovitada rasestumist vältida.

Imetamine

Ei ole teada, kas zoledroonhape eritub inimese rinnapiima. Rinnaga toitmise ajal on Zoledronic acid Fresenius Kabi 4 mg/5 ml 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 inhibeeri 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 pearinglus ja unisus, võivad avaldada toimet autojuhtimise või masinate käsitlemise võimele, seetõttu tuleks Zoledronic acid Fresenius Kabi 4 mg/5 ml kasutamise ajal autojuhtimisel ja masinate käsitlemisel olla ettevaatlik.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Kolme päeva jooksul pärast zoledroonhappe manustamist vastavalt lõikudes 4.1 ja 4.2 toodud juhistele on sageli registreeritud ägeda faasi reaktsiooni, mille sümptomitena võivad esineda luuvalu, palavik, väsimus, artralgia, müalgia, külmavärinad ja artriit, millele järgneb liigeste turse; 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, kodade virvendusarütmia, anafülaksia, interstitsiaalne kopsuhaigus. Iga kindlaks tehtud riski esinemissagedus on esitatud tabelis 1.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

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

Tabel 1

Kõrvaltoimed on toodud järgnevas tabelis vastavalt nende esinemissagedusele, kõige sagedasemad eespool, vastavalt järgmisele kokkuleppele: 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).

<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	
Sage:	Aneemia
Aeg-ajalt:	Trombotsütopeenia, leukopeenia
Harv:	Pantsütopeenia
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	
Aeg-ajalt:	Ülitundlikkusreaktsioon
Harv:	Angioneurootiline turse
<i>Psühhiaatrilised häired</i>	
Aeg-ajalt:	Ärevus, unehäired
Harv:	Segasus
<i>Närvisüsteemi häired</i>	
Sage:	Peavalu
Aeg-ajalt:	Pearinglus, paresteesia, düsgeusia, hüpoesteesia, hüperesteesia, treemor, unisus
Väga harv:	Krambid, hüpoesteesia ja tetaania (sekundaarselt hüpokaltseemiale)
<i>Silma kahjustused</i>	
Sage:	Konjunktiviit
Aeg-ajalt:	Hägune nägemine, skleriit ja silmakoopa põletik
Harv:	Uveiit
Väga harv:	Episkleriit
<i>Südame häired</i>	
Aeg-ajalt:	Hüpertensioon, hüpotensioon, kodade virvendusarütmia, sünkooopi või vereringe seiskumist põhjustav hüpotensioon
Harv:	Bradükardia, südame arütmia (sekundaarselt hüpokaltseemiale)
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	
Aeg-ajalt:	Düspnoe, köha, bronhokonstriksioon
Harv:	Interstitsiaalne kopsuhaigus
<i>Seedetrakti häired</i>	
Sage:	Iiveldus, oksendamine, söögiisu vähenemine
Aeg-ajalt:	Kõhulahtisus, kõhukinnisus, kõhuvalu, düspepsia, stomatiit, suukuivus
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	
Aeg-ajalt:	Kihelus, lööve (sh erütematoosne ja makulaarne lööve), suurenenud higistamine

<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</i>	
Sage:	Luuvalu, müalgia, liigesevalu, generaliseerunud valu
Aeg-ajalt:	Lihaskrambid, lõualuu osteonekroos
Väga harv:	Väliskuulmekanali osteonekroos (bisfosfonaatide ravimiklassile iseloomulik kõrvaltoime) ja osteonekroos teistes kehapiirkondades, sealhulgas puusa ja reieluu osteonekroos
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>	
Sage:	Neerukahjustus
Aeg-ajalt:	Äge neerupuudulikkus, hematuuria, proteinuuria
Harv:	Omandatud Fanconi sündroom
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	
Sage:	Palavik, gripitaoline sündroom (sh väsimus, külmavärinad, halb enesetunne ja nahaõhetus)
Aeg-ajalt:	Asteenia, perifeersed tursed, reaktsioonid süstekohal (sh valu, nahaärritus, turse, induratsioon), valu rindkeres, kehakaalu suurenemine, anafülaktiline reaktsioon/šokk, urtikaaria
Harv:	Artriit ja liigese turse akuutse faasi reaktsiooni sümptomina
<i>Uuringud</i>	
Väga sage:	Hüpofosfateemia
Sage:	Kreatiniini ja urea sisalduse tõus veres, hüpokaltseemia
Aeg-ajalt:	Hüpomagneseemia, hüpokaleemia
Harv:	Hüperkaleemia, hüpernatreemia

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Neerufunktsiooni kahjustus

Zoledroonhappe kasutamisel vastavalt lõikudes 4.1 ja 4.2 toodud juhistelet on teatatud neerufunktsiooni häiretest. Skeleti kõrvaltoimete ennetamise kohta kaugelarenenud pahaloomulise haigusega (sh luukoes) patsientidel läbi viidud zoledroonhappe registreerimisuuringutest saadud ohutuse koondandmete analüüsil olid eeldatavasti zoledroonhappe kasutamisega seotud kõrvaltoimena tekkinud neerukahjustuste esinemissagedused järgmised: 3,2% hulgimüeloomi, 3,1% eesnäärme vähi, 4,3% rinnanäärme vähi, 3,2% kopsu- jt soliidtuumorite korral. 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 inhibeerivaid aineid, nagu Zoledronic acid Fresenius Kabi 4 mg/5 ml, sisaldavate ravimitega ravitud patsientidel, peamiselt vähihaigetel, on teatatud lõualuu osteonekroosist (vt lõik 4.4). Paljud neist patsientidest said keemiaravi ja kortikosteroidide ning neil esinesid lokaalse infektsiooni tunnused, kaasa arvatud osteomüeliit. Enamik neist juhtudest on tekkinud vähihaigetel hambaekstraktsiooni või muude lõualuul teostatud kirurgiliste protseduuride järgselt.

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 3862s-t) 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.

Ägeda faasi reaktsioon

See kõrvaltoime koosneb sümptomite kombinatsioonist, mis hõlmab palavikku, müalgia, peavalu, valu jäsemetes, iiveldust, oksendamist, kõhulahtisust, artralgiat ja artriiti, millele järgneb liigeste turse. Sümptomid võivad tekkida maksimaalselt kolme päeva jooksul pärast zoledroonhappe infundeerimist (kasutamisel vastavalt lõigus 4.2 toodud juhiste) ja reaktsiooni nimetatakse ka gripilaadseteks või annustamisjärgseteks sümptomiteks.

Reieluu atüüpilised murrud

Toetudes turuletulekujärgsele kogemusele, on teatatud järgnevatest kõrvaltoimetest (esinemissagedus „harv“):

Atüüpilised reieluu subtrohhanteersed ja diafüüsi murrud (bisfosfonaatide klassi kõrvaltoime).

Hüpokaltseemiaga seoses tekkivad kõrvaltoimed

Üks tähtis kindlaks tehtud risk, mis kaasneb zoledroonhappe kasutamisega kinnitatud näidustustel, on hüpokaltseemia arenemine. Kliiniliste uuringute ja turuletulekujärgsete juhtude ülevaate põhjal on piisavalt tõendatud, et zoledroonhappe ravil on seos kirjeldatud hüpokaltseemia juhtudega ning sekundaarselt arenenud südamearütmia. Samuti on tõendatud hüpokaltseemia seos sellistel juhtudel kirjeldatud sekundaarsete neuroloogiliste nähtudega nagu 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 kaudu.

4.9 Üleannustamine

Zoledronic acid Fresenius Kabi 4 mg/5 ml 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 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. See 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 rakkudesse; 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*) vältimisel prostatahvähiga patsientidel. 4 mg zoledroonhapet vähendas oluliselt patsientide osakaalu, kellel tekkis vähemalt üks LST, pikendas aja mediaani esimese LST tekkimiseni > 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 ei olnud nii tulemuslik 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 aja mediaani 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 prostatahvähiga 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 LST-dega (%)	38	49	17	25	26	33
p-väärtus	0,028		0,052		0,119	
Keskmine aeg LST-ni (päevad)	488	321	Ei saanud	Ei saanud	Ei saanud	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	-	Pole kohaldatav	Pole kohaldatav	Pole kohaldatav	Pole kohaldatav
p-väärtus	0,002		Pole kohaldatav		Pole kohaldatav	

* sh vertebraal- ja mittevertebraalmurrud

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

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

	<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	257	250	257	250	257	250
Patsientide hulk LST-dega (%)	39	48	16	22	29	34
p-väärtus	0,039		0,064		0,173	
Aja mediaan LST-	236	155	Ei	Ei	424	307

ni (päevad)			saabunud	saabunud		
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	-	Pole kohaldatav	Pole kohaldatav	Pole kohaldatav	Pole kohaldatav
p-väärtus	0,003		Pole kohaldatav		Pole kohaldatav	

* sh vertebraal- ja mittevertebraalmurrud

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

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

Tabel 4: Efektiivsuse tulemused (hulгимüeloomi ja rinnanäärmevähiga patsiendid)

	Kõik LST (+TIH)		Luumurrud*		Radioteraapia luustikule	
	Zoledroonhappe 4 mg	Pamidronaati 90 mg	Zoledroonhappe 4 mg	Pamidronaati 90 mg	Zoledroonhappe 4 mg	Pamidronaati 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	
Aja mediaan LSTni (päevad)	376	356	Ei saabunud	714	Ei saabunud	Ei saabunud
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	-	Pole kohaldatav	Pole kohaldatav	Pole kohaldatav	Pole kohaldatav
p-väärtus	0,030		Pole kohaldatav		Pole kohaldatav	

* sh vertebraal- ja mittevertebraalmurrud

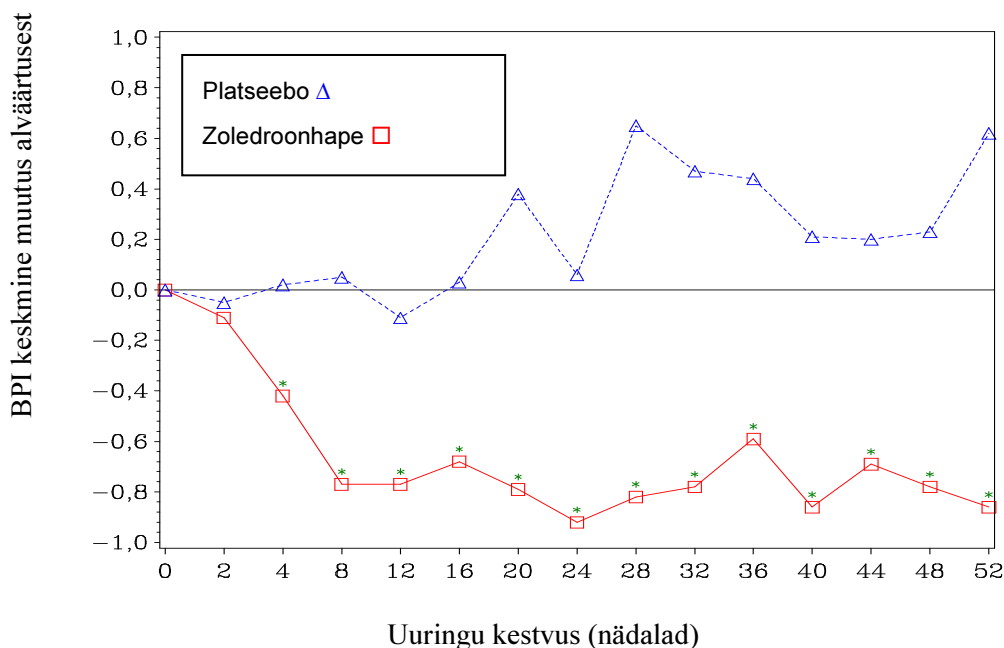
** Arvestades kõiki luustikuga seotud tüsistusi, nii koguarv kui ka aeg tüsistuse tekkeni uuringu jooksul.

4 mg zoledroonhapet uuriti topeltpimedas, randomiseeritud platseebokontrolliga uuringus, mis hõlmas 228 patsienti, kelle rinnanäärmevähi metastaaside esinemine luukoes oli dokumenteeritud. Luustikuga seotud tüsistuste (LST) kordajate suhte arvutamiseks jagati LST (välja arvatud hüperkaltseemia ja täpsustatud varasem luumurd) koguarv riskiperioodiga. Patsientidele manustati kas 4 mg zoledroonhapet või platseebot üks kord iga nelja nädala järel ühe aasta jooksul. Patsiendid jagunesid zoledroonhappe ja platseeborühma vahel võrdseks.

LST kordaja (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). Aja mediaan 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).

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 TIH ravis

Kliinilised uuringud tuumorist indutseeritud hüperkaltseemia (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 hüperkaltseemiaga patsientidel osutus ravim efektiivseks annustevahemikus 1,2...2,5 mg.

4 mg zoledroonhappe efektiivsuse hindamiseks võrreldes 90 mg pamidronaadiga kombineeriti eelnevalt kavandatud analüüsis kahe olulise TIH patsientidel läbi viidud 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
Zoledroonhape 4 mg (n=86)	45,3% (p=0,104)	82,6% (p=0,005)*	88,4% (p=0,002)*
Zoledroonhape 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

Seerumi kaltsiumisisalduse normaliseerumiseks kulunud aja mediaan oli 4 päeva. Aja mediaan 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 zoledroonhappe kohta). Zoledroonhappe erinevate annustega ravitud gruppide vahel ei olnud statistiliselt olulist erinevust.

69-le patsiendile, kellel hüperkaltseemia tekkis uuesti või kes ravile (zoledroonhape 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).

Lapsed

Kliinilise 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- 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 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) zoledroonhappiga 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 kauglearenenud 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 kõrvaltoimed¹

Närvisüsteemi häired	
Sage:	Peavalu
Südame häired	
Sage:	Tahhükardia
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Sage:	Nasofarüingit
Seedetrakti häired	
Väga sage:	Oksendamine, iiveldus
Sage:	Kõhuvalu
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	
Sage:	Valu jäsemetes, liigesevalu, lihas-skeleti valu

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Väga sage:	Palavik, väsimus
Sage:	Ägeda faasi reaktsioon, valu
Uuringud	
Väga sage:	Hüpokaltseemia
Sage:	Hüpofosfateemia

¹ Kõrvaltoimed esinemissagedusega < 5% olid meditsiiniliselt hinnatud ning näidati, et need juhtumid on kooskõlas ohutusandmetega zoledroonhappe kasutamisel vastavalt lõikudes 4.1 ja 4.2 esitatud juhistele (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 järgmisi infusioone.

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

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 kolmefaasiliselt: 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. Infusioonijaaja pikendamisel 5-lt 15-le minutile vähenes zoledroonhappe kontsentratsioon infusiooni lõpuks 30%, kuid kontsentratsioonikõvera aluse pindala suurus jäi samaks. 20-minutiline infusiooniaeg võimaldab hoida ravimi kontsentratsioonid plasmas aktsepteeritaval tasemel, mille juures neerutoksilisuse risk ei ole suurenenud.

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

In vitro uuringus on zoledroonhape näidanud vähest seondumist inimese vere rakuliste komponentidega, keskmise vere/plasma kontsentratsioonisuhtega 0,59 kontsentratsioonivahemikus 30 nanogrammi/ml kuni 5000 nanogrammi/ml. Plasmavalkudega seondumine on väike, seondumata osa on 60% 2 nanogrammi/ml juures kuni 77% 2000 nanogrammi/ml juures.

Patsientide erirühmad

Lapsed

Piiratud farmakokineetilised andmed, mis raskekujulise *osteogenesis imperfecta* ga laste kohta on, viitavad sellele, et 3..17-aastastel lastel on zoledroonhappe farmakokineetika sarnase mg/kg annuse korral samasugune nagu täiskasvanutel. 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

Zoledroonhape oli hästi talutav subkutaansel manustamisel rottidele ja intravenoosel manustamisel koertele annustes kuni 0,02 mg/kg ööpäevas 4 nädala jooksul. Rottidele subkutaanselt manustatud annused 0,001 mg/kg ööpäevas ja koertele intravenooselt 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 (NOAEL, *cumulative no adverse event level*) 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

Zoledroonhape 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 zoledroonhappel mutageenseid omadusi ja kartsinogeensustestid ei tõendanud kartsinogeenset toimet.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mannitool (E421)

Naatriumtsitraat

Süstevesi

6.2 Sobimatus

Võimalike sobimatuste vältimiseks tuleb Zoledronic acid Fresenius Kabi 4 mg/5 ml kontsentrati lahjendada 0,9% naatriumkloriidi või 5% glükoosi lahusega.

Seda ravimpreparaati ei tohi segada kaltsiumi või teisi bivalentseid katioone sisaldavate infusioonilahustega, nt Ringeri laktaatlahusega ja peab manustama ainsa intravenoosse lahusega eraldi infusioonisüsteemi kaudu.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

Pärast lahjendamist: lahuse kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2°C...8°C. 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 temperatuuril 2°C...8°C. Sel juhul tuleb jahutatud lahusel enne manustamist lasta soojeneda toatemperatuurini.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Plastviaal on toodetud värvitust polüpropüleenist ja on suletud bromobutüülkummist korki ning alumiiniumist kattega, millel on plastikust äratõmmatav detail.

Pakend sisaldab 1, 4 või 10 viaali.

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 mittedisaldava infusioonilahusega (0,9% naatriumkloriidi või 5% glükoosi lahusega).

Katsetuste jooksul klaaspudelite ja mitmete erinevat tüüpi polüvinüülkloriidist, polüetüleenist ja polüpropüleenist mahutitega (mis olid eelnevalt täidetud 0,9% naatriumkloriidi lahusega või 5% glükoosilahusega) ei esinenud kokkusobimatust Zoledronic acid Fresenius Kabi 4 mg/5 ml'ga.

Lisainfo Zoledronic acid Fresenius Kabi 4 mg/5 ml käsitlemise kohta, sealhulgas juhend vähendatud annuste valmistamiseks, 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 Zoledronic acid Fresenius Kabi 4 mg/5 ml lahust mitte kallata kanalisatsioonisüsteemi.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Fresenius Kabi Polska Sp.zo.o.
Al. Jerozolimskie 134
02-305 Warszawa
Poola

8. MÜÜGILOA NUMBER

792612

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 29.08.2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

August 2017