**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

ZOXALON 4mg/5ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Κάθε φιαλίδιο με 5 ml πυκνό διάλυμα περιέχει 4 mg zoledronic acid (anhydrous).

Ένα ml πυκνού διαλύματος περιέχει zoledronic acid (ως monohydrate) που αντιστοιχεί σε 0.8 mg zoledronic acid (anhydrous).

Έκδοχα με γνωστές δράσεις

Ένα ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 1.13 mg sodium ως sodium citrate.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Διαυγές διάλυμα, ελεύθερο σωματιδίων, με pH από 5.5 έως 7.0 και ωσμωτικότητα από 290-320 mOsm/Kg.

**4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

- Πρόληψη των συμβαμάτων σχετιζομένων με το σκελετό (παθολογικά κατάγματα, συμπίεση του νωτιαίου μυελού, ακτινοβολία ή εγχείρηση στα οστά ή υπερασβεστιαιμία προκαλούμενη από όγκο) σε ενήλικες ασθενείς με προχωρημένου σταδίου κακοήθειες που εμπλέκουν τα οστά.

-Θεραπεία ενήλικων ασθενών με υπερασβεστιαιμία προκαλούμενη από όγκο (ΤΙΗ).

**4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

To Zoxalon πρέπει να συνταγογραφείται και να χορηγείται στους ασθενείς μόνο από επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης με εμπειρία στη χορήγηση ενδοφλέβιων διφωσφονικών.

Δοσολογία

*Πρόληψη των συμβαμάτων σχετιζομένων με το σκελετό σε ασθενείς με προχωρημένου σταδίου*

*κακοήθειες που εμπλέκουν τα οστά*

*Ενήλικες και* ηλικιωμένοι

Η συνιστώμενη δόση στη πρόληψη των συμβαμάτων σχετιζομένων με το σκελετό σε ασθενείς με

προχωρημένου σταδίου κακοήθειες που εμπλέκουν τα οστά είναι 4 mg zoledronic acid κάθε 3 έως

4 εβδομάδες.

Στους ασθενείς θα πρέπει επίσης να χορηγείται ένα, από του στόματος, συμπλήρωμα ασβεστίου των 500 mg και 400IU βιταμίνης D ημερησίως.

Για τη λήψη της απόφασης για τη θεραπεία ασθενών με οστικές μεταστάσεις για την πρόληψη συμβαμάτων που σχετίζονται με το σκελετό θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη ότι η έναρξη της επίδρασης της θεραπείας είναι 2-3 μήνες.

Θεραπεία της ΤΙΗ

*Ενήλικες και ηλικιωμένοι*

Η συνιστώμενη δοσολογία σε υπερασβεστιαιμία (ασβέστιο ορού μετά από διόρθωση λευκωματίνης

>12.0 mg/dl ή 3.0 mmol/1) είναι 4 mg zoledronic acid.

*Νεφρική ανεπάρκεια*

 *ΤΙΗ:*

 Η θεραπεία με Zoxalon σε ασθενείς με ΤΙΗ οι οποίοι είχαν επίσης σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια θα πρέπει να πραγματοποιηθεί μόνο μετά από αξιολόγηση των κινδύνων και ωφελειών της θεραπείας. Σε κλινικές μελέτες, οι ασθενείς με κρεατινίνη ορού >400 μmol/1 ή 4,5 mg/dl εξαιρέθηκαν. Η ρύθμιση της δόσης δεν είναι απαραίτητη σε ασθενείς με ΤΙΗ και κρεατινίνη ορού <400 μmol/l ή 4,5 mg/dl (βλ. παράγραφο 4.4).

*Πρόληψη των συμβαμάτων σχετιζομένων με το σκελετό σε ασθενείς με προχωρημένου σταδίου κακοήθειες που εμπλέκουν τα οστά:*

Κατά την έναρξη θεραπείας με Zoxalon σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα ή με μεταστατικές οστικές αλλοιώσεις από συμπαγείς όγκους, θα πρέπει να καθορίζεται η κρεατινίνη του ορού και η κάθαρση της κρεατινίνης (CLcr). Η κάθαρση κρεατινίνης υπολογίζεται από την κρεατινίνη του ορού χρησιμοποιώντας την εξίσωση Cockcroft-Gault. Το Zoxalon δεν συνιστάται στους ασθενείς που παρουσιάζουν σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια η οποία καθορίζεται γι’αυτόν τον πληθυσμό ως CLcr<30 ml/min πριν την έναρξη της θεραπείας. Σε κλινικές μελέτες με Zoxalon, οι ασθενείς με κρεατινίνη ορού>265 μmol/l ή 3,0 mg/dl εξαιρέθηκαν.

Σε ασθενείς με οστικές μεταστάσεις που παρουσιάζουν ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια η οποία καθορίζεται για τον πληθυσμό αυτόν ως CLcr 30–60 ml/min, πριν την έναρξη της θεραπείας συνιστάται η ακόλουθη δόση Zoxalon (βλ. επίσης παράγραφο 4.4):

**Τιμή αναφοράς κάθαρσης κρεατινίνης Συνιστώμενη δόση Zoxalon\***

 **(ml/min)**

>60 4.0 mg zoledronic acid

50-60 3.5 mg\* zoledronic acid

40-49 3.3 mg\* zoledronic acid

 30-39 3.0 mg\* zoledronic acid

\*Οι δόσεις έχουν υπολογισθεί με την υπόθεση ότι ο στόχος AUC είναι 0,66 (mg•hr/l) (CLcr=75 ml/min). Οι μειωμένες δόσεις για ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια αναμένεται να επιτύχουν την ίδια AUC όπως αυτή που παρατηρείται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 75 ml/min.

Μετά την έναρξη της θεραπείας, η κρεατινίνη του ορού θα πρέπει να υπολογίζεται πριν από κάθε δόση Zoxalon και η θεραπεία θα πρέπει να μην χορηγείται εάν η νεφρική λειτουργία επιδεινωθεί. Σε κλινικές μελέτες επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας καθορίστηκε ως εξής:

- Για ασθενείς με φυσιολογική τιμή αναφοράς κρεατινίνης ορού (<1,4 mg/dl ή <124 μmol/l), αύξηση κατά 0,5 mg/dl ή 44 μmol/l.

- Για ασθενείς με παθολογική τιμή αναφοράς κρεατινίνης ορού (>1,4 mg/dl ή >124 μmol/l), αύξηση κατά 1,0 mg/dl ή 88 μmol/l.

Σε κλινικές μελέτες, η αγωγή με Zoxalon συνεχίσθηκε μόνο όταν τα επίπεδα κρεατινίνης επανήλθαν σε εύρος 10% της βασικής τιμής αναφοράς (βλ. παράγραφο 4.4). Η αγωγή με Zoxalon θα πρέπει να συνεχισθεί στην ίδια δόση που χορηγούνταν πριν την διακοπή της αγωγής.

*Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του zoledronic acid σε παιδιά ηλικίας 1 έτους ως 17 ετών δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.4 και 5.1 αλλά δε μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

Τρόπος Χορήγησης

Ενδοφλέβια χρήση.

To Zoxalon 4,0 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση, περεταίρω αραιωμένο στα 100 ml (βλ. παράγραφο 6.6) θα πρέπει να χορηγείται ως εφάπαξ ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα όχι μικρότερο των 15 λεπτών.

Σε ασθενείς με ήπια ως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, συνιστώνται μειωμένες δόσεις Zoxalon (βλ. παράγραφο «δοσολογία» παραπάνω και παράγραφο 6.3).

Οδηγίες για παρασκευή μειωμένων δόσεων Zoxalon

Ανασύρατε έναν καθορισμένο όγκο του πυκνού διαλύματος, όπως παρακάτω:

4,4 ml για δόση 3,5 mg

4,1 ml για δόση 3,3 mg

3,8 ml για δόση 3,0 mg

Η ανασυρθείσα ποσότητα του πυκνού διαλύματος πρέπει να διαλύεται περαιτέρω σε 100 ml στείρου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 0,9% w/v ή σε διάλυμα γλυκόζης 0,5% w/v. Η δόση θα πρέπει να χορηγείται ως εφάπαξ ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα όχι μικρότερο των 15 λεπτών.

Το πυκνό διάλυμα Zoxalon δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα εγχεόμενα διαλύματα τα οποία περιέχουν ασβέστιο ή άλλα δισθενή κατιόντα όπως το γαλακτικό διάλυμα Ringer's και θα πρέπει να χορηγείται ως μόνο ενδοφλέβιο διάλυμα σε ξεχωριστή γραμμή έγχυσης.

Οι ασθενείς πρέπει να διατηρούνται καλά ενυδατωμένοι πριν από και μετά από τη χορήγηση του Zoxalon.

*Για οδηγίες σχετικά με την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.*

**4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία, σε άλλα διφοσφωνικά ή σε κάποιο από τα έκδοχα που παρατίθενται στην παράγραφο 6.1.

Γαλουχία (βλ. Παράγραφο 4.6)

**4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Γενικά

Οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται επαρκώς πριν τη χορήγηση Zoxalon ώστε να επιβεβαιωθεί ότι είναι επαρκώς ενυδατωμένοι.

Θα πρέπει να αποφευχθεί η υπερυδάτωση των ασθενών που έχουν κίνδυνο καρδιακής ανεπάρκειας.

Μετά την έναρξη θεραπείας με Zoxalon, θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά οι συνήθεις μεταβολικοί παράγοντες, που σχετίζονται με την υπερασβεστιαιμία, όπως επίπεδα ασβεστίου, φωσφορικών και μαγνησίου στον ορό. Εάν παρουσιασθεί υποασβεστιαιμία, υποφωσφαταιμία ή υπομαγνησιαιμία μπορεί να απαιτηθεί μικρής διάρκειας συμπληρωματική αγωγή. Ασθενείς με υπερασβεστιαιμία που δεν υπόκεινται σε θεραπεία έχουν γενικώς νεφρική ανεπάρκεια κάποιου βαθμού, για αυτό το λόγο ο έλεγχος της νεφρικής τους λειτουργίας θα πρέπει να προβλεφθεί.

To Zoxalon, περιέχει την ίδια δραστική ουσία που συναντάται στα προϊόντα που περιέχουν zoledronic acid που χρησιμοποιούνται για ενδείξεις οστεοπόρωσης. Ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Zoxalon δεν θα πρέπει να λαμβάνουν παράλληλα θεραπεία με άλλα προϊόντα που περιέχουν zoledronic acid ή οποιοδήποτε άλλο διφωσφονικό καθώς οι συνδυασμένες επιδράσεις αυτών των παραγόντων είναι άγνωστες.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1mmol νατρίου (23 mg) ανά φιαλίδιο, δηλ. ουσιαστικά είναι «ελεύθερο νατρίου».

Νεφρική ανεπάρκεια

Ασθενείς με TIH και με ένδειξη επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας θα πρέπει καταλλήλως να αξιολογηθούν και να δοθεί προσοχή στο εάν το πιθανό όφελος της αγωγής με Zoxalon υπερτερεί του πιθανού κινδύνου.

Στην απόφαση να δοθεί αγωγή σε ασθενείς με οστικές μεταστάσεις για τη πρόληψη των συμβαμάτων σχετιζομένων με το σκελετό θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι για την έναρξη του θεραπευτικού αποτελέσματος απαιτούνται 2-3 μήνες.

To Zoxalon έχει σχετισθεί με αναφορές νεφρικής δυσλειτουργίας. Στους παράγοντες, οι οποίοι πιθανόν αυξάνουν τη πιθανότητα επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας, περιλαμβάνονται η αφυδάτωση, η προϋπάρχουσα νεφρική βλάβη, οι πολλαπλοί κύκλοι Zoxalon και άλλων διφωσφονικών καθώς επίσης και η χρήση άλλων νεφροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων. Παρόλο που ο κίνδυνος μειώνεται με δόση 4 mg zoledronic acid χορηγούμενη σε χρονικό διάστημα 15 λεπτών, επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας μπορεί ακόμα να παρουσιασθεί. Επιδείνωση της νεφρικής λειτουργείας, εξέλιξη σε νεφρική ανεπάρκεια και αιμοκάθαρση έχουν αναφερθεί σε ασθενείς μετά την αρχική δόση ή μετά από εφάπαξ δόση zoledronic acid. Αυξήσεις της κρεατινίνης ορού μπορεί επίσης να παρουσιασθούν, αν και λιγότερο συχνά, σε κάποιους ασθενείς με χρόνια χορήγηση του Zoxalon στις συνιστώμενες δόσεις για τη πρόληψη των συμβαμάτων σχετιζομένων με το σκελετό.

Τα επίπεδα κρεατινίνης του ορού στους ασθενείς θα πρέπει να έχουν μετρηθεί πριν από κάθε δόση Zoxalon. Σε ασθενείς με οστικές μεταστάσεις, με ήπια έως μέτρια νεφρική βλάβη, κατά την έναρξη της θεραπείας συνιστώνται χαμηλότερες δόσεις zoledronic acid. Σε ασθενείς που εμφανίζεται ένδειξη νεφρικής επιδείνωσης κατά τη διάρκεια της αγωγής, το Zoxalon θα πρέπει να μην χορηγείται. To Zoxalon πρέπει να χορηγηθεί μόνον όταν τα επίπεδα κρεατινίνης του ορού επανέλθουν σε εύρος 10% της βασικής τιμής αναφοράς (βλ. παράγραφο 4.2). H θεραπεία με Zoxalon θα πρέπει να συνεχίζεται με την ίδια δόση που χορηγείτο πριν τη διακοπή της θεραπείας.

Έχοντας υπ’ όψη την πιθανή επίδραση των διφωσφονικών, συμπεριλαμβανομένου το Zoxalon, στη νεφρική λειτουργία, την έλλειψη δεδομένων κλινικής ασφάλειας σε ασθενείς με βαριά νεφρική βλάβη (στις κλινικές μελέτες ορίσθηκε ως κρεατινίνη ορού ≥400 μmol/l ή ≥4,5 mg/dl για ασθενείς με ΤΙΗ και ≥265 μmol/l ή ≥3,0 mg/dl για ασθενείς με καρκίνο και οστικές μεταστάσεις, αντίστοιχα) στην τιμή αναφοράς και την ύπαρξη περιορισμένου μόνον αριθμού φαρμακοκινητικών δεδομένων σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια στη τιμή αναφοράς (κάθαρση κρεατινίνης<30 ml/min), η χρήση του Zoxalon δε συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια.

Ηπατική ανεπάρκεια

Επειδή υπάρχουν περιορισμένα κλινικά δεδομένα, σε ασθενείς με βαριά ηπατική ανεπάρκεια δεν

μπορούν να δοθούν δοσολογικές συστάσεις σε αυτούς τους ασθενείς.

Οστεονέκρωση της γνάθου

Έχει αναφερθεί οστεονέκρωση της γνάθου (ONJ) σε ασθενείς κυρίως εκείνους με καρκίνο που ελάμβαναν θεραπευτικά σχήματα με φαρμακευτικά προϊόντα που παρεμποδίζουν την οστική επαναρρόφηση όπως το Zoxalon. Πολλοί από αυτούς τους ασθενείς ελάμβαναν επίσης χημειοθεραπεία και κορτικοστεροειδή. Η πλειονότητα των αναφερθέντων περιπτώσεων έχει συσχετισθεί με επεμβάσεις στα δόντια όπως εξαγωγή δοντιού. Πολλοί είχαν σημεία τοπικής λοίμωξης συμπεριλαμβανομένης της οστεομυελίτιδας.

Οι παρακάτω παράγοντες κινδύνου θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη όταν αξιολογείται ο κίνδυνος ενός ασθενή για την ανάπτυξη οστεονέκρωσης της γνάθου.

- Η ισχύς του διφωσφονικού (υψηλότερος κίνδυνος για δραστικές ουσίες υψηλότερης δραστικότητας), η οδός χορήγησης (υψηλότερος κίνδυνος για την παρεντερική χορήγηση) και η αθροιστική δόση

- Καρκίνος, χημειοθεραπεία, (βλ. παράγραφο 4.5), ακτινοθεραπεία, κορτικοστεροειδή, κάπνισμα

- Ιστορικό οδοντικής νόσου, κακή στοματική υγιεινή, περιοδοντική νόσος, επεμβατικές οδοντιατρικές διαδικασίες και οδοντοστοιχίες με κακή εφαρμογή

Οδοντιατρικός έλεγχος με κατάλληλη προληπτική οδοντιατρική παρέμβαση θα πρέπει να εξετασθεί πριν τη θεραπεία με διφωσφονικά σε ασθενείς με συνοδούς παράγοντες κινδύνου.

Όταν αυτοί οι ασθενείς είναι σε αγωγή θα πρέπει, εάν είναι δυνατόν, να αποφεύγουν τις επεμβατικές οδοντιατρικές παρεμβάσεις. Για τους ασθενείς που αναπτύσσουν οστεονέκρωση της γνάθου ενώ είναι σε θεραπεία με διφωσφονικά, η χειρουργική στα δόντια μπορεί να παροξύνει την κατάσταση. Στους ασθενείς που απαιτούνται οδοντιατρικές παρεμβάσεις δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα που να υποδηλώνουν ότι η διακοπή των διφωσφονικών μειώνει τον κίνδυνο οστεονέκρωσης της γνάθου. Η κλινική κρίση του θεράποντα ιατρού θα πρέπει να καθοδηγεί το σχέδιο χειρισμού κάθε ασθενή με βάση την ατομική εκτίμηση κινδύνου/ωφέλειας.

Μυοσκελετικός πόνος

Σύμφωνα με την εμπειρία που αποκτήθηκε μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, σοβαρός πόνος των οστών των συνδέσμων και/ή των μυών έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν Zoxalon. Ωστόσο αυτές οι εκθέσεις δεν ήταν συχνές. Ο χρόνος ως την έναρξη των συμπτωμάτων ποικίλει από μία ημέρα ως αρκετούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Οι περισσότεροι ασθενείς ανακουφίσθηκαν από τα συμπτώματα μετά τη διακοπή της θεραπείας. Μια υποομάδα παρουσίασε υποτροπή των συμπτωμάτων όταν επαναπροκλήθηκε με Zoxalon ή άλλο διφωσφονικό.

Άτυπα κατάγματα του μηριαίου οστού

Άτυπα υποτροχαντήρια κατάγματα και κατάγματα της διάφυσης του μηριαίου έχουν αναφερθεί με θεραπεία με διφωσφονικά, κυρίως σε ασθενείς που λαμβάνουν μακροχρόνια θεραπεία για την οστεοπόρωση. Αυτά τα εγκάρσια ή μικρά λοξά κατάγματα μπορούν να συμβούν οπουδήποτε κατά μήκος του μηριαίου οστού, από ακριβώς κάτω από τον ελάσσονα τροχαντήρα μέχρι και ακριβώς επάνω από το υπερκονδύλιο κύρτωμα. Αυτά τα κατάγματα συμβαίνουν μετά από μικρό ή καθόλου τραυματισμό και μερικοί ασθενείς βιώνουν πόνο στο μηρό ή στη βουβωνική χώρα, που συνδέεται συχνά με απεικονιστικά ευρήματα των καταγμάτων κόπωσης, εβδομάδες ή και μήνες πριν παρουσιάσουν πλήρες κάταγμα μηριαίου. Τα κατάγματα είναι συχνά αμφοτερόπλευρα, ως εκ τούτου το αντίπλευρο μηριαίο οστούν πρέπει να εξεταστεί σε ασθενείς που έλαβαν διφωσφωνικά και που έχουν υποστεί κάταγμα του μηριαίου άξονα. Πτωχή επούλωση των καταγμάτων αυτών έχει επίσης αναφερθεί. Η διακοπή των διφωσφονικών σε ασθενείς που υπάρχει υποψία ότι έχουν άτυπο κάταγμα μηριαίου θα πρέπει να εκτιμηθεί εν αναμονή της αξιολόγησης του ασθενούς, με βάση την εξατομικευμένη αξιολόγηση του κινδύνου οφέλους.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με διφωσφονικά οι ασθενείς πρέπει να ευαισθητοποιούνται ώστε να αναφέρουν οποιοδήποτε πόνο στο μηρό, στο ισχίο ή στη βουβωνική χώρα και κάθε ασθενής που παρουσιάζει αυτά τα συμπτώματα πρέπει να αξιολογείται για ατελές κάταγμα του μηριαίου.

Υπασβεστιαιμία

Έχει αναφερθεί υπασβεστιαιμία σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με Zoxalon. Καρδιακή αρρυθμία και νευρολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες (στις οποίες περιλαμβάνονται σπασμοί, αιμωδία και τετανία) έχουν αναφερθεί δευτεροπαθείς σε περιπτώσεις σοβαρής υπασβεστιαιμίας. Περιστατικά σοβαρής υπασβεστιαιμίας για την αντιμετώπιση των οποίων απαιτήθηκε εισαγωγή σε νοσοκομείο έχουν αναφερθεί. Σε μερικές περιπτώσεις η υπασβεσταιμία μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή (βλ. παράγραφο 4.8).

**4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Σε κλινικές δοκιμές το Zoxalon έχει συγχορηγηθεί, χωρίς να υπάρξει κάποια κλινικά φανερή αλληλεπίδραση με κοινά αντικαρκινικά φάρμακα, διουρητικά, αντιβιοτικά και αναλγητικά. Παρόλο που δεν έχουν διεξαχθεί κανονικές κλινικές μελέτες αλληλεπίδρασης, το zoledronic acid δείχνει ότι δεν δεσμεύεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος και δεν αναστέλλει τα ένζυμα Ρ450 in vitro (βλ. παράγραφο5.2).

Συνιστάται προσοχή, όταν χορηγούνται διφωσφονικά με αμινογλυκοσίδες, λόγω του ότι και οι δύο παράγοντες μπορεί να έχουν προσθετική δράση, με αποτέλεσμα να μειώσουν τα επίπεδα ασβεστίου για μεγαλύτερα χρονικά διαστήματα από αυτά που απαιτούνται.

Απαιτείται προσοχή όταν το Zoxalon χρησιμοποιείται με άλλα πιθανώς νεφροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα. Πρέπει να δοθεί προσοχή στην πιθανότητα πρόκλησης υπομαγνησιαιμίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα, ο κίνδυνος νεφρικής δυσλειτουργίας μπορεί ν' αυξηθεί όταν τα ενδοφλέβια διφωσφονικά χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με θαλιδομίδη.

Συνιστάται προσοχή όταν το Zoxalon χορηγείται με αντιαγγειογενετικά φαρμακευτικά προϊόντα καθώς έχει παρατηρηθεί αύξηση της συχνότητας εμφάνισης οστεονέκρωσης της γνάθου (ΟΝJ) σε ασθενείς που υποβάλλονταν ταυτόχρονα σε θεραπεία με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.

**4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

Εγκυμοσύνη

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση του zoledronic acid σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα με το zoledronic acid κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. To Zoxalon δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το zoledronic acid απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. To Zoxalon αντενδείκνυται σε θηλάζουσες μητέρες (βλ. παράγραφο 4.3).

Γονιμότητα

To zoledronic acid έχει αξιολογηθεί για πιθανές ανεπιθύμητες επιδράσεις στη γονιμότητα της γονικής και της F1 γενεάς. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα μεγιστοποιημένες φαρμακολογικές επιδράσεις που θεωρείται ότι σχετίζονται με την οφειλόμενη στη δραστική ουσία αναστολή του μεταβολισμού του σκελετικού ασβεστίου, με αποτέλεσμα την περιγεννητική υπασβεστιαιμία, μια επίδραση της κατηγορίας των διφοσφωνικών, δυστοκία και πρόωρο τερματισμό της μελέτης. Κατά συνέπεια τα αποτελέσματα αυτά απέκλεισαν τον καθορισμό οριστικής επίδρασης του zoledronic acid στη γονιμότητα στους ανθρώπους.

**4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Ανεπιθύμητες ενέργειες όπως η ζάλη και η υπνηλία μπορεί να έχουν επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών, Συνεπώς θα πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή στη χρήση του Zoxalon παράλληλα με οδήγηση ή χειρισμό μηχανημάτων.

**4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Εντός τριών ημερών από την χορήγηση του Zoxalon έχει συχνά αναφερθεί μία αντίδραση οξείας φάσεως με συμπτώματα που περιλαμβάνουν πόνο στα οστά, πυρετό, κόπωση, αρθραλγία, μυαλγία και ρίγη, αυτά τα συμπτώματα συνήθως υποχωρούν μέσα σε λίγες ημέρες (βλ. περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών).

Οι ακόλουθοι είναι σημαντικοί αναγνωρισμένοι κίνδυνοι με το Zoxalon στις εγκεκριμένες ενδείξεις: Διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας, οστεονέκρωση της γνάθου, αντίδραση οξείας φάσεως, υπασβεστιαιμία, οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες, κολπική μαρμαρυγή, αναφυλαξία. Οι συχνότητες για κάθε ένα από αυτούς τους αναγνωρισμένους κινδύνους παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες, στον Πίνακα 1, έχουν συγκεντρωθεί από κλινικές μελέτες και από αναφορές που ελήφθησαν μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, κυρίως μετά από χρόνια θεραπεία με zoledronic acid 4 mg.

**Πίνακας 1**

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατατάσσονται υπό τίτλους συχνότητας, όπου πρώτα είναι οι πιο συχνές, ακολουθώντας το παρακάτω σχήμα: Πολύ συχνές (>1/10), συχνές (>1/100 έως <1/10), όχι συχνές (>1/1.000 έως <1/100), σπάνιες (>1/10.000 έως <1/1.000), πολύ σπάνιες (<1/10.000), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

|  |  |
| --- | --- |
| ***Διαταραχές******του αιμοποιητικού και τον*** | ***λεμφικού συστήματος*** |
| Συχνές: |  | Αναιμία |
| Όχι συχνές: |  | Θρομβοκυτταροπενία, λευκοπενία |
| Σπάνιες: |  | Πανκυτταροπενία |
| *Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος* |  |
| Όχι συχνές: |  | Αντίδραση υπερευαισθησίας |
| Σπάνιες: |  | Αγγειονευρωτικό οίδημα |
| *Ψυχιατρικές διαταραχές* |  |  |
| Όχι συχνές: |  | Ανησυχία, διαταραχές ύπνου |
| Σπάνιες: |  | Σύχγυση |
| *Διαταραχές του νευρικού συστήματος* |  |  |
| Συχνές: |  | Κεφαλαλγία |
| Όχι συχνές:Πολύ σπάνιες: |  | Ζάλη, παραισθησία, διαταραχή γεύσης υπαισθησία, υπεραισθησία, τρόμος, υπνηλίαΣπασμοί, αιμωδία και τετανία (δευτεροπαθείς προς την υπασβεστιαιμία) |
| *Οφθαλμικές διαταραχές* |  |
| Συχνές: | Επιπεφυκίτιδα |
| Όχι συχνές: | Θόλωση της όρασης, σκληρίτιδα και φλεγμονή |
|  | του οφθαλμικού κόγχου |
| Πολύ σπάνιες: | Ραγοειδίτις, επισκληρίτις |
| *Καρδιακές διαταραχές* |  |
| Όχι συχνές: | Υπέρταση, υπόταση, κολπική μαρμαρυγή, |
|  | υπόταση που οδηγεί σε συγκοπή ή |
|  | κυκλοφορική κατέρρειψη |
| Σπάνιες:Πολύ σπάνιες: | ΒραδυκαρδίαΚαρδιακή αρρυθμία (δευτεροπαθείς προς την υπασβεστιαιμία) |
| *Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου* |
| Όχι συχνές: | Δύσπνοια, βήχας, βρογχόσπασμος |
| Σπάνιες  | Διάμεση πνευμονοπάθεια  |
| *Διαταραχές του γαστρεντερικού* |  |
| Συχνές: | Ναυτία, έμετος, ανορεξία |
| Όχι συχνές: | Διάρροια, δυσκοιλιότητα, επιγάστριο άλγος, |
|  | δυσπεψία, στοματίτιδα, ξηροστομία |
| *Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού* |
| Όχι συχνές: | Κνησμός, εξάνθημα (συμπεριλαμβανομένου |
|  | του ερυθηματώδους και κηλιδώδους), |
|  | αυξημένη εφίδρωση |
| *Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού* |
| Συχνές: | Πόνος στα οστά, μυαλγία, αρθραλγία, |
|  | γενικευμένος πόνος |
| Όχι συχνές: | Μυϊκές κράμπες, οστεονέκρωση της γνάθου |
| *Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων* | *οδών* |
| Συχνές: | Νεφρική βλάβη |
| Όχι συχνές: | Οξεία νεφρική ανεπάρκεια, αιματουρία, |
|  | πρωτεϊνουρία |
| *Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης* |
| Συχνές: | Πυρετός, σύνδρομο γρίπης (περιλαμβανομένης |
|  | κόπωσης, ρίγους, κακουχίας και εξάψεων) |
| Όχι συχνές: | Αδυναμία, περιφερικό οίδημα, αντιδράσεις στο |
|  | σημείο της ένεσης (περιλαμβανομένου πόνου, |
|  | ερεθισμού, οιδήματος, σκληρίας), πόνος στο |
|  | στήθος, αύξηση βάρους,αναφυλακτική |
|  | αντίδραση/σοκ, κνίδωση |
| *Παρακλινικές εξετάσεις* |  |
| Πολύ συχνές: | Υποφωσφαταιμία |
| Συχνές: | Αύξηση της κρεατινίνης και ουρίας του |
|  | αίματος, υποασβεστιαιμία |
| Όχι συχνές: | Υπομαγνησιαιμία, υποκαλιαιμία |
| Σπάνιες: | Υπερκαλιαιμία, υπερνατριαιμία |

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

*Διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας*

To Zoxalon έχει συσχετισθεί με αναφορές νεφρικής δυσλειτουργίας. Σε μια συγκεντρωτική ανάλυση των δεδομένων για την ασφάλεια από τις εγκριτικές μελέτες του Zoxalon για την πρόληψη των σχετιζομένων με το σκελετό συμβάντων σε ασθενείς με προχωρημένου σταδίου κακοήθειες που εμπλέκουν τα οστά, η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών νεφρικής δυσλειτουργίας για τις οποίες υπήρχε υποψία συσχέτισης με το Zoxalon ήταν: πολλαπλό μυέλωμα (3,2%), καρκίνος του προστάτη (3,1%), καρκίνος του μαστού (4,3%), πνεύμονες και άλλοι συμπαγείς όγκοι (3,2%).

Παράγοντες που μπορεί να αυξάνουν την πιθανότητα επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας περιλαμβάνουν αφυδάτωση, προϋπάρχουσα νεφρική δυσλειτουργία, πολλαπλούς κύκλους θεραπείας με Zoxalon ή άλλα διφοσφωνικά, όπως επίσης την ταυτόχρονη χρήση νεφροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων ή χρήση συντομότερου χρόνου έγχυσης από τον γενικά συνιστώμενο. Νεφρική επιδείνωση, εξέλιξη σε νεφρική ανεπάρκεια και αιμοκάθαρση έχει αναφερθεί σε ασθενείς μετά την αρχική δόση ή μια εφάπαξ δόση 4 mg zoledronic acid (βλ. παράγραφο 4.4).

*Οστεονέκρωση της γνάθου*

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οστεονέκρωσης (κατά κύριο λόγο της γνάθου) κυρίως σε ασθενείς με καρκίνο που έλαβαν αγωγή με φαρμακευτικά προϊόντα που παρεμποδίζουν την οστική επαναρρόφηση όπως το Zoxalon. Πολλοί από αυτούς τους ασθενείς παρουσίασαν σημεία τοπικών λοιμώξεων συμπεριλαμβανομένης της οστεομυελίτιδας και η πλειονότητα των αναφορών αυτών αφορά σε καρκινοπαθείς μετά από εξαγωγές δοντιών ή άλλες οδοντιατρικές παρεμβάσεις. Η οστεονέκρωση της γνάθου έχει πολυάριθμους τεκμηριωμένους, παράγοντες κινδύνου που περιλαμβάνουν διάγνωση καρκίνου, συνοδούς θεραπείες (π.χ. χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία, κορτικοστεροειδή) και συνοδούς νοσηρές καταστάσεις (π.χ. αναιμία, διαταραχές στην πήξη του αίματος, λοιμώξεις, προϋπάρχοντα στοματικά νοσήματα). Αν και η συσχέτιση δεν έχει καθορισθεί, συνιστάται να αποφευχθεί η χειρουργική παρέμβαση στα δόντια διότι μπορεί έτσι η ανάρρωση να επιμηκυνθεί (βλ. παράγραφο 4.4).

*Κολπική μαρμαρυγή*

Σε μία 3ετή, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη μελέτη που αξιολόγησε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του ζολεδρονικού οξέος 5 mg άπαξ ετησίως έναντι εικονικού φαρμάκου στη θεραπεία της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης (ΡΜΟ) η συνολική επίπτωση της κολπικής μαρμαρυγής ήταν 2,5% (96 από 3.862) and 1,9% (75 από 3.852) σε ασθενείς που ελάμβαναν ζολεδρονικό οξύ και εικονικό φάρμακο αντίστοιχα. Το ποσοστό σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών κολπικής μαρμαρυγής ήταν 1,3% (51 από 3.862) και 0,6%(22 από 3.852) σε ασθενείς που ελάμβαναν ζολεδρονικό οξύ και εικονικό φάρμακο αντίστοιχα. Η ανισορροπία που παρατηρήθηκε σε αυτή τη μελέτη δεν έχει παρατηρηθεί σε άλλες μελέτες, με ζολεδρονικό οξύ περιλαμβανομένων και αυτών με Zoxalon (zoledronic acid) 4 mg κάθε 3-4 εβδομάδες σε ογκολογικούς ασθενείς. Ο μηχανισμός πίσω από την αυξημένη επίπτωση κολπικής μαρμαρυγής σε αυτή μόνο την κλινική μελέτη είναι άγνωστος.

*Αντίδραση οξείας φάσης*

Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια συνίσταται από μία ομάδα συμπτωμάτων που περιλαμβάνουν πυρετό, μυαλγία, κεφαλαλγία, πόνο στα άκρα, ναυτία, εμετό, διάρροια και αρθραλγία. Ο χρόνος έναρξης είναι ≤3 ημέρες μετά την έγχυση του Zoxalon και η αντίδραση αναφέρεται και με τους όρους συμπτώματα «που μοιάζουν με γρίπη» ή «μετά από τη χορήγηση».

*Άτυπα κατάγματα του μηριαίου*

Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, οι ακόλουθες αντιδράσεις έχουν αναφερθεί

(συχνότητα σπάνιες):

Άτυπα υποτροχαντήρια κατάγματα και κατάγματα της διάφυσης του μηριαίου (ανεπιθύμητη ενέργεια

της κατηγορίας των διφωσφονικών).

*Ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την υπασβεστιαιμία*

Η υπασβεστιαιμία είναι ένας σημαντικός αναγνωρισμένος κίνδυνος με το Zoxalon στις εγκεκριμένες του ενδείξεις. Με βάση την επισκόπηση τόσο των κλινικών μελετών όσο και των περιστατικών μετά από την κυκλοφορία του φαρμάκου, υπάρχουν αρκετά στοιχεία ώστε να υποστηριχθεί μια συσχέτιση μεταξύ της θεραπείας με Zoxalon, του αναφερόμενου περιστατικού υπασβεστιαιμίας και της δευτερογενούς ανάπτυξης καρδιακής αρρυθμίας. Επιπλέον, υπάρχουν στοιχεία συσχέτισης μεταξύ της υπασβεστιαιμίας και των δευτερογενών νευρολογικών ανεπιθύνητων ενεργειών που αναφέρονται σε αυτά τα περιστατικά και στις οποίες περιλαμβάνονται σπασμοί, αιμωδία και τετανία (βλ. παράγραφο 4.4).

**4.9 Υπερδοσολογία**

Η κλινική εμπειρία με οξεία υπερδοσολογία του Zoxalon είναι περιορισμένη. Έχει αναφερθεί κατά λάθος χορήγηση δόσεων έως 48 mg zoledronic acid. Ασθενείς που έλαβαν μεγαλύτερες δόσεις από τις συνιστώμενες (βλ. παράγραφο 4.2) πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά, καθώς έχουν παρατηρηθεί, νεφρική δυσλειτουργία (περιλαμβανομένης της νεφρικής ανεπάρκειας) και ανωμαλίες των ηλεκτρολυτών στον ορό (περιλαμβανομένου του ασβεστίου του φωσφόρου και του μαγνησίου). Σε περίπτωση υποασβεστιαιμίας, θα πρέπει να χορηγείται γλυκονικό ασβέστιο με έγχυση σύμφωνα με τις ενδείξεις της κλινικής πρακτικής.

**5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

**5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα για τη θεραπεία οστικών νόσων, διφωσφονικά, κωδικός ATC: M05BA08

To zoledronic acid ανήκει στην κατηγορία διφωσφονικών ουσιών και δρα κατά κύριο λόγο στα οστά. Είναι ένας αναστολέας της οστεοκλαστικής επαναρρόφησης.

Η εκλεκτική δράση των διφωσφονικών στα οστά βασίζεται στην υψηλή έλξη που παρουσιάζουν τα μεταλλικά άλατα στα οστά, αλλά ο ακριβής μοριακός μηχανισμός που οδηγεί στην αναστολή της οστεοκλαστικής δραστηριότητας δεν έχει ακόμη ελεγχθεί πλήρως. Σε μακροχρόνιες μελέτες με ζώα το zoledronic acid αναστέλλει την επαναρρόφηση των οστών χωρίς να έχει ανεπιθύμητες επιδράσεις στον σχηματισμό, στην επίστρωση μετάλλων ή στις κινητικές ιδιότητες των οστών.

Επιπρόσθετα του ότι είναι ένας ισχυρός αναστολέας της επαναρρόφησης των οστών, το zoledronic acid έχει επίσης πολλές αντιογκικές ιδιότητες που θα μπορούσαν να συνεισφέρουν στη συνολική αποτελεσματικότητα στη θεραπεία της μεταστατικής νόσου των οστών. Οι ακόλουθες ιδιότητες έχουν δειχθεί σε προκλινικές μελέτες:

* *In vivo:* Αναστολή της οστεοκλαστικής επαναρρόφησης των οστών η οποία αλλάζει το μικροπεριβάλλον του μυελού των οστών, κάνοντας το να συντελλεί λιγότερο στην κυτταρική ανάπτυξη του όγκου, αντι-αγγειογενετική δραστηριότητα και δραστηριότητα κατά του πόνου. *In vitro:* Αναστολή του οστεοβλαστικού πολλαπλασιασμού, άμεση κυτταροστατική και προ-αποπτωτική δραστηριότητα στα κύτταρα του όγκου, συνεργική κυτταροστατική δράση μαζί με άλλα φάρμακα κατά του καρκίνου, αντι-προσκολλητική/διηθητική δραστηριότητα.

Αποτελέσματα κλινικής μελέτης για τη πρόληψη των συμβαμάτων σχετιζομένων με το σκελετό σε ασθενείς με κακοήθειες προχωρημένου σταδίου που εμπλέκουν τα οστά.

Η πρώτη τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη συνέκρινε το zoledronic acid 4 mg με το εικονικό φάρμακο στην πρόληψη των συμβαμάτων σχετιζομένων με το σκελετό (SREs) σε ασθενείς με καρκίνο προστάτη. To zoledronic acid 4 mg μείωσε σημαντικά το ποσοστό των ασθενών που είχαν ένα τουλάχιστον συμβάν σχετιζόμενο με το σκελετό (SRE), καθυστέρησε το διάμεσο χρόνο για το πρώτο SRE για >5 μήνες και μείωσε την ετήσια επίπτωση των συμβαμάτων ανά ασθενή-ποσοστό νοσηρότητας αναφορικά με τα οστά. Η πολλαπλή ανάλυση συμβαμάτων κατέδειξε μείωση κατά 36% του κινδύνου ανάπτυξης εμφάνισης συμβαμάτων σχετιζομένων με το σκελετό στην ομάδα του zoledronic acid 4 mg σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς που έλαβαν αγωγή με zoledronic acid 4 mg ανέφεραν μικρότερη αύξηση στον πόνο από εκείνους που έλαβαν εικονικό φάρμακο και οι διαφορές ήταν στατιστικά σημαντικές το μήνα 3, 9, 21 και 24. Λιγότεροι ασθενείς σε zoledronic acid 4 mg είχαν παθολογικά κατάγματα. Τα αποτελέσματα της θεραπευτικής αγωγής ήταν λιγότερο εντυπωσιακά σε ασθενείς με βλαστικές αλλοιώσεις. Τα αποτελέσματα της δραστικότητας παρέχονται στον Πίνακα 2.

Σε μια δεύτερη μελέτη, που περιελάμβανε συμπαγείς όγκους εκτός από καρκίνο προστάτη ή μαστού το zoledronic acid 4 mg μείωσε σημαντικά το ποσοστό των ασθενών με ένα SRE, επιμήκυνε το διάμεσο χρόνο για το πρώτο SRE για χρονικό διάστημα άνω των δύο μηνών και μείωσε το ποσοστό νοσηρότητας αναφορικά με τα οστά. Ανάλυση πολλαπλών συμβαμάτων έδειξε μείωση του κινδύνου κατά 30,7% στην ανάπτυξη συμβαμάτων σχετιζομένων με το σκελετό στην ομάδα του zoledronic acid 4 mg σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Τα αποτελέσματα της δραστικότητας παρουσιάζονται στον Πίνακα 3.

**Πίνακας 2:** Αποτελέσματα δραστικότητας (ασθενείς με καρκίνο προστάτη που ελάμβαναν ορμονική θεραπεία)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Οποιοδήποτε SRE (+TIH) | Κατάγματα\* | Ακτινοθεραπεία στα οστά |
|  | zoledronic acid 4mg | Placebo | zoledronic acid 4mg | Placebo | zoledronic acid 4mg | Placebo |
| Ν | 214 | 208 | 214 | 208 | 214 | 208 |
| Ποσοστό ασθενών με SREs (%) | 38 | 49 | 17 | 25 | 26 | 33 |
| Τιμή-ρ | 0,028 | 0,052 | 0,119 |
| Διάμεσος χρόνος για SRE (ημέρες) | 488 | 321 | NR\*\* | NR\*\* | NR\*\* | 640 |
| Τιμή-ρ | 0,009 | 0,020 | 0,055 |
| Ποσοστό νοσηρότητας αναφορικά με τα οστά | 0,77 | 1,47 | 0,20 | 0,45 | 0,42 | 0,89 |
| Τιμή-ρ | 0,005 | 0,023 | 0,060 |
| Μείωση κινδύνου εμφάνισης πολλαπλών συμβαμάτων \*\* (%) | 36 |  | NA | NA | NA | NA |
| Τιμή-ρ | 0,002 | NA | NA |

\* Συμπεριλαμβανομένων σκελετικών και μη-σκελετικών καταγμάτων

\*\* Αναφέρεται σ’όλα τα σκελετικά συμβάματα, το συνολικό αριθμό όπως επίσης το χρόνο εμφάνισης κάθε συμβάματος κατά τη διάρκεια της μελέτης

NR\*\* Not Reached

ΝΑ Δεν εφαρμόζεται

**Πίνακας 3:** Αποτελέσματα δραστικότητας (συμπαγείς όγκους εκτός από καρκίνο μαστού ή προστάτη)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Οποιοδήποτε SRE *(+ΤΊΗ)* | Κατάγματα\* | Ακτινοθεραπεία στα οστά |
|  | zoledronic acid 4mg | Placebo | zoledronic acid 4mg | Placebo | zoledronic acid 4mg | Placebo |
| Ν | 257 | 250 | 257 | 250 | 257 | 250 |
| Ποσοστό ασθενών με SREs (%) | 39 | 48 | 16 | 22 | 29 | 34 ■ |
| Τιμή-ρ | 0,039 | 0,064 | 0,169 |
| Διάμεσος χρόνος για SRE (ημέρες) | 236 | 155 | NR\*\* | NR\*\* | 424 | 307 |
| Τιμή-ρ | 0,009 | 0,020 | 0,051 |
| Ποσοστό νοσηρότητας αναφορικά με τα οστά | 1,74 | 2,71 | 0,39 | 0,63 | 1,24 | 1,89 |
| τιμή-ρ | 0,012 | 0,090 | 0,099 |
| Μείωση κινδύνου εμφάνισης πολλαπλών συμβαμάτων \*\* (%) | 30,7 |  | NA | NA | NA | NA |
| τιμή-ρ | 0,003 | NA | NA |

\* Συμπεριλαμβανομένων σκελετικών και μη-σκελετικών καταγμάτων

\*\* Αναφέρεται σ’όλα τα σκελετικά συμβάματα, το συνολικό αριθμό όπως επίσης το χρόνο εμφάνισης κάθε συμβάματος κατά τη διάρκεια της μελέτης

NR\*\* Not Reached

ΝΑ Δεν εφαρμόζεται

Σε μια τρίτη, φάσης ΙΙΙ, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή μελέτη συγκρίθηκε zoledronic acid 4 mg ή παμιδρονάτη 90 mg κάθε 3 έως 4 εβδομάδες σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα ή καρκίνο μαστού με μια τουλάχιστον οστική αλλοίωση. Τα αποτελέσματα έδειξαν οτι η αποτελεσματικότητα του zoledronic acid 4 mg ήταν συγκρίσιμη με τη παμιδρονάτη 90 mg στην πρόληψη των συμβαμάτων σχετιζομένων με το σκελετό (SREs). H ανάλυση πολλαπλών συμβαμάτων αποκάλυψε μια στατιστικά σημαντική μείωση του κινδύνου κατά 16% σε ασθενείς που χορηγήθηκε zoledronic acid 4 mg σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν παμιδρονάτη. Η αποτελεσματικότητα παρέχεται στον Πίνακα 4.

**Πίνακας 4:** Αποτελέσματα δραστικότητας (ασθενείς με καρκίνο μαστού και πολλαπλούν μυέλωμα)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Οποιοδήποτε SRE *(+ΤΊΗ)* | Κατάγματα\* | Ακτινοθεραπεία στα οστά |
|  | zoledronic acid 4mg | Pam 90 mg | zoledronic acid 4 mg | Pam 90 mg | zoledronic acid 4 me | Pam 90 mg |
| Ν | 561 | 555 | 561 | 555 | 561 | 555 |
| Ποσοστό ασθενών με SREs (%) | 48 | 52 | 37 | 39 | 19 | 24 |
| Τιμή-ρ | 0,198 | 0,653 | 0,037 |
| Διάμεσος χρόνος γιαSRE(ημέρες) | 376 | 356 | NR | 714 | NR | NR\*\* |
| Τιμή-ρ | 0,151 | 0,672 | 0,026 |
| Ποσοστό νοσηρότητας αναφορικά με τα οστά | 1,04 | 1,39 | 0,53 | 0,60 | 0,47 | 0,71 |
| Τιμή-ρ | 0,084 | 0,614 | 0,015 |
| Μείωση κινδύνου εμφάνισης πολλαπλών συμβαμμάτων \*\* (%) | 16 |  | NA | NA | NA | NA |
| Τιμή-ρ | 0,030 | NA | NA |

\* Συμπεριλαμβανομένων σκελετικών και μη-σκελετικών καταγμάτων

\*\* Αναφέρεται σ'όλα τα σκελετικά συμβάμματα, το συνολικό αριθμό όπως επίσης το χρόνο

εμφάνισης κάθε συμβάμματος κατά τη διάρκεια της μελέτης NR\*\* Not Reached

 ΝΑ Δεν εφαρμόζεται

To zoledronic acid 4 mg μελετήθηκε επίσης σε μία διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε 228 ασθενείς με τεκμηριωμένες οστικές μεταστάσεις από καρκίνο του μαστού, για να αξιολογηθεί η επίδραση του zoledronic acid 4 mg στο λόγο της συχνότητας εμφάνισης συμβαμάτων που σχετίζονται με το σκελετικό σύστημα (SRE), ο οποίος είναι ο λόγος του συνολικού αριθμού συμβαμάτων SRE (εξαιρουμένης της υπερασβεστιαιμίας και με προσαρμογή για προηγούμενα κατάγματα), προς τη συνολική χρονική περίοδο κινδύνου. Οι ασθενείς ελάμβαναν είτε 4 mg zoledronic acid είτε εικονικό φάρμακο κάθε τέσσερις εβδομάδες επί ένα έτος. Οι ασθενείς ήταν κατανεμημένοι ομοιόμορφα μεταξύ των ομάδων του zoledronic acid και του εικονικού φαρμάκου.

Η συχνότητα εμφάνισης SRE (περιστατικά/ανθρωποέτη) ήταν 0,628 για το zoledronic acid και 1,096 για το εικονικό φάρμακο Το ποσοστό των ασθενών με τουλάχιστον ένα SRE (εξαιρουμένης της υπερασβεστιαιμίας) ήταν 29,8% στην ομάδα του zoledronic acid έναντι 49,6% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (ρ=0,003). Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη του πρώτου SRE δεν επετεύχθη στο σκέλος θεραπείας με το zoledronic acid στο τέλος της μελέτης και ήταν σημαντικά μεγαλύτερος σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (ρ=0,007). To zoledronic acid 4 mg μείωσε τον κίνδυνο για SRE κατά 41% σε μία ανάλυση πολλαπλών συμβαμάτων (λόγος κινδύνου =0,59, ρ=0,019) συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.

Στην ομάδα θεραπείας με zoledronic acid, στατιστικά σημαντική βελτίωση στις βαθμολογίες άλγους (χρησιμοποιώντας τον Συνοπτικό Κατάλογο Ειδών Άλγους, BPI) παρατηρήθηκε σε 4 εβδομάδες καθώς και σε κάθε επακόλουθο χρονικό σημείο κατά τη διάρκεια της μελέτης, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (Σχήμα 1). Η βαθμολογία άλγους για το zoledronic acid ήταν σταθερά χαμηλότερη από τα αρχικά επίπεδα και η μείωση του πόνου συνοδεύονταν από μια τάση μειωμένης βαθμολογίας αναλγητικών.

**Σχήμα 1. Μέσες μεταβολές από τα αρχικά επίπεδα στις βαθμολογίες BPI. Οι στατιστικά σημαντικές διαφορές είναι σημειωμένες (\*p<0,05) για συγκρίσεις μεταξύ των θεραπειών (4 mg zoledronic acid έναντι εικονικού φαρμάκου)**



Αποτελέσματα κλινικής μελέτης στη θεραπεία της ΤΙΗ

Κλινικές δοκιμές σε υπερασβεστιαιμία προκαλούμενη από όγκο (ΤΙΗ), έδειξαν ότι το αποτέλεσμα του zoledronic acid χαρακτηρίζεται από μείωση της αποβολής ασβεστίου στον ορό και στα ούρα. Με μελέτες εύρεσης δοσολογίας Φάσης Ι σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια υπερασβεστιαιμία από όγκο (ΤΙΗ), οι αποτελεσματικές δόσεις που εξετάσθηκαν κυμαίνονταν από 1,2-2,5 mg περίπου.

Για να εκτιμηθούν οι δράσεις του zoledronic acid 4 mg έναντι της παμιδρονάτης 90 mg, συνδυάστηκαν τα αποτελέσματα, σε μια προσχεδιασμένη ανάλυση, από δύο βασικές πολυκεντρικές μελέτες σε ασθενείς με ΤΙΗ. Η ομαλοποίηση του διορθωμένου ασβεστίου του ορού ήταν γρηγορότερη την ημέρα 4 για το zoledronic acid 8 mg και την ημέρα 7 για το zoledronic acid 4 mg 4 mg και 8 mg. Τα ακόλουθα κλάσματα ανταπόκρισης παρατηρήθηκαν:

**Πίνακας 5:** Ποσοστό αυτών που ανταποκρίθηκαν πλήρως ανάλογα με την ημέρα στις συνδυασμένες ΤΙΗ μελέτες

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Ημέρα 4 | Ημέρα 7 | Ημέρα 10 |
| Zoledronic acid 4 mg (N=86) | 45,3% (ρ=0,104) | 82,6% (ρ=0,005)\* | 88,4% (ρ=0,002)\* |
| Zoledronic acid 8 mg (N=90) | 55,6% (ρ=0,021)\* | 83,3% (ρ=0,010)\* | 86,7% (ρ=0,015)\* |
| Παμιδρονάτη 90 mg (N=99) | 33,3% | 63,6% | 69,7% |
| \* τιμές-ρ συγκριτικά με τη παμιδρονάτη. |

Ο μέσος όρος του χρόνου για την επίτευξη φυσιολογικών επιπέδων ασβεστίου ήταν 4 ημέρες. Ο μέσος όρος του χρόνου για υποτροπή (επαναύξηση σε διορθωμένο με λευκωματίνη ασβέστιο ορού ήταν >2,9 mmol/l) ήταν 30 με 40 ημέρες για τους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε zoledronic acid, έναντι 17 ημερών στους ασθενείς που χορηγήθηκε παμιδρονάτη 90 mg (αξίες-p: 0,001 για 4 mg και 0,007 για 8 mg zoledronic acid). Δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο δόσεων zoledronic acid.

Σε κλινικές δοκιμές 69 ασθενείς που υποτροπίασαν ή που δεν ανταποκρίθηκαν στην αρχική θεραπεία (zoledronic acid 4 mg, 8 mg ή παμιδρονάτη 90 mg) έλαβαν επαναληπτικά zoledronic acid 8 mg. To ποσοστό ανταπόκρισης σε αυτούς τους ασθενείς ήταν περίπου 52%. Εφόσον αυτοί οι ασθενείς έλαβαν επαναληπτικά τη δόση 8 mg μόνο, δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία που να επιτρέπουν τη σύγκριση με τη δόση των 4 mg zoledronic acid

Σε κλινικές δοκιμές με ασθενείς με υπερασβεστιαιμία από όγκο (ΊΊΗ), η συνολική εικόνα ασφαλείας ανάμεσα στις τρεις ομάδες θεραπείας (zoledronic acid 4 mg και 8 mg και παμιδρονάτη 90 mg) ήταν παρόμοια σε τύπο και σοβαρότητα.

Παιδιατρικά πληθυσμός

*Αποτελέσματα κλινικών μελετών στη θεραπεία σοβαρής ατελούς οστεονένεσης σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 1 έως 17 ετών*

Τα αποτελέσματα του ενδοφλέβιου zoledronic acid στη θεραπεία παιδιατρικών ασθενών (ηλικίας 1 έως 17 ετών) με σοβαρή ατελή οστεογένεση (τύποι Ι, III και IV) συγκρίθηκαν με την ενδοφλέβια παμιδρονάτη σε μία διεθνή, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ανοικτή μελέτη με 74 και 76 ασθενείς σε κάθε ομάδα θεραπείας αντίστοιχα.. Της περιόδου θεραπείας της μελέτης των 12 μηνών προηγήθηκε μια περίοδος διαλογής 4 έως 9 εβδομάδων, κατά την οποία ελήφθησαν συμπληρώματα βιταμίνης D και στοιχειακού ασβεστίου για τουλάχιστον 2 εβδομάδες. Στο κλινικό πρόγραμμα ασθενείς ηλικίας 1 έως <3 ετών έλαβαν 0,025 mg/kg zoledronic acid (μέχρι μέγιστη μεμονωμένη δόση 0,35 mg) κάθε 3 μήνες και ασθενείς ηλικίας 3 έως 17 ετών έλαβαν 0,05 mg/kg zoledronic acid (μέχρι μια μέγιστη μεμονωμένη δόση 0,83 mg) κάθε 3 μήνες. Διεξήχθη μία επέκταση μελέτης (Η2202Ε1) ώστε να εξεταστεί η μακροχρόνια γενική και νεφρική ασφάλεια του ετησίως ή δις ετησίως χορηγούμενου zoledronic acid κατά τη διάρκεια της 12-μηνης παράτασης της περιόδου θεραπείας σε παιδιά που είχαν ολοκληρώσει ένα έτος θεραπείας είτε με zoledronic acid ή με παμιδρονάτη στην κύρια μελέτη.

Το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η ποσοστιαία μεταβολή της οστικής πυκνότητας της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης (BMD) από τα αρχικά επίπεδα μετά από 12 μήνες θεραπείας. Τα εκτιμώμενα αποτελέσματα της θεραπείας στην BMD ήταν παρόμοια αλλά ο σχεδιασμός της μελέτης δεν ήταν επαρκής ώστε να τεκμηριωθεί η μη-κατωτερότητα της αποτελεσματικότητας του zoledronic acid. Ειδικότερα δεν υπήρξαν ξεκάθαρα αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα ως προς τη συχνότητα εμφάνισης καταγμάτων ή τον πόνο. Κατάγματα των μακρών οστών των κάτω άκρων ως ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν σε περίπου 24% (μηριαίου) και 14% (κνήμης) των ασθενών με σοβαρή ατελή οστεογένεση που έλαβαν zoledronic acid έναντι 12% και 5% των ασθενών με σοβαρή ατελή οστεογένεση που έλαβαν παμινδρονάτη, ανεξαρτήτως του τύπου της νόσου και της συσχέτισης αλλά συνολικά η συχνότητα εμφάνισης καταγμάτων ήταν συγκρίσιμη για τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με zoledronic acid και αυτούς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με παμιδρονάτη: 43% (32/74) έναντι 41% (31/76). Η αξιολόγηση του κινδύνου κατάγματος συγχέεται από το γεγονός ότι τα κατάγματα είναι συχνά συμβάματα σε ασθενείς με σοβαρή ατελή οστεογένεση ως μέρος της εξέλιξης της νόσου.

Το είδος των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατηρήθηκε σε αυτό τον πληθυσμό ήταν παρόμοιο με αυτών που παρατηρήθηκαν στο παρελθόν σε ενήλικες με προχωρημένου σταδίου κακοήθειες που εμπλέκουν τα οστά (βλ. παράγραφο 4.8) Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομημένες υπό τίτλους συχνότητας, παρουσιάζονται στον Πίνακα 6. Χρησιμοποιείται η παρακάτω συμβατική κατάταξη: Πολύ συχνές (>1/10), συχνές (>1/100 έως <1/10), όχι συχνές (>1/1.000 έως <1/100), σπάνιες (>1/10.000 έως <1/1.000), πολύ σπάνιες (<1/10.000), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

**Πίνακας 6:** Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε παιδιατρικούς ασθενείς με σοβαρή ατελή οστεογέννεση1

|  |  |
| --- | --- |
| *Διαταραχές του νευρικού συστήματος*Συχνές: | Κεφαλαλγία |
| *Καρδιακές διαταραχές*Συχνές: | Ταχυκαρδία |
| *Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του*Συχνές: | *θώρακα και του μεσοθωράκιου*Ρινοφαρυγγίτιδα |
| *Διαταραχές του γαστρεντερικού*Πολύ συχνές: Συχνές: | Έμετος, ναυτία Κοιλιακό άλγος |
| *Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού*Συχνές: Άλγος των άκρων, αρθραλγία, μυοσκελετικό άλγος |
| *Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης*Πολύ συχνές: Πυρεξία κόπωση Συχνές: Αντίδραση οξείας φάσης |
| *Παρακλινικές εξετάσεις*Πολύ συχνές: Συχνές: | Υπασβεστιαιμία Υποφωσφοραιμία |

1Ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζονται με συχνότητα <5% αξιολογήθηκαν ιατρικά και αποδείχθηκε ότι τα περιστατικά αυτά συμφωνούν με το καλά τεκμηριωμένο προφίλ ασφάλειας του Zoxalon (βλ. παράγραφο 4.8).

Σε παιδιατρικούς ασθενείς με σοβαρή ατελή οστεογένεση το zoledronic acid φαίνεται να σχετίζεται με εντονότερο κίνδυνο για αντίδραση οξείας φάσης, υπερβεστιαιμία και ανεξήγητη ταχυκαρδία σε σύγκριση με την παμιδρονάτη, αλλά αυτή η διαφορά μειώθηκε με τις επόμενες εγχύσεις.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το zoledronic acid σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία της υπερασβεστιαιμίας προκαλούμενης από όγκο και την πρόληψη των συμβαμάτων σχετιζομένων με το σκελετό σε ασθενείς με προχωρημένου σταδίου κακοήθειες που εμπλέκουν τα οστά (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

**5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα, τα οποία βρέθηκαν να μην είναι δοσοεξαρτώμενα, διερευνήθηκαν μετά από εφ'άπαξ και πολλαπλές δόσεις zoledronic acid χορηγούμενες ενδοφλέβια σε 5 και 15 λεπτά των 2,4, 8 και 16 mg σε 64 ασθενείς με οστικές μεταστάσεις.

Μετά την έναρξη της έγχυσης του zoledronic acid, οι συγκεντρώσεις του zoledronic acid στο πλάσμα αυξάνονται γρήγορα, επιτυγχάνοντας το μέγιστο στο τέλος της περιόδου έγχυσης, ακολουθούμενες από μια γρήγορη μείωση σε ποσοστό <10% της μεγίστης μετά από 4 ώρες και <1% της μεγίστης μετά από 24 ώρες, με μια επακόλουθη παρατεταμένη περίοδο πολύ χαμηλών συγκεντρώσεων που δεν υπερβαίνουν το 0,1% της μεγίστης πριν από τη δεύτερη έγχυση του zoledronic acid την ημέρα 28.

Το ενδοφλεβίως χορηγούμενο zoledronic acid αποβάλλεται με μία τριφασική διαδικασία: ταχεία διφασική απομάκρυνση από την συστηματική κυκλοφορία, με χρόνους ημίσειας ζωής tl/2a 0,24 και ί1/2β 1,87 ώρες, ακολουθούμενη από μια μακρά φάση απομάκρυνσης με χρόνο ημίσειας ζωής τελικής απέκκρισης tl/2y 146 ωρών. Δεν παρουσιάσθηκε συσσώρευση του zoledronic acid στο πλάσμα μετά από πολλαπλές δόσεις χορηγούμενες κάθε 28 ημέρες. To zoledronic acid δεν μεταβολίζεται αλλά αποβάλλεται αμετάβλητο από τον νεφρό. Τις πρώτες 24 ώρες, 39±16% της χορηγούμενης δόσης ανευρίσκεται στα ούρα, ενώ το υπόλοιπο είναι κυρίως συνδεδεμένο με τον οστικό ιστό. Από τον οστικό ιστό απελευθερώνεται πολύ αργά στην συστηματική κυκλοφορία και απομακρύνεται μέσω των νεφρών. Η συνολική κάθαρση στο σώμα είναι 5,04±2,5 Ι/h, ανεξάρτητα από την δόση, ανεπηρέαστη από το γένος, ηλικία, φυλή και σωματικό βάρος. Η αύξηση του χρόνου έγχυσης από 5 σε 15 λεπτά προκάλεσε μία μείωση 30% στη συγκέντρωση του zoledronic acid στο τέλος της έγχυσης, χωρίς όμως να επηρεάζει την περιοχή κάτω από την καμπύλη για συγκέντρωσης πλάσματος έναντι του χρόνου.

Η διαφοροποίηση των φαρμακοκινητικών παραμέτρων μεταξύ ασθενών για το zoledronic acid ήταν υψηλή, όπως παρατηρείται με άλλα διφωσφονικά.

Δεν υπάρχουν δεδομένα για το zoledronic acid σε ασθενείς με υπερασβεστιαιμία που έχουν ηπατική ανεπάρκεια. To zoledronic acid δεν αναστέλλει in vitro τα Ρ450 ένζυμα στον άνθρωπο, δεν εμφανίζει βιομετατροπή και σε μελέτες σε ζώα <3% της χορηγούμενης δόσης βρέθηκε στα κόπρανα, υποδεικνύοντας ότι δεν συσχετίζεται η φαρμακοκινητική του zoledronic acid με την ηπατική λειτουργία.

Η νεφρική κάθαρση του zoledronic acid συσχετίσθηκε με τη κάθαρση της κρεατινίνης. Η νεφρική κάθαρση που αντιπροσωπεύει το 75±33% της κάθαρσης της κρεατινίνης έδωσε μια διάμεση τιμή 84±29 ml/min (εύρος 22 έως 143 ml/min) στους 64 ασθενείς με καρκίνο που μελετήθηκαν. Η ανάλυση του πληθυσμού έδειξε ότι για έναν ασθενή με κάθαρση κρεατινίνης 20 ml/min (σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια) ή 50 ml/min (μέτρια νεφρική ανεπάρκεια) η αντίστοιχη προβλεπόμενη κάθαρση του zoledronic acid θα ήταν 37% ή 72% αντίστοιχα, σε σχέση με εκείνη ασθενούς με κάθαρση κρεατινίνης 84 ml/min. Περιορισμένος αριθμός φαρμακοκινητικών δεδομένων είναι διαθέσιμα σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min).

To zoledronic acid δεν εμφανίζει καμία συγγένεια με τα κυτταρικά συστατικά του αίματος και η δέσμευση του zoledronic acid στις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι χαμηλή (περίπου 56%) και ανεξάρτητη από την συγκέντρωση του.

Ειδικοί πληθυσμοί

*Παιδιατρικοί ασθενείς*

Περιορισμένα δεδομένα φαρμακοκινητικής σε παιδιά με σοβαρή ατελή οστεογένεση δείχνουν ότι η

φαρμακοκινητική του zoledronic acid σε παιδιά ηλικίας 3 έως 17 ετών είναι παρόμοια με εκείνη σε

ενηλίκους σε παρόμοιο επίπεδο mg/kg δόσης. Η ηλικία, το σωματικό βάρος, το φύλο και η κάθαρση

κρεατινίνης φαίνεται να μην έχουν επίδραση στη συστηματική έκθεση σε zoledronic acid.

**5.3 Προκλινικά δεδομένα γιο την ασφάλεια**

Οξεία τοξικότητα

Η υψηλότερη μη θανατηφόρα εφ' άπαξ ενδοφλέβια δόση ήταν 10 mg/kg σωματικού βάρους σε μύες

και 0,6 mg/kg σε επίμυες.

Χρόνια και υποχρόνια τοξικότητα

Η υποδόρια και ενδοφλέβια χορήγηση δόσεων zoledronic acid μέχρι 0,02 mg/kg ημερησίως για 4 εβδομάδες ήταν καλά ανεκτή σε αρουραίους και σκύλους αντίστοιχα. Υποδόρια χορήγηση 0,001 mg/kg/ημέρα σε ποντικούς και 0,005 mg/kg ενδοφλεβίως μία φορά κάθε 2-3 ημέρες σε σκύλους ήταν επίσης καλά ανεκτή για χρονικό διάστημα πάνω από 52 εβδομάδες.

Το πιο συχνό εύρημα σε μελέτες επαναλαμβανόμενης δόσης ήταν η αύξηση της αρχικής σπογγώδους ουσίας στις μεταφύσεις των μακρέων οστών σε αναπτυσσόμενα ζώα σε σχεδόν όλες τις δόσεις, ένα εύρημα που αντανακλά την φαρμακολογική αντιαπορροφητική δραστηριότητα του φαρμάκου.

Τα όρια ασφαλείας σχετικά με τις νεφρικές επιδράσεις ήταν περιορισμένα στις μακροχρόνιες παρεντερικές μελέτες επαναλαμβανόμενης δόσης σε ζώα, αν και τα αθροιστικά επίπεδα των μη-ανεπιθύμητων ενεργειών (NOAELs) για τις μελέτες με εφ' άπαξ δόση (1,6 mg/kg) και πολλαπλές δόσεις (0,06-0,6 mg/kg/day) δεν παρουσίασαν ενδείξεις νεφρικών επιδράσεων σε δόσεις ισότιμες ή ανώτερες των πιο υψηλών θεραπευτικών δόσεων για θεραπεία σε ανθρώπους. Μακροχρόνια επαναλαμβανόμενη χορήγηση σε δόσεις της κατηγορίας με τις υψηλότερες ανθρώπινες θεραπευτικές δόσεις του zoledronic acid προκάλεσαν τοξικολογικές επιδράσεις σε άλλα όργανα, περιλαμβανομένων της γαστροεντερικής οδού, του ήπατος, της σπλήνας και πνευμόνων, και στα σημεία ενδοφλέβιας έγχυσης.

Τοξικότητα στην αναπαραγωγή

Παρατηρήθηκε τερατογένεση μετά από υποδόρια χορήγηση zoledronic acid σε μύες σε δόση >0,2 mg/kg. Παρ'όλα που δεν παρατηρήθηκε τερατογένεση ή εμβρυοτοξικότητα σε κονίκλους, βρέθηκε τοξικότητα στη μητέρα. Δυστοκία παρατηρήθηκε στην χαμηλώτερη δόση (0,01 mg/kg βάρους) που δοκιμάστηκε σε μύες.

Μεταλλαξιογόνος δράση - Ογκογένεση

To zoledronic acid δεν παρουσίασε μεταλλαξιογόνο δράση σε δοκιμές μεταλλαξιογένεσης. Σε δοκιμές καρκινογένεσης, δεν φάνηκε κάποια ένδειξη για καρκινογένεση.

**6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Μαννιτόλη (E421)

Κιτρικό νάτριο (E331)

Ενέσιμο ύδωρ

**6.2 Ασυμβατότητες**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

Το Zoxalon δεν πρέπει να αναμιγνύεται, με διαλύματα προς έγχυση που περιέχουν ασβέστιο ή άλλα δισθενή κατιόντα όπως το γαλακτικό διάλυμα Ringer και θα πρέπει να χορηγείται μόνο του ως ενδοφλέβιο διάλυμα σε ξεχωριστή γραμμή έγχυσης.

**6.3 Διάρκεια ζωής**

30 μήνες.

Μετά την αραίωση: Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει αποδειχθεί. Το διάλυμα του Zoxalon είναι σταθερό για 24 ώρες στους 2ΟC-8OC μετά την περαιτέρω αραίωσή του σε 100ml φυσιολογικό ορό ή 5% διάλυμα γλυκόζης.

Από μικροβιολογική άποψη, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως εκτός εάν η μέθοδος ανοίγματος ή αραίωσης αποκλείει τον κίνδυνο μικροβιακής επιμόλυνσης. Αν δεν χρησιμοποιηθεί άμεσα οι χρόνοι και οι συνθήκες φύλαξης προς χρήση είναι στην ευθύνη του χρήστη.

**6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

**6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Το Zoxalon 4mg/5ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχει 1, 4 ή 10 φιαλίδια. Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Φιαλίδιο: πλαστικό φιαλίδιο των 5 ml από διαυγές άχρωμο συμπολυμερές κυκλοολεφίνης με βρωμοβούτυλο λαστιχένιο πώμα επικαλυμμένο με φθοροπολυμερές και κάλυμμα αλουμινίου με πλαστικό αποσπώμενο εξάρτημα.

* 1. **Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Άσηπτες τεχνικές πρέπει να ακολουθούνται κατά την προετοιμασία της έγχυσης. Για μία μόνο χρήση. Μόνο διαυγή ελεύθερα σωματιδίων και αποχρωματισμού διαλύματα θα πρέπει να χρησιμοποιούνται.

Πριν τη χορήγηση, 5,0 ml πυκνού διαλύματος από ένα φιαλίδιο ή ο απαιτούμενος όγκος που ανασύρεται από το πυκνό διάλυμα, πρέπει να αραιώνεται περαιτέρω σε 100 ml διαλύματος προς έγχυση, που δεν περιέχει ασβέστιο (0,9% w/v χλωριούχο νάτριο ή, 5% w/v διαλύματος γλυκόζης). Εάν διατηρηθεί στο ψυγείο, το διάλυμα πρέπει να φθάσει σε θερμοκρασία δωματίου πριν από τη χορήγηση.

Δοκιμές με γυάλινες φιάλες καθώς και διάφορους τύπους σάκκων έγχυσης και γραμμών έγχυσης από πολυβινυλοχλωρίδιο, πολυαιθυλένιο και πολυπροπυλένιο (προγεμισμένα με 0.9% w/v διαλύματος χλωριούχου νατρίου ή 5% w/v διαλύματος γλυκόζης), δεν έδειξαν ασυμβατότητα με το Zoxalon.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

**7.** **ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

DEMO ΑΒΕΕ

21ο χλμ Εθνικής Οδού Αθηνών-Λαμίας

14568 Κρυονέρι, Αθήνα

Τηλ: 210 8161802, Fax: 210 8161587

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

1. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**