Zoledronic Acid Mylan Injection

Each mL contains: Zoledronic acid monohydrate equivalent to Zoledronic acid anhydrous 0.8 mg

EXCIPIENTS:

Sodium citrate

Water for Injection

Zoledronic acid Injection is clear colourless solution filled in flint 5 ml vial with rubber stopper and

PHARMACOLOGY

Pharmacodynamic properties:

Pharmacotherapeutic group: Drugs for treatment of bone diseases, bisphosphonates ATC code: M05BA08

Zoledronic acid belongs to the class of bisphosphonates and acts primarily on bone. It is an inhibitor of osteoclastic bone resorption.

The selective action of bisphosphonates on bone is based on their high affinity for mineralised bone, but the precise molecular mechanism leading to the inhibition of osteoclastic activity is still unclear. In longterm animal studies, zoledronic acid inhibits bone resorption without adversely affecting the formation, mineralisation or mechanical properties of bone

In addition to being a potent inhibitor of bone resorption, zoledronic acid also possesses several antitumour properties that could contribute to its overall efficacy in the treatment of metastatic bone disease. The following properties have been demonstrated in preclinical studies:

- In vivo: Inhibition of osteoclastic bone resorption, which alters the bone marrow microenvironment, making it less conducive to tumour cell growth, antiangiogenic activity and anti-pain activity.
- In vitro: Inhibition of osteoblast proliferation, direct cytostatic and pro-apoptotic activity on tumour cells, synergistic cytostatic effect with other anticancer drugs, antiadhesion/invasion activity.

Pharmacokinetics properties:

Single and multiple 5- and 15- minute infusions of 2, 4, 8 and 16 mg zoledronic acid in 64 patients with bone metastases yielded the following pharmacokinetic data, which were found to be dose independent. After initiating the infusion of zoledronic acid, the plasma concentrations of zoledronic acid rapidly increased, achieving their peak at the end of the infusion period, followed by a rapid decline to <10% of peak after 4 hours and <1% of peak after 24 hours, with a subsequent prolonged period of very low concentrations not exceeding 0.1% of peak prior to the second infusion of zoledronic acid on day 28. Intravenously administered zoledronic acid is eliminated by a triphasic process: rapid biphasic disappearance from the systemic circulation, with half-lives of t½ α 0.24 and t½ β 1.87 hours, followed by a long elimination phase with a terminal elimination half-life of $t\frac{1}{2}\gamma$ 146 hours. There was no accumulation of zoledronic acid in plasma after multiple doses given every 28 days, Zoledronic acid is not metabolised and is excreted unchanged via the kidney. Over the first 24 hours, $39 \pm 16\%$ of the administered dose is recovered in the urine, while the remainder is principally bound to bone tissue. From the bone tissue it is released very slowly back into the systemic circulation and eliminated via the kidney. The total body clearance is 5.04 ± 2.5 L/h, independent of dose, and unaffected by gender, age, race, and body weight. Increasing the infusion time from 5 to 15 minutes caused a 30% decrease in zoledronic acid

concentration at the end of the infusion, but had no effect on the area under the plasma concentration versus time curve. The interpatient variability in pharmacokinetic parameters for zoledronic acid was high, as seen with other bisphosphonates.

No pharmacokinetic data for zoledronic acid are available in patients with hypercalcaemia or in patients with hepatic insufficiency. Zoledronic acid does not inhibit human P450 enzymes in vitro. shows no biotransformation and in animal studies < 3% of the administered dose was recovered in the faeces, suggesting no relevant role of liver function in the pharmacokinetics of zoledronic acid.

The renal clearance of zoledronic acid was correlated with creatinine clearance, renal clearance representing 75 \pm 33% of the creatinine clearance, which showed a mean of 84 \pm 29 mL/min (range 22 to 143 mL/min) in the 64 cancer patients studied. Population analysis showed that for a patient with creatinine clearance of 20 mL/min (severe renal impairment), or 50 mL/min (moderate impairment), the corresponding predicted clearance of zoledronic acid would be 37% or 72%, respectively, of that of a patient showing creatinine clearance of 84 mL/min. Only limited pharmacokinetic data are available in patients with severe renal insufficiency (creatinine clearance <30 mL/min).

In an in vitro study, zoledronic acid showed low affinity for the cellular components of human blood, with a mean blood to plasma concentration ratio of 0.59 in a concentration range of 30 ng/ml to 5000 ng/ml. The plasma protein binding is low, with the unbound fraction ranging from 60% at 2 ng/mL to 77% at 2000 ng/ml of zoledronic acid.

Special populations

Limited pharmacokinetic data in children with severe osteogenesis imperfecta suggest that zoledronic acid pharmacokinetics in children aged 3 to 17 years are similar to those in adults at a similar mg/kg dose level. Age, body weight, gender and creatinine clearance appear to have no effect on zoledronic acid systemic exposure

Preclinical safety data:

Acute toxicity The highest nonlethal single intravenous dose was 10 mg/kg bodyweight in mice and 0.6 mg/kg in rats.

Subchronic and chronic toxicity

Zoledronic acid was well tolerated when administered subcutaneously to rats and intravenously to dogs at doses up to 0.02 mg/kg daily for 4 weeks. Administration of 0.001 mg/kg/day subcutaneously in rats and 0.005 mg/kg intravenously once every 2-3 days in dogs for up to 52 weeks was also well tolerated. The most frequent finding in repeat-dose studies consisted of increased primary spongiosa in the

metaphyses of long bones in growing animals at nearly all doses, a finding that reflected the compound's pharmacological antiresorptive activity. The safety margins relative to renal effects were narrow in the long-term repeat-dose parenteral animal

studies but the cumulative no adverse event levels (NOAELs) in the single dose (1.6 mg/kg) and multiple dose studies of up to one month (0.06–0.6 mg/kg/day) did not indicate renal effects at doses equivalent to or exceeding the highest intended human therapeutic dose. Long-term repeat administration at doses bracketing the highest intended human therapeutic dose of zoledronic acid produced toxicological effects in other organs, including the gastrointestinal tract, liver, spleen and lungs, and at intravenous injection

Reproduction toxicity

Zoledronic acid was teratogenic in the rat at subcutaneous doses ≥0.2 mg/kg. Although no teratogenicity or foetotoxicity was observed in the rabbit, maternal toxicity was found. Dystocia was observed at the lowest dose (0.01 mg/kg bodyweight) tested in the rat.

Mutagenicity and carcinogenic potential

Zoledronic acid was not mutagenic in the mutagenicity tests performed and carcinogenicity testing did not provide any evidence of carcinogenic potential.

Prevention of skeletal related events (pathological fractures, spinal compression, radiation or surgery to bone, or tumour-induced hypercalcaemia) in adult patients with advanced malignancies involving bone. Treatment of adult patients with tumour-induced hypercalcaemia (TIH).

Zoledronic acid Injection must only be prescribed and administered to patients by healthcare professionals experienced in the administration of intravenous bisphosphonates. Patients treated with Zoledronic acid Injection should be given the package leaflet and the patient reminder card.

Prevention of skeletal related events in patients with advanced malignancies involving bone

The recommended dose in the prevention of skeletal related events in patients with advanced malignancies involving bone is 4 mg zoledronic acid every 3 to 4 weeks.

Patients should also be administered an oral calcium supplement of 500 mg and 400 IU vitamin D daily. The decision to treat patients with bone metastases for the prevention of skeletal related events should consider that the onset of treatment effect is 2-3 months

Treatment of TIH Adults and older people

The recommended dose in hypercalcaemia (albumin corrected serum calcium ≥12.0 mg/dL or 3.0 mmol/L) is a single dose of 4 mg zoledronic acid.

Renal impairment

Zoledronic acid Injection treatment in TIH patients who also have severe renal impairment should be considered only after evaluating the risks and benefits of treatment. In the clinical studies, patients with serum creatinine >400 µmol/L or >4.5 mg/dL were excluded. No dose adjustment is necessary in TIH patients with serum creatinine <400 μ mol/L or <4.5 mg/dL (see WARNINGS AND PRECAUTIONS FOR USE). Prevention of skeletal related events in patients with advanced malignancies involving bone:

When initiating treatment with Zoledronic acid Injection in patients with multiple myeloma or metastatic bone lesions from solid tumours, serum creatinine and creatinine clearance (CLcr) should be determined. CLcr is calculated from serum creatinine using the Cockcroft-Gault formula. Zoledronic acid is not recommended for patients presenting with severe renal impairment prior to initiation of therapy, which is defined for this population as CLcr < 30 mL/min. In clinical trials with Zoledronic acid, patients with serum creatinine > 265 μ mol/L or > 3.0 mg/dL were excluded.

In patients with bone metastases presenting with mild to moderate renal impairment prior to initiation of therapy, which is defined for this population as CLcr 30-60 mL/min, the following Zoledronic acid injection dose is recommended (see also WARNINGS AND PRECAUTIONS FOR USE):

Baseline creatinine clearance (mL/min)	Zoledronic acid recommended dose*		
> 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		

* Doses have been calculated assuming target AUC of 0.66 (mg • hr/L) (CLcr = 75 mL/min). The reduced doses for patients with renal impairment are expected to achieve the same AUC as that seen in patients

Following initiation of therapy, serum creatinine should be measured prior to each dose of Zoledronic acid Injection and treatment should be withheld if renal function has deteriorated. In the clinical trials, renal

- For patients with normal baseline serum creatinine (<1.4 mg/dL or < 124 μ mol/L), an increase of 0.5 mg/dL or 44 umol/L:
- For patients with abnormal baseline creatinine (>1.4 mg/dL or > 124 μ mol/L), an increase of 1.0 ma/dl or 88 umol/L.

In the clinical studies, Zoledronic acid Injection treatment was resumed only when the creatinine level returned to within 10% of the baseline value (see WARNINGS AND PRECAUTIONS FOR USE). Zoledronic acid treatment should be resumed at the same dose as that given prior to treatment interruption.

The safety and efficacy of zoledronic acid in children aged 1 year to 17 years have not been established. Currently available data are described in section PHARMACODYNAMIC PROPERTIES but no recommendation on a posology can be made

Method of administration

deterioration was defined as follows:

Intravenous use.

Zoledronic acid Injection, further diluted in 100 mL (see DIRECTIONS FOR USE), should be given as a single intravenous infusion in no less than 15 minutes

In patients with mild to moderate renal impairment, reduced Zoledronic acid Injection doses are recommended (see section "Posology" above and WARNINGS AND PRECAUTIONS FOR USE).

Instructions for preparing reduced doses of Zoledronic acid injection Withdraw an appropriate volume of the concentrate needed, as follows:

- 4.4 mL for 3.5 mg dose
- 4.1 mL for 3.3 mg dose
- 3.8 mL for 3.0 mg dose

For instructions on the dilution of the medicinal product before administration, see DIRECTIONS FOR USE. The withdrawn amount of concentrate must be further diluted in 100 mL of sterile 0.9% w/v sodium chloride solution or 5% w/v Dextrose solution. The dose must be given as a single intravenous infusion over no less than 15 minutes.

DIRECTIONS FOR USE:

The route of administration is by intravenous infusion.

Prior to administration, 5.0 mL concentrate from one vial or the volume of the concentrate withdrawn as required must be further diluted with 100 mL of calcium free infusion solution (0.9% w/v sodium chloride solution or 5% w/v glucose solution).

Asentic techniques must be followed during the preparation of the infusion. For single use only. Only clear solution free from particles and discolouration should be used.

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

Hypersensitivity to the active substance, to other bisphosphonates or to any of the excipients listed in

Breast-feeding (see PREGNANCY AND LACTATION)

WARNINGS AND PRECAUTIONS FOR USE:

Patients must be assessed prior to administration of Zoledronic acid to ensure that they are adequately

Overhydration should be avoided in patients at risk of cardiac failure.

Standard hypercalcaemia-related metabolic parameters, such as serum levels of calcium, phosphate and magnesium, should be carefully monitored after initiating Zoledronic acid Injection therapy. If nypocalcaemia, hypophosphataemia, or hypomagnesaemia occurs, short-term supplemental therapy may be necessary. Untreated hypercalcaemia patients generally have some degree of renal function impairment, therefore careful renal function monitoring should be considered

Patients being treated with Zoledronic acid should not be treated with any other medicines containing zoledronic acid or any other bisphosphonate concomitantly, since the combined effects of these agents

Renal insufficiency Patients with TIH and evidence of deterioration in renal function should be appropriately evaluated with consideration given as to whether the potential benefit of treatment with Zoledronic acid injection outweighs the possible risk

The decision to treat patients with bone metastases for the prevention of skeletal related events should

consider that the onset of treatment effect is 2-3 months. Zoledronic acid Injection has been associated with reports of renal dysfunction. Factors that may increase the potential for deterioration in renal function include dehydration, pre-existing renal impairment, multiple cycles of Zoledronic acid Injection and other hisphosphonates as well as use of other nephrotoxic medicinal products. While the risk is reduced with a dose of 4 mg zoledronic acid administered over 15 minutes, deterioration in renal function may still occur. Renal deterioration, progression to renal failure and dialysis have been reported in patients after the initial dose or a single dose of 4 mg zoledronic acid. Increases in serum creatinine also occur in some patients with chronic administration of Zoledronic acid Injection at recommended doses for prevention of skeletal related events, although less frequently. Patients should have their serum creatinine levels assessed prior to each dose of Zoledronic acid Injection. Upon initiation of treatment in patients with bone metastases with mild to moderate renal impairment, lower doses of zoledronic acid are recommended. In patients who show evidence of renal deterioration during treatment. Zoledronic acid Injection should be withheld. Zoledronic acid Injection should only be

should be resumed at the same dose as that given prior to treatment interruption In view of the potential impact of zoledronic acid on renal function, the lack of clinical safety data in patients with severe renal impairment (in clinical trials defined as serum creatinine \geq 400 μ mol/L or ≥4.5 mg/dL for patients with TIH and ≥265 µmol/L or ≥3.0 mg/dL for patients with cancer and bone metastases, respectively) at baseline and only limited pharmacokinetic data in patients with severe renal impairment at baseline (CLcr <30 mL/min), the use of Zoledronic acid Injection is not recommended in

resumed when serum creatinine returns to within 10% of baseline. Zoledronic acid Injection treatment

patients with severe renal impairment.

As only limited clinical data are available in patients with severe hepatic insufficiency, no specific nmendations can be given for this patient population

Osteonecrosis of the jaw

Osteonecrosis of the jaw (ONJ) has been reported uncommonly in clinical trials and in the post-marketing setting in patients receiving Zoledronic acid injection.

The start of treatment or of a new course of treatment should be delayed in patients with unhealed open soft tissue lesions in the mouth, except in medical emergency situations. A dental examination with appropriate preventive dentistry and an individual benefit-risk assessment is recommended prior to treatment with bisphosphonates in patients with concomitant risk factors.

- The following risk factors should be considered when evaluating an individual's risk of developing ONJ: Potency of the bisphosphonate (higher risk for highly potent compounds), route of administration
- (higher risk for parenteral administration) and cumulative dose of bisphosphonate Cancer, co-morbid conditions (e.g. anaemia, coagulopathies, infection), smoking.
- Concomitant therapies: chemotherapy, angiogenesis inhibitors (see DRUGS INTERACTIONS), radiotherapy to neck and head, corticosteroids.
- History of dental disease, poor oral hygiene, periodontal disease, invasive dental procedures (e.g. tooth extractions) and poorly fitting dentures.

All patients should be encouraged to maintain good oral hygiene, undergo routine dental checkups, and immediately report any oral symptoms such as dental mobility, pain or swelling, or non-healing of sores or discharge during treatment with Zoledronic acid Injection.

While on treatment, invasive dental procedures should be performed only after careful consideration and be avoided in close proximity to zoledronic acid administration. For patients who develop osteonecrosis of the jaw while on bisphosphonate therapy, dental surgery may exacerbate the condition. For patients requiring dental procedures, there are no data available to suggest whether discontinuation of bisphosphonate treatment reduces the risk of osteonecrosis of the jaw

The management plan for patients who develop ONJ should be set up in close collaboration between the treating physician and a dentist or oral surgeon with expertise in ONJ. Temporary interruption of zoledronic acid treatment should be considered until the condition resolves and contributing risk factors are mitigated where possible.

Osteonecrosis of other anatomical sites

Osteonecrosis of the external auditory canal has been reported with bisphosphonates, mainly in association with long-term therapy. Possible risk factors for osteonecrosis of the external auditory canal include steroid use and chemotherapy and/or local risk factors such as infection or trauma. The possibility of osteonecrosis of the external auditory canal should be considered in patients receiving bisphosphonates who present with ear symptoms including chronic ear infections Additionally, there have been sporadic reports of osteonecrosis of other sites, including the hip and femur, reported predominantly in adult cancer patients treated with Zoledronic acid Injection Musculoskeletal pain

In post-marketing experience, severe and occasionally incapacitating bone, joint, and/or muscle pain have been reported in patients taking Zoledronic acid Injection, However, such reports have been infrequent The time to onset of symptoms varied from one day to several months after starting treatment. Most patients had relief of symptoms after stopping treatment. A subset had recurrence of symptoms when rechallenged with Zoledronic acid or another bisphosphonate.

Atypical fractures of the femur Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures have been reported with bisphosphonate therapy, primarily in patients receiving long-term treatment for osteoporosis. These transverse or short oblique fractures can occur anywhere along the femur from just below the lesser trochanter to just above the supracondylar flare. These fractures occur after minimal or no trauma and some patients experience thigh or groin pain, often associated with imaging features of stress fractures, weeks to months before presenting with a completed femoral fracture. Fractures are often bilateral; therefore the contralateral femur should be examined in bisphosphonate-treated patients who have sustained a femoral shaft fracture. Poor healing of these fractures has also been reported. Discontinuation of bisphosphonate therapy in patients suspected to have an atypical femur fracture should be considered pending evaluation of the patient, based on an individual benefit risk assessment. During bisphosphonate treatment patients should be advised to report any thigh, hip or groin pain and any patient presenting with such symptoms should be evaluated for an incomplete femur fracture.

Hypocalcaemia has been reported in patients treated with Zoledronic acid Injection. Cardiac arrhythmias and neurologic adverse events (including convulsions, hypoaesthesia and tetany) have been reported secondary to cases of severe hypocalcaemia. Cases of severe hypocalcaemia requiring hospitalisation have been reported. In some instances, the hypocalcaemia may be life-threatening (see ADVERSE REACTION). Caution is advised when Zoledronic acid injection is administered with medicinal products known to cause hypocalcaemia, as they may have a synergistic effect resulting in severe hypocalcaemia (see DRUGS INTERACTIONS). Serum calcium should be measured and hypocalcaemia must be corrected before initiating Zoledronic acid injection therapy. Patients should be adequately supplemented with calcium and vitamin D.

Effects on ability to drive and use machines

Adverse reactions, such as dizziness and somnolence, may have influence on the ability to drive or use machines, therefore caution should be exercised with the use of Zoledronic acid injection along with driving and operating of machinery.

NCOMPATIBILITIES:

To avoid potential incompatibilities, Zoledronic acid is to be diluted with 0.9% w/v sodium chloride solution or 5% w/v glucose solution

This medicinal product must not be mixed with calcium or other divalent cation cation-containing infusion solutions such as lactated Ringer's solution, and should be administered as a single intravenous solution in a separate infusion line.

anticancer agents, diuretics, antibiotics and analgesics without clinically apparent interactions occurring. Zoledronic acid shows no appreciable binding to plasma proteins and does not inhibit human P450 enzymes in vitro (see PHARMACOKINETICS PROPERTIES), but no formal clinical interaction studies have

Caution is advised when bisphosphonates are administered with aminoglycosides, calcitonin or loop diuretics, since these agents may have an additive effect, resulting in a lower serum calcium level for longer periods than required (see WARNINGS AND PRECAUTIONS FOR USE).

Caution is indicated when Zoledronic acid injection is used with other potentially nephrotoxic medicinal products. Attention should also be paid to the possibility of hypomagnesaemia developing during

In multiple myeloma patients, the risk of renal dysfunction may be increased when Zoledronic acid injection is used in combination with thalidomide

Caution is advised when Zoledronic acid injection is administered with antiangiogenic medicinal products, as an increase in the incidence of ONJ has been observed in patients treated concomitantly with these

PREGNANCY AND LACTATION:

Pregnancy:

There are no adequate data on the use of zoledronic acid in pregnant women. Animal reproduction studies with zoledronic acid have shown reproductive toxicity (see PRECLINICAL SAFETY DATA). The potential risk for humans is unknown. Zoledronic acid Injection should not be used during pregnancy. Women of childbearing potential should be advised to avoid becoming pregnant.

Breast-feeding:

It is not known whether zoledronic acid is excreted into human milk. Zoledronic acid injection is contraindicated in breastfeeding women (see CONTRA-INDICATIONS)

Zoledronic acid was evaluated in rats for potential adverse effects on fertility of the parental and F1 generation. This resulted in exaggerated pharmacological effects considered to be related to the compound's inhibition of skeletal calcium metabolisation, resulting in periparturient hypocalcaemia, a bisphosphonate class effect, dystocia and early termination of the study. Thus these results precluded determining a definitive effect of zoledronic acid on fertility in humans

Summary of the safety profile

Within three days after Zoledronic acid injection administration, an acute phase reaction has been reported, with symptoms including bone pain, fever, fatigue, arthralgia, myalgia, rigors and arthritis with subsequent joint swelling: these symptoms usually resolve within a few days (see description of

The following are the important identified risks with Zoledronic acid injection in the approved indications: Renal function impairment, osteonecrosis of the jaw, acute phase reaction, hypocalcaemia, atrial fibrillation, anaphylaxis, interstitial lung disease. The frequencies for each of these identified risks are shown in Table 1.

Tabulated list of adverse reactions

selected adverse reactions).

The following adverse reactions, listed in Table 1, have been accumulated from clinical studies and postmarketing reports following predominantly chronic treatment with 4 mg zoledronic acid:

Table 1

Adverse reactions are ranked under headings of frequency, the most frequent first, using the following convention: Very common (\geq 1/10), common (\geq 1/100 to <1/10), uncommon (\geq 1/1,000 to <1/100), rare (≥1/10,000 to <1/1,000), very rare (<1/10,000), not known (cannot be estimated from the available data).

Blood and lymphatic system disorders				
Common:	Anaemia			
Uncommon:	Thrombocytopenia, leukopenia			
Rare:	Pancytopenia			
Immune systen	n disorders			
Uncommon:	Hypersensitivity reaction			
Rare:	Angioneurotic oedema			
Psychiatric disc	orders			
Uncommon:	Anxiety, sleep disturbance			
Rare:	Confusion			
Nervous systen	n disorders			
Common:	Headache			

Uncommon:	Dizziness, paraesthesia, dysgeusia, hypoaesthesia, hyperaesthesia, tremor, somnolence					
Very rare:	Convulsions, hypoaesthesia and tetany (secondary to hypocalcaemia)					
Eye disorders						
Common:	Conjunctivitis					
Uncommon:	Blurred vision, scleritis and orbital inflammation					
Rare:	Uveitis					
Very rare:	Episcleritis					
Cardiac disorde	ers					
Uncommon:	Hypertension, hypotension, atrial fibrillation, hypotension leading to syncope or circulatory collapse					
Rare:	Bradycardia, cardiac arrhythmia (secondary to hypocalcaemia)					
Respiratory, the	pracic and mediastinal disorders					
Uncommon:	Dyspnoea, cough, bronchoconstriction					
Rare:	Interstitial lung disease					
Gastrointestina	l disorders					
Common:	Nausea, vomiting, decreased appetite					
Uncommon:	Diarrhoea, constipation, abdominal pain, dyspepsia, stomatitis, dry mouth					
Skin and subcu	taneous tissue disorders					
Uncommon:	Pruritus, rash (including erythematous and macular rash), increased sweating					
Musculoskeleta	and connective tissue disorders					
Common:	Bone pain, myalgia, arthralgia, generalised pain					
Uncommon:	Muscle spasms, osteonecrosis of the jaw					
Very rare:	Osteonecrosis of the external auditory canal (bisphosphonate class adverse reaction) and other anatomical sites including femur and hip					
Renal and urina	ary disorders					
Common:	Renal impairment					
Uncommon:	Acute renal failure, haematuria, proteinuria					
Rare:	Acquired Fanconi syndrome					
General disorde	ers and administration site conditions					
Common:	Fever, flulike syndrome (including fatigue, rigors, malaise and flushing)					
Uncommon:	nenia, peripheral oedema, injection site reactions (including pain, irritation, illing, induration), chest pain, weight increase, anaphylactic reaction/shock, caria					
Rare:	Arthritis and joint swelling as a symptom of acute phase reaction					
Investigations						
Very common:	Hypophosphataemia					
Common:	Blood creatinine and blood urea increased, hypocalcaemia					

Description of selected adverse reactions Renal function impairment

Hypomagnesaemia, hypokalaemia

Hyperkalaemia, hypernatraemia

oledronic acid Injection has been associated with reports of renal dysfunction. In a pooled analysis of safety data from Zoledronic acid Injection registration trials for the prevention of skeletal-related events ${\sf v}$ in patients with advanced malignancies involving bone, the frequency of renal impairment adverse events suspected to be related to Zoledronic acid Injection (adverse reactions) was as follows: multiple myeloma (3.2%), prostate cancer (3.1%), breast cancer (4.3%), lung and other solid tumours (3.2%). Factors that may increase the potential for deterioration in renal function include dehydration, pre-existing renal impairment, multiple cycles of Zoledronic or other bisphosphonates, as well as concomitant use of nephrotoxic medicinal products or using a shorter infusion time than currently recommended. Renal deterioration, progression to renal failure and dialysis have been reported in patients after the initial dose or a single dose of 4 mg zoledronic acid (see WARNINGS AND PRECAUTIONS FOR USE).

Cases of osteonecrosis of the jaw have been reported, predominantly in cancer patients treated with medicinal products that inhibit bone resorption, such as Zoledronic acid injection (see WARNINGS AND PRECAUTIONS FOR USE). Many of these patients were also receiving chemotherapy and corticosteroids and had signs of local infection including osteomyelitis. The majority of the reports refer to cancer patients following tooth extractions or other dental surgeries.

In one 3-year, randomised, double-blind controlled trial that evaluated the efficacy and safety of zoledronic

acid 5 mg once yearly vs. placebo in the treatment of postmenopausal osteoporosis (PMO), the overall incidence of atrial fibrillation was 2.5% (96 out of 3,862) and 1.9% (75 out of 3,852) in patients receiving zoledronic acid 5 mg and placebo, respectively. The rate of atrial fibrillation serious adverse events was 1.3% (51 out of 3,862) and 0.6% (22 out of 3,852) in patients receiving zoledronic acid 5 mg and placebo, respectively. The imbalance observed in this trial has not been observed in other trials with zoledronic acid, including those with zoledronic acid Injection 4 mg every 3-4 weeks in oncology patients. The mechanism behind the increased incidence of atrial fibrillation in this single clinical trial is unknown.

This adverse drug reaction consists of a constellation of symptoms that includes fever, myalgia, headache,

extremity pain, nausea, vomiting, diarrhoea arthralgia and arthritis with subsequent joint swelling. The onset time is \leq 3 days post Zoledronic acid Injection, and the reaction is also referred to using the terms "flulike" or "post-dose" symptoms

Atypical fractures of the femur

During post-marketing experience the following reactions have been reported (frequency rare): Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures (bisphopsphonate class adverse reaction). Hypocalcaemiarelated ADRs

Hypocalcaemia is an important identified risk with Zoledronic acid in the approved indications. Based on the review of both clinical trial and post-marketing cases, there is sufficient evidence to support an association between Zoledronic therapy, the reported event of hypocalcaemia, and the secondary development of cardiac arrhythmia. Furthermore, there is evidence of an association between hypocalcaemia and secondary neurological events reported in these cases including; convulsions, hypoaesthesia and tetany (see WARNINGS AND PRECAUTIONS FOR USE).

Clinical experience with acute overdose of Zoledronic acid Injection is limited. The administration of doses

abnormalities have been observed. In the event of hypocalcaemia, calcium gluconate infusions should be administered as clinically indicated.

Zoledronic Acid Injection 0.8 mg/mL [5 mL]: 5 mL Type-I tubular, flint [Fiolax Tubing] vials with rubber

closures and aluminium seals containing 0.8 mg Zoledronic acid anhydrous.

up to 48 mg of zoledronic acid in error has been reported. Patients who have received doses higher than

impairment (including renal failure) and serum electrolyte (including calcium, phosphorus and magnesium)

those recommended (see RECOMMENDED DOSE) should be carefully monitored, since renal function

Do not store above 30°C.

SHELF-LIFE:

24 months from the date of manufacture

Shelf-life of diluted product: From a microbiological point of view, the diluted solution for infusion should be used immediately. If not used immediately, inuse storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user and would normally not be longer than 24 hours at 2-8°C when diluted with either 0.9% sodium chloride or 5% dextrose solutions.

Date of Publication/Review: October, 2018



Mylan Laboratories Limited [Specialty Formulation Facility] No.19A, Plot No.284-B/1, Bommasandra - Jigani Link Road, Industrial Area, Anekal Taluk, Bangalore - 560 105, India.

Front Side

لتركيب النوعي والكمي كلُّ ملَّ يحتَوي عُلَى: حمَّض زوليدرونيك أحادي هيدرات مكافئ لحمض زولدرونيك مائي 0.8 ملغ

> قانمة السبواغات ماء للحقن

وصف المنتج حمض الزوليدرونيك حقن هو حل عديم اللون واضح مملوءة في قارورة 5 مل الصوان مع سدادة مطاطية وختم الألومنيوم

المجموعة الدوائية العلاجية: أدوية لعلاج أمر اض العظام ، البايفوسفونيت

نظام التصنيف الكيمياني العلاجي التشريحي (إيه.تي.سي): M05BA08 حمض الزوليدرونيك إلى فئة البايوفسفُونيت، ويعمل بشكل أساسي على العظام. وهو عبارة عن مُثبِّط الارتشاف

بعتمد التأثير الانتقائي للبايوفسفونيت على العظم، على انجذابهم بشكل كبير للعظام المُمَعْنَنَة؛ وإن كانت الآلية الجزيئية ُلدَقيقة، المؤدّية إلى تُثبيط نَشُاط الخَلية الهادمة للعظم، لا نزال غير واضحة. ّ وفي الدراسات طويلة الأمد التي أجريت على الحيوانات، استطاع عقار حمض الزوليدرونيك تثبيطُ ارتشاف العظم، وذلك دونَ أن يؤثر بشكل ضار على تُكوين العظام، و تمعدنها أو على الخصائص الميكانيكية لها. بِالْإِضافةُ إلى كونه مُثَبِّط قوي لارتشافُ العظام، فإن عقار حمض الزوليدرونيك يمثلك أيضاً العديد من الخصائص المضادة للعظام). ولقد ظهرت الخصائص التالية في الدر اسات قبل السريرية:

في الأحياء: تثبيط ارتشاف الخلية الهادمة للعظم، وهو ما يغير من البيئة المِكْرَويَّة لنخاع العظام، بما يجعله أقل ملاءمة لنمو الخلاياً السرطانية، وللنشاط الماتع لنمو الأوعية الدموية الجذيدة، وكذلك النشاط المصاد للألم. - *في المختبر:* تثبيط تكاثر الخلية الباتية للمظام، والنشاط الخاص بالنمو والتكاثر المباشر للخلية ونشاط ما قبل الاستماتة (الموّت المبرّمَج الدّلية) في خلايًا الورْم، والتأثير المُحقز لنمو وتكاثر الخلية مع العقاقير الأخرى المضادة للسرطان، وكذلك تثبيط النشاط المضاد للالتصاق والخزو .

خصائهم المحروبية المعوانية: أصفحادة، التي استمرت لمدة 5 دقائق و 15 دقيقة، والتي تم خلالها تسريب 2، 4، 8 و أشفرت عمليات التسريب الأحادية والمتحددة، التي استمرت لمدة 5 دقائق و 15 دقيقة، والتي تم خلالها تسريب 2، 4، 8 و أما مع من عقار حمض الزوليدرونيك، في 64 مريضاً من بين المصابين بعرض نقيلة العظام (غزو الورم السرطاتي للعظام) عن بيانات الحركيات الدوائية التالية، والتي رُحِد أنها تحمّد على الجرعة. بعد بدء تسريب عقار حمض الزوليدرونيك، ازدادت تركيزات البلازما بشكل سريع، حيث وصلت إلى أعلى تركيز لها في بعد بدء تسريب عقار حمض الزوليدرونيك، ازدادت تركيزات البلازما بشكل سريع، حيث وصلت إلى أعلى تركيز لها في المرتب التركيات العرب عدد المرتب المرتب التركيات التركيات المرتب المرتب

نهاية فترة التسريب، وكان ذلك متبوعاً بالنخاض في التركيز بنسبة أقل من 10% من قيمة أعلى تركيز، وذلك بعد مرور 4 " ساعات؛ وبنسبة أقل من 1% من قيمة أعلى تركيز، بعد مرور 24 ساعة؛ مع فترة طويلة لاحقة ذات تركيزات منخفضة جداً لا تتجاوز 1.0% من قيمة أعلى تركيز ؛ وذلك قبل بدء عملية التسريب الثانية لعقار حمض الزوليدرونيك في اليوم 28. يِّم التَخْلُص من عقار حمض الزُّوليدرونيك الذي تم إعطاؤه عن طريق الحقن الوريدي، وذلك من . المراحل: الاختفاء السريع ثنتي المرحلة من الجهاز الدوري، مع عمر نصغي 2/1 2/2 2/1 و 2/1 1.87 1.87 اساعة متبوعة بمرحلة التخلص الطويلة مع العمر النصفي البيولوجي 1/2 1/4 1/بدون تغيير عن طريق الكُلَى. تم ـ في خلّال الـ24 ساعة الأولى - التخلص عن طريق البول من 39 ± 16% من الجرعة لمُعْطَاة؛ بينما أر تبطت النسبة المتبقية بأنسجة العظام بشكل أساسي. ويتم إطلاق النسبة المتبقية من أنسجة العظام بشكل بطيء للغاية، حيث تعوّد إلى النظام الدوري، ليتم التخلص منها عن طرّيق الكُلّي. تكون التصفية الكلية للجسم مساوية لــ5.04 ـ 2.5 لتر/ساعة، وبشكل لا يتوقف على الجرعة، و لا يتأثر بجنس المريض، أو عمره، أو عرقه أو وزن جسمه نتج عن زيادة لقد كان النباين فيما بين المرضّعي عاليًا؛ وذلك فيما يتعلق بمعايير الحركيّات الدّوائية لعقار حمضٌ الزوليدرونيك؛ وذلك كما

هو الحال في البايوفسفونيت الأخرى. . لا توجد بيانات متّاحة بخصوص الحركيات الدوائية، بالنسبة لعقار حمض الزوليدرونيك، وذلك بالنسبة للمرضى المصابين بالقصور الكبدي. لم يُثبِّط عقار حمض الزوليدرونيك الإنزيمات البشرية "بي450" في المختبر، كما أنه لم يُظهِر الاستحالة البيولوجية، وقد تم ـ في الدراسات التي أُجْريت على الحيوانات -التخلص من أقل من 3% من الجرعة المُعْطاة عن طريق البراز، مما يشير إلى عدم وجود دور لوظيفة الكبد فيما يتعلق بالحركيات الدوائية لعقار حمص الزوليدرونيك. تم الربط ما بين التصفية الكلوية لحمض الزوليدرونيك وبين تصفية الكرياتينين.وقد شكلت التصفية الكلوية 75 ± 33% من

تصنفية الكرياتينين، والذي أظهرت متوسطاً مساوياً أـ 48 ± 29 مليلتر/يقيقة/وما بين 22 إلى 143 مليلتر/يقيقة) في الـ 64 مريض موضوع الدراسة المصابين بالسرطان. وقد أوضحت تحاليل شرائح المرضى، أنه فيما يتعلق بالمرضى الذين كانت تصفية الكرياتينين لديهم 20 مليلتر/ دقيقة (اختلال كُلُوي شديد)، أو 50 مليلتر/دقيقة (اختلال كُلُوي متوسط)، كانت التصفية بالمرضى الذين يُعانون من القصور الشديد في وظائف الكُّلَى (تصفية الكرياتينين أقل من 30 مليلتر/دقيقة. بعر حسى سين يعرق من الزوليدرونيك - في إحدى الدراسات المختبرية - تجاذباً منخفضاً للمكونات الخلوية للدم البشري؛ مع معيون المسلمين الروسوري - عي المسلم و 0.50) و ذلك في نطاق التركيز الذي يتراوح مابين 30 نشوجرام /الميلنز و 5000 مناوحرام/الميلنزر كان ربط بروتينات البلازما منخفضا، عندما كان الجزء غير المرتبط يتراوح ما بين 60% عند 2 انوجرام/مليلتر، وبين 77% عند 2000 نانوجرام/مليلتر من عقار حمض الزوليدرونيك.

الأشخاص من ذوي الطبيعة الخاصة

المرضى من الأطفال: البيانات المتاحة المحدودة إلى أن الحركيات الدوائية في الأطفال الذين يعانون من تكون العَظْمِ الناقص الحاد، الذين نتر اوح أعمار هم ما بين ٪ 3- 17 سنوات؛ تكون مشابهة للحركيات الدوائية في البالغين، الذين يعانون من نفس المرض، وذلك سُ مستَوى الجرُّعة من العقارِ مُقَدِّرَة بالــ مج/كج يبدو أنه لا يوجد تأثير للسُّ أو لوزن الجسم، أو اللجنس أو تصفية الكرياتينين؛ على التعرض المنهجي لعقار حمض الزوليدرونيك.

بيانات السلامة المرحلة قبل السريرية:

السمية المزمنة ودون المزمنة

بوست. السمية الحادة كانت أعلى جرعة أحادية غير مميّة في حالة الحقن الوريدي هي 10 مج/كج من وزن الجسم في الجرزان، و 0.6 مج/كج

وذلك عند حقنه تحت الجلد في الجرزان بجرعة 0.001 مج/كج/يوم، وأيضاً عند حقنه في الوريد في الكلاب بجرعة 0.005 مَّح/كج مرة واحدة كل 2 - 3 أيام، ولمدة تصل إلى 52 أسيوع. ولقد كانت التنبجة الأكثر تكراراً في دراسات الجرعات المتكررة؛ هي زيادة المدة الإسفنجية الأولية للعظام، في الكراديس الخاصة بالعظام الطويلة، في حيوانات التربية، وذلك مع جَسِع الجرعات على وجه التقريب، وهي النتيجة التي عكست النشاط الدواني المضاد لنخر العظام لمقار حمض الزوليدرونيك.

كان هامش الأمان بالنسبة للتأثيرات الكُلوية ضيقاً، وذلك فيما يتعلق بدراسات الجرعة المتكررة، في الحيوانات التي تم حقنها؛ ولكن المستويات التراكمية للحالات غير الصّارة (إن.أو.اية/إي.(أن) ، في الدّراسات الخاصة "بالجرعة الأحادية (1.6 مج/كج)، والدراسات الخاصة بالجرعة المتحدة والتي استمرت لغاية شهر واحد (0.00 – 0.0 مج/كج/يوم)، لم تشر إلى ر وهود أي تأثيرات كُلوية، عند جر عات تعادل أو تتجارز أعلى جرعة علاجية مخصصة للبشر . نتج عن إعطاء الجرعات المتكررة طويلة الأمد، في جرعات في حدود أعلى جرعة علاجية مخصصة للبشر، من عقار حمض الزوليدرونيك؛ تأثيرات سامة في أعضاء أخرى من الجسم، بما في ذلك الجهاز الهضمي، والكبد، والطحال والرئتين وذلك بالإضافة إلى مواضع لحقن الوريدي

. كبر من 2.() مج/كج. وعلى الرغم من عدم ملاحظة وجود أي علامات تتعلق بالتشوهات الجنينية في الأرانب؛ إلا أنه قد وجد ما يشير إلى وجود سبق الأمهات. تلاحظ وجود تعسر في الولادة عند أقل الجرعات (0.01 مج/كج من وزن الجسم) ، والتي

احُتمالاتُ الاسَّطفارُ والنَّسرطن لم يكن عقار حمض الزوليدرونيك - في التجارب الخاصة بالاستطفار التي تم إجراؤها - محفزاً للطفرات، كما أن تجارب التسرطن لم توفر أي دليل على احتمال إحداث التسرطن.

منع الإصابات ذات الصلة بالجهاز الهيكلي للجمم (الكسور المَرَضية، وانضغاط النخاع، واللجوء إلى استعمال الإشعاع أو حراحة العظام، وفرط كالسيوم الدم الناتج عن الأورام) ؛ وذلك بالنسبة للبالغين المصابين بحالات خبيئة في مرحلة متقدمة

عُلاَّجُ المرضى البالغين المصابين بفرط كالسيوم الدم الناتج عن الأورام (تي أي إتش).

.. بجب وصف وإعطاء حمض الزوليدرونيك للحقن؛ وذلك فقط بواسطة المتخصصين في الرعاية الصحية، من ذوي الخبرة في يجب وصف وإعشاء حمص الروبيدرونيت محص وصف معم بواسمة المستحصل عن حرات المستحصل المروبية المستحصل المستحصل المستح الحقن الوريدي للبايوفسفونيت بجب أن يُنطى المرضى الذين يعالجون باستعمال عقار حمض الزوليدرونيك للحقن، النشرة الدوائية للعقار، وكذلك بطاقة التذكير الخاصة بالمريض.

جرعات الدواء منع الإصابات ذات الصلة بالجهاز الهيكلي للجسم ، وذلك في المرضى المصابين بحالات خبيئة في مرحلة متقدمة والتي

تشمل الع<u>ظم</u> لبالغين وكبار السن الجرعة الموصى بها في حالة الإصابات ذات الصلة بالجهاز الهيكلي للجسم، في المرضى المصابين بحالات خبيثة في مرحلة

متقدمة والتي تشمل العظم، هي 4 مج من عقار حمض الزوليدرونيك، تُعطى كل 3 ـ 4 أسليع. يجب أيضاً إعطاء المرضى جرعة عن طريق الفم من مكملات الكالسيوم قيمتها 500 مج بالإضافة إلى 400 وحدة دولية من فيتامين "د" وذلك بشكل يومي. يجب أن ينظر متخذ قر ار علاج المرضمي الذين يعانون من مرض نقيلة العظام (غزو الورم السرطاني للعظام)، بغرض منع

الإصابات ذات الصلة بالجهاز ّ الهيكلي للجسم بعين الاعتبار؛ أن بداية ظهور تأثير العلاج تَأخذ فقرة تثر اوح ما بين 2 - 3

علاج المرضى المصابين لفرط كالسيوم الدم الناتج عن الأورام (تي.أي.أي.ابَش).

الجرعة الموصى بها في حالة علاج فرط كالسيوم الدم (كالسيوم المصل مُصنَحَح الألبومين يكون أكبر من أو يساوي 12.0 مج/ديسيلتر، أو 3.0 ملي مول/لتر) هي عبارة عن جرعة أحاديّة مقدار ها 4 مج من عقار حمض الزوليدرونيك. الاختلال الكُلوي

فرط كالسيوم الدم الناتج عن الأورام (تي. آي. اتِش)

ر يجب اللجوء إلى استعمال عقار حصف الزوليدرونيكالحقن، في علاج المرضى المصابين بفرط كالسيوم الدم اللذتج عن الأوجب الدورة إلى استعمال عقار حصف الزوليدرونيكالحقن، في علاج المرضى المصاطر والفوائد المترتبة على هذا الأورام (تي أي إنش)، والذين يعانون في نفس الوقت من الاختلال الكلوي؛ إلا بحد تقييم المخاطر والفوائد المترتبة على هذا ، فرزام فيي ويزينها ، واسين يعنون عي سونت من الوقت من المصدن سفوي ، به يعنا يبيع مصصد واعداد سفريت على الملاح العلاج. تم - في الدراسات المريزية - استثناء المرضى الذين كان كرياتينين المصل لديهم أكثر من 400 ميكر ومرايالتر، او أكثر من 2.4 مج/ديسياتر. لم تكن هناك حاجة لضبط الجرعة، في المرضى الذين كان كرياتينين المصل لديهم أقل من 400 ميكرومُول/لتر أو أقل من 4.5 مج/ديسيمول (راجع التحذيرُات و الاحتياطات قبل الاستخدام).

منع الإصابات ذات الصلة بالجهاز الهيكلي للجسم ، وذلك في المرضى المصابين بحالات خبيثة في مرحلة متقدمة والتي

يجب تحديد كرياتينين المصل وكذلك تصفية الكرياتينين (CLcr) ؛ وذلك عند بدء العلاج باستعمال عقار حمض

ب هي المرضى المصابين بالورم الناقوي المتعدد، أو المصابين بعرض نقلة النظام (غزو الورم السرطاني لزوليدرينك، في المرضى المصابين بالورم الناقوي المتعدد، أو المصابين بعرض نقلة النظام (غزو الورم السرطاني لعظام) من الأورام الصابة. يتم حساب تصغية الكرياتينين من كرياتينين المصل، وذلك باستخدام صيغة "كوككروفت-به المراكب المستقبل على المراكب على المراكب ا التجارُّب السريرية - استثناء المرضى الذين كان كرياتينين المصل لديهم أكثر من 265 ميكرومول/لتر، أو أكثر من 3.0 ُ

وصى باستخدام الجرعة المبينة أدناه (التحذيرات و الاحتياطات قبل الاستخدام). من عقار حمض الزوليدرونيك للحقن؛ وذلك ر. عن المصابين بمرض نقيلة العظام (غزو الوّرم السرطاني للعظام)، والذين يعانون في نفس الوقت من اختلال كُلُويِ يتراوح ما بين الخفيف والمتوسط قبل بدء الُعلاج؛ والذّين يمكن تّحديدهم بالشريحة من المرضّى، الذين تتراوح تصفية اكرياتينين لديهم ما بين30 - 60 مليلتر /دقيقة: الجرعة الموصى بها من عقار حمض الأساسية لتصفية الكرياتينين (مليلتر/دقيقة)

الزوليدرونيك* 4.0 مج من عقار حمض الزوليدرونيك اكبر من 60 3.5 مج *من عقار حمض الزوليدرونيك 3.3 مج* من عقار حمض الزوليدرونيك 49-40 | 39-30 | * تم حساب الجرعة على افتراض أن منطقة أسفل المنخنى (إيه يو سهي) المستهدفة ألـ 0.66 (مج*ساعة/لتر) (تصغية الكرياتينين = 75 مليلتر/دقيقة) من المتوقع أن يؤدي تناول الجرعة المخفضة بالنسبة للمرضى الذين يعانون من الاختلال

يجب قياس كرياتينين المصل، بعد بدء العلاج، وقيل كل جرعة من عقار حمض الزوليدرونيك للحقن؛ كما يجب إيقاف العلاج في حالة تدهور وظيفة الكُلى. ثم - في التجارب السريرية - تحديد تدهور وظيفة الكُلى كما يلي: - بالنسبة للمرضى الذين لديهم القيمة الأساسية الطبيعية لتصفية الكرياتينين (أقل من 1.4 مج/ديسيلتر، أو أقل

الكُلوي؛ إلى تحقيق نفس منطقة أسفل المنحني (إيه يو سي) ، التي نحصل عليها بالنسبة للمرضى الذين لديهم تصفية

ر 124 ميكر ومول/لتر)، حدثت زيادة بمقدار 5.5 مي/ديسيلتر، أو 44 ميكرومول/لتر؛ بالنسبة للمرضى الذين لديهم القيمة الأساسية غير الطبيعية لتصغية الكرياتينين (أكثر من 1.4 مج/ديسيلتر، أو أقل من 124 ميكرومول/لتر)، حدثت زيادة بمقدار 1.0 مج/ديسيلتر، أو 88 مُيكرومول/لتر.

تم - في الدراسات السريرية - استئناف العلاج باستعمال عقار حمض الزوليدرونيك؛ وذلك فقط عندما عاد مستوى الكرياتينين ليُكونَ في حدود 10% مَنْ القيمة الأساسية (التَحذيرات و الاحتياطات قبلُ الاستخدام) يجب استئناف العلاج باستعمال عقار حمض الزوليدرونيك، وذلك بتناول نفس الجرعة التي كانت قبل إيقاف العلاج.

. من تثبت سلامة وفعالية حامض الزوليدرونيك في الأطفال الذين تتراوح أعمار هم بين 1 و 17 سنة. البيانات المتوفرة حاليا موصوفة في قسم الخصائص الديناميكية الدوانية ولكن لا يمكن تقديم أي توصية حول علم الاجتماع.

لكرياتينين 75 مليلتر/دقيقة.

يجب أن يتم إعطاء عقار حمض الزوليدرونيك للحقن، المخفف بشكل إضافي في 100 مليلتر (قسم إرشادات الاستخدام) كجرعة أحادية عن طريق التسريب الوريدي، على ألا تقل فترة التسريب عن 5ً1 دَّقيقة.

يوصي بأن يتناول المرضى ممن يعانون من اختلال كُلوي يتراوح ما بين الخفيف والمتوسط، جرعة مخفضة من عقار حمض الزوليدرونيك للحقن (راجع قسم "جرعات الدواء" الوارد أعلاه، وكذلك القسم التحذيرات و الاحتياطات قبل

التعليمات الخاصة بتجهيز الجرعات المخفضة من عقار حمض الزوليدرونيك للحقن سحب الكمية الملائمة من المركز المطلوب، وذلك كما يلي: - 4.4 ملياتر للجرعة 3.5 مج . 4.1 مليلتر للجرعة 3.3 مج

. 8 3 مليلتر للحرعة 0 3 م أَنْدُفُف الإضافي للكمية المسحوبة من الفرَكَّرُ في 100 طيلترَ من من محلول كلوريد الصوديوم المعقم 2.0% بالحجم، أو 5% بالحجم من محلول الديكستروز. يجب إعطاء الجرعة كجرعة أحادية عن طريق التسريب الوريدي، على ألا تقل فترة

ار شادات الاستخداء مسار الإدارة هو عنطريق الحقن في الوريد.

يجب - قبل الحقن - أن يتم التخفيف الإضافي للــ 5.0 مليلتر من المُرَكِّز الموجود في الأمبول، أو حجم المركّز المسحوب وفقاً يوبت بين المقتل على مستعيف الوستين . لما هو مطلوب؛ حيث يثم التخفيف باستعمال 100 مليلتر من محلول التسريب الخالي من الكالسيوم (0.9% بالحجم محلول كلوريد صوديوم، أو 5% بالحجم محلول جلوكوز). يجب اتباع تقنيات التعقيم أثناء إعداد التسريب للاستخدام الفردي فقط.

يجب استخدام حل واضح خال من الجزيئات وتغيير اللون فقط. يُجُب التخلص من أي مُنتَج غير مستخدم أو نفايات؟ وذلك وفقاً للمتطلبات المحلية.

• الحساسية المفرطة تجاه المادة الفعالة في الدواء، أو أي من البايوفسفونيت، أو أي من السِوَاغات المدرجة في القسم الرضاعة الطبيعية (راجع القسم الحمل والرضاعة)

لتحذيرات و الاحتياطات قبل الاستخدام

يجبُّ تقييم المرضى قبل البدء في علاجهم باستعمال عقار حمض الزوليدرونيك للحقن؛ وذلك لضمان أن التميؤ لديهم ملائم. يب. وحرف المناب التمين الذاء وذلك بالنسبة المرضى المعرضين لخطر فشل الظب. وجب دبند بالتمين الذاء وذلك بالنسبة المرضى المعرضين لخطر فشل الظب. وجب - بعد بدء العلاج باستعمال حمض الزوليدرونيك للحقن - إجراء المتابعة الدقيقة للبا للمعايير الاستقلابية المعيارية ذات الصلة بفرط كالسيوم الدم؛ وذلك مثل مستويات الكالسيوم، والفوسفات والماغنسيوم. وقد يكون من البضروري اللجوء إلى نتاول علاج تكميلي قصير الأمد؛ وذلك في حالة حدوث نقص في كالمبيوم الدم، أو في فوسفات الدم أو في ماغنسيوم الدم. ُضِي المصابينِ بفرط كَالسيوم الدّم، من وُجودٌ اختلالُ في وظائفُ الكُلَى بدرجةُ ما؛ وَمن ثم فإنّهُ يجب إجراء المتابعة الدقيقة لوطائف الكُلِّي في مثل هذه الشريحة من المرضى.

جَبُ الا يتم علاج المرضى الذين يتناولون عقار حمض الزوليدرونيك، بأي من الأدوية الأخرى التي تحتوي على حمض لزوليدرونيك، أو أي من البايوفسفونيت الأخرى بشكل متزامن؛ حيث أن التأثير المُركَب لمثل هذه الأدُوية غير معروف.

ستسوي يجب تقييم حالة المرضى المصابين بغرط كالسيوم الدم الناتج عن الأورام (تي أي إتش)، والذين يعانون في نفس الوقت من تدهور في وظائف الكُلي؛ مع الأخذ بعين الاعتبار ما إذا كانت الفوائد المحتملة للعلاج باستعمال عقار حمض الزوليدرونيك للحق، تفوق المخاطر المحتملة لاستعمال العقار. يجبُ أن يُنظِّر متخذ قرار علاج المرضى الذينُ يعانون من مرضٍ نقيلة العظام (غزو الورم السرطاني للعظام)، بغرض منع لإصابات ذات الصلة بالجهاز الهيكلي للجسم بعين الاعتبار؛ أن بداية ظهور تأثير العلاج تأخذ فترة تتراوح ما بين 2 - 3

. وردت تقارير تفيد بأن العلاج باستعمال عقار حمض الزوليدرونيك يكون مصحوباً بخلل وظيفي كُلُوي. تشمل العوامل التي يْمَكن أن تَزْيَدْ من احتَمال التَعرض لتدهور وظائف الْكُلَيّ: الْجَفَاف، وجُوْد اختلالٌ كُلُوي مسبّق، الدورات المتعددة مِن ا يس من المستقبل المشتقبة المستقبل المست فترة تتجاوز الـ15 دقيقة؛ إلا أن التدهور في وظلف الكُلّى قد يستمر في الحدوث. وردت تقارير عن تعرض المرضى - بعد تناول الجرعة الأولية، أو الجرعة الأحادية 4 مج من حمض الزوليدرونيك - لحالات الاختلال الكُلوي، المؤدي إلى القشل الكُلوي وإلى إجراء عمليات الغسل الكُلوي. كما تحدث أيضاً زيادة في كرياتينين المصل؛ وذلك في بعض المرضى الذين

رُورٍ وَ عَقَارُ حَمْضَ الزُّولِيدرونَيِكَ للحَقْنَ بشكل مزمن، وفقاً للَّجرعات المُوصَى بها لمنع الإصابات ذات الصلَّة بالهيكل العظمي للجسم، وإن كانت تلك الحالة أقل تواتراً. يجب تقييم مستويات كرياتينين الدم للمرضى، وذلك قبل تناول كل جرعة من عقار حمض الزوليدرونيك للحقن يوصى يتناول جُرعات أقل من عَقار حمض الزوليدرونيك للحقن؛ وذلك عند بُدء علاج المرضى المصابين بالنقيلة العظمية (غزو الورم السرطاني للعظلم)، الذين يعانون من اختلال كُلوي، تتراوح شدته ما بين الخفيف والمتوسط بِجب إيقاف العلاج باستَمال عقار حمض الزوليدرونيك للحقن؛ وذلك في حالة توفر ما يثبت حدوث تدهور في وظائف الكُلْن. يمكن استئناف العلاج باستعمال عقار حمض الزوليدرونيك للحقن؛ وذلك فقط عندما يعود مستوى كرياتينين المصل، ليكون في حدود 10% من قيمة التيمة الأساسية. يجب استثناف العلاج باستعمال عقار حمض الزوليدرونيك، وذلك بتناول نفس الجرعة التي كانت

س و المسلم المس حقن بالنسبة للمرضى الذين يعانون من الاختلال الكُلُّوي الشُّديد؛ وذلك نتيجة لنقص بيانات السلامة السريرية للمرضى الذين يعانون من الاختلال التُخلوي الشديد (والذيّ تم تحديده في التجارب السريوريّة بكرياتينين مصلّ أكبر من أو يساوي 400 ميكرومول/لتر، أو اكبر من أو يساوي 4.5 مج/ديسيلتر بالنسبة للمرضى المصابون بفرط كالسيوم الدم الذاتج عن الأورام (تي أي أي الشر)؛ وأكبر من أو يساوي 265 ميكرومولكنز، أو أكبر من أو يساوي 3.0 مج/دسبلنز بالنسبة لمرضى المصابين بالسرطان، وبالنقيلة العظمية (غزو الورم السرطاني للعظام)، بالترتيب) عند القيمة الأساسية لكرياتينين المصل، وكذلك نتيجة لتوفر بياتات محدودة فيما يتعلق بالحركيات الدوائية، بالنسبة للمرضى الذين يعانون من الاختلال لكلوى الشُّديد (تصفية الكرياتينين أقل من 30 مليلتر/دقيقة).

القصور الكهدي أ نتيجة لمحدودية البيانات السريرية المتوفرة بخصوص المرضى الذين يعانون من القصور الكيدي الشديد؛ فإنه لا يمكن إعطاء وصيات محددة بالنسبة لهذه الشريحة من المرضى. النذر العظمي

تنخر عظم الفك ______ وردت - بشكل غير شائع - تقارير بخصوص التعرض للنخر العظمي في الفك (أو إن جيه) ؛ في التجارب السريرية وفي يتبه سعد بن سعداً عني مستدر العديدي بسيد. المرخوة في الفره وذلك إلا في الحالات الطبية الطار ثة يوضي بإجراء فحص الأسنان المناسب، مع احد أطباء الطب الوقائي للأسنان، بالإضافة إلى إجراء تقييم للفوائد/المخاطر للشخص المعني؛ وذلك قبل البدء في العلاج باستعمال البايوفسفونيت، في

لقرطني الدين يعتون من عوامن المفطر التالية؛ وذلك عند تقييم خطر التعرض للنخر العظمي في الفك (أو إن جيه)، يعامل الْخطر الأعلى، بإعطاء العقار عن طريق الحقن)، وذلك بالإضافة إلى الجرعة التراكمية من

البايو فسفو نيت السُرَّطانَّ، مُع ُوجود حالات مرضية (مثل فقر الدم، والإعتلالات الخَثْرِيّة والعدوى) والتدخين

- العلاجات المتزامنة. العلاج الكيميائي، ومثيات كؤذ الأوعية (راجع قسم التداخلات الدوانية)، والعلاج الإشعاعي للرقية والرأس، وهورمونات الكورتيكوستيروويدات. - السجل المرضي لأمراض الأسنان، وهورمونات الكورتيكوستيروويدات. - السجل المرضي لأمراض الأسنان، وسوء الحالة الصحية للغم والأسنان، ومرض نواعم الأسنان، وإجراءات طب الأسنان الغائرة (مثل خلع الأسنان) وذلك بالإضافة إلى أطقم الأسنان الردينة. - بتشجيع جبيع المرضى على المحافظة على الغم والأسنان في حالة صحية جيدة، بالإضافة إلى إجراء الفحوص الروتينية

لْلأَمنان؛ مَع الإبلاغ الفوري عن أي من الأغراض ذات الصلَّة بالفم مثل تحرك الأسنان، أو الشُّعُورُ باللّم أو بوجود تورّم، ۖ أو عدم شفاء التقرحات أو وجوّد إفرازات في أثناء العلاج باستعمال عقار حمض الزوليدرونيك للحقن. يجب - في اثناء فترة العلاج - اتخاذ الإجراءات الجائرة بالنسبة للأسنان، وذلك فقط بعد الدراسة المتأتية، كما يجب تجنب . تخذا مثل للك الإجراءات ، في وقت قريب من وقت إحطاء جرعة عقار حمض الزوليدرونيك. قد تؤدي جراحة الأسلال إلى تقاتم الحالة؛ وذلك بالنسبة للمرضى الذين يتعرضون للإصابة بنخر عظام الفك، في أثناء تنارلهم لعلاج البايوفسفونيت. لا توجد - بالنسبة للمرضى الذين تتطلب حالتهم إتخاذ اجراء طبية تتعلق بالأسنان- بيانات متاحة تُمكُّن من افتراض أن إيقاف العلاج باستعمال البايرفسفونيت، سوف يحد من مخاطر التعرض للإصابة بنخر عظام الفك.

الاضطرابات المعديّة المغويّة لغثيان، والتقيؤ، ونقص الشهية غير شائع: ضطرابات الجلد والأنسجة تحت الجلد الحكة والطفح الجلدي (بما في ذلك الحُمَامَوِيّ والطفح البقعي)، والتعرق الزائد اضطرابات العضلات والهيكل العظمي، واضطرابات النسيج الضام لم العظام، والألم العضلي، والألم المفصلي، والألم المنتشر في جميع أنحاء تقلصات العضلات، وتنخر عظم الفك غير شائع: خر العظام في القناة السمعية الخارجية (التفاعل السلبي للطبقة البايفوسفو نيت) نادر جداً: المواقع التشريحية الأخرى بما في ذلك عظم الفخذ والورك اضطرابات الكلى والمسالك البولية الفشل الكُلُوي الحاد، والتبول الدموي، والتبول البروتيني متلاز مة فانكه ني المكتسة غير شائع: الاضطرابات الصحية العامة و ردود الفعل عند موضع الحقن رتفاع درجة حرارة الجسم، ومتلازمة الأعراض الشبيهة بالإنفلونزا (بما في لله الشعور بالتَعب، وتنيس العضلات، والشّعور بالضّيق وأحمرار البُشرة) لو هن، والوذمة الطرفية، وتفاعلات موضع الحقن (بما في ذلك الشعور بالألم، التهيج، والتورم، والتيبس)، و ألم الصدر، وزيادة الوزن، ورد فعل/صدمة غير شائع: ية، الأرتيكاريا التهاب المفاصل، وتُورم المفاصل كعرض من أعراض تفاعل المرحلة الحادة

بحة في الصوت، والسعال، وتَضَيُّقُ القصبة الهوائية مرض الدئة الذلا

لردود الفعل الجانبية اختلال وظائف الكُلِّي

نتائج التحاليل

شائع جداً

غير شائع:

غير شائع:

يجب أن يتم وضع مخطط التعامل مع المرضى الذين أصيبوا بنخر عظام الفك؛ وذلك من خلال التعاون الوثيق فيما بين

لطبيب المعالج، وبين طبيب الأسنان أو جراح الفم من ذوي الخبرة في مجال تنخر عظم الفك. يجب أن يؤخذ في الحسبان،

الإيقاف المؤقت للعلاج باستعمال عقار حمض الزوليدرونيك؛ وذلك إلى أن يتم التوصل لحل بخصوص الحالة، والتخفيف من

وردت تقارير بخصوص التعرض للإصابة بنخر عظام القناة السمعية الخارجية، في اثناء العلاج باستعمال البايوفسفونيت،

ورثت نفرير بخصوص التعرض للرصائه بنحر عطام الله؛ السعية الحارجية، في الناء انعاج بالسعمال البارقسفونيت، وثمل ع وكان ذلك متدرّ نا - بشكل أساسي - مع العلاج طويل الأمد باستعمال الباروضيونيت. وثمل عوامل الخطر الخاصة بالتعرض للإصابة بنخر عظام القائة السمعية الخارجية؛ استعمال السيترويد، واللجوء إلى العلاج الكيميائي، وأو عوامل الخطر الموضعية مثل العدوى أو التعرض للصدمات. يجب أن تؤخذ إمكانية الإصابة بنخر عظام القناة السمعية الخارجية، والذي يكون مصحوباً بالأعراض التي تظهر في الأذن، بما في ذلك عدوى الأذن الحادة؛ وذلك بالنسبة للمرضى الذين يتلقون علاجاً

بالإضافة إلى ذلك ، كانت هناك تقارير متفرقة من تنخر العظم من المواقع الأخرى ، بما في ذلك الورك وعظم الفخذ ،

ألم العضالات والهيكل العظمي وردت تقارير - من خلال خيرات ما بعد التسويق - بخصوص التعرض لألم شديد، وفي بعض الأحوان ألم مُعَجِّر في العظام، والمفاصل و/أو العضلات؛ ونلكبالنسبة للمرضى الذين يُعالمون باستعمال عقار حمض الزوليدرونيك للحق. ومع ذلك، فإن مثل تلك التقارير كانت نادرة. ويختلف وقت بدء ظهور نلك الأعراض؛ حيث يتراوح ما بين يوم واحد، وبين عدة شهور بعد

ِرِيْتُ تَقارِيرِ بِخَصُوصُ التَّعرِض لِكسورِ فخذية غيرِ نمطية تَّحْتَ المَدُورِ و الجدلية وذلك عند العلاج باستعمال

اليُاليوفسفونيَّتُ. وقد حَدَّث ذلك بشكل أساسي في المرضَّى الذينَ يتلقون علاجاً طويل الأمد بخصوص نخر العظام. ومن الممكن أن تحدث مثل هذه الكسور المستعرضة أو القصيرة المائلة، في أي مكان على امتداد الفخذ، وذلك من أسفل المدور الصغير، وحتى أعلى البروز فَرِقَ اللَّقْفَة. تحدث هذه الكسور بعد التعرض لأقل صدمة، أو حتى بدونِ التعرض لأي صدمة،

كما يتُعرض بعض المرضى لألم في الفخذ أو في الأربيَّة (أصل الفخذ). وتظهر هذه الكسور عالباً في خصائص الصورة

لخاصة بالكسور الناتجة عن الضغط المتكرر، وقد تستغرق مدة تتراوح ما بين عدة أسابيع إلى عدة شهور، حتى تظهر على

صبيوا بكسر في الجَدْل الفخذي، ممن يتلقون علاجاً باستعمال البايوفسفونيت. كما وردت تقارير أيضاً بخصوص بطء شفاء

مثل هذه الكسور . يجب النظر بعين الاعتبار، إلى إمكانية إيقاف الملاج باستمال البابوفسفونيت، بالنسبة للمرضى المُغرَّضون لكسور الفخذ غير النمطية؛ مع انتطار نتيجة إجراء تقييم للمريض، وذلك على أساس تقييم للغوائد/ المخاطر المترتبة على

استمرار العلاج يجب إبلاغ المرضى - في أثناء العلاج باستعمال البايوفسفونيت - بضرورة الإبلاغ عن أي شعور بالألم في

لفخذ، أو الورك أو الأرُّبِيَّة (أصل الفخذ)؛ كما يجب إجراء تقييم للمرضى الذين تظهر عليهم أي من هذه الأعراض، وذلك

—————— عن حالات التعرض لنقص كالسيوم الدم، وذلك بالنسبة للمرضى الذين يُعالجون باستعمال عقار حمض لزوليدرونيك للحقن. كما وردت تقارير بخصوص حالات تتعلق بعدم انتظام ضربات الظب، وبحالات عصبية سلبية (بما في

الزريدرونيك للخض. هما وردت تفارير بخصوص حالات نتخاق بعض انتظام ضربات الطب، وبحالات عصبيه منبيه (بما في خالسرو بنا في كالسيوم النك كاعز صابق في كالسيوم النك كاعز صابق في كالسيوم النه والتي استدعت نقل المريض إلى المستشفى. ولقد كان نقص الشديد في كالسيوم الدع، ولتي استدعت نقل المريض إلى المستشفى. ولقد كان نقص كالسيوم الدم في بعض الحالات - بشكل تهديداً لحياة المريض (راجع قدم الأثار الجانبية), يوصمي يتوخي الحرص عند إعطاء عقل حمله المنابقة، المعروف عنها نسبيها في إحداث نقص في إحداث نقص في والتي قد يكون لها تأثير محفزة بما يتج عن ذلك من إحداث نقص تُشعب لديد في كالسيوم الم (راجع قدم التلا لملات الدائية عن الله عن إحداث نقص تُشيع المنابق الملاح والتي قد يكون لها تأثير معانية ما يجب نصحيح النقص في كاسيوم الدم؛ وذلك قبل بدء العلاج باستعمال عقار حمض الزوليدرونيك للحقن يجب إعطاء جرعات تكميلية ملائمة من الكالسيوم الدم؛ وذلك قبل بدء العلاج باستعمال عقار

اسميرات مي المعرب في الميرية والنجاس و تأثيراً في القترة على القيادة أو استخدام الماكينات؛ و عليه فإنه يجب توخي الحذر ، عند استممال عقار حمض الزوليدرونيك للحقن ، في حالة القيادة أو تشغيل الماكينات.

ب أن يتم تخفيف عقار حمض الزوليدرونيك، باستخدام مطول كلوريد الصوديوم 0.9% بالحجم، أو محلول جلوكوز 5% بالحجم؛ وذلك لتجنب احتمال عدم التوافق.

بتحجيج وننت نجيب تحديل علم التوابط. وجب عم مزج هذا المُنتَج الطبيق مع الكالسيوم، أو أي من المكونات ثنائية التكافؤ الأخرى، والتي تحتوي على محاليل التسريب عثل محلول رينجرز الليني؛كما يجب إعطاء هذا المُثنَّج الطبي، كمحلول أحادي عن طريق الحقن الوريدي، وفي

- في التجارب السريرية - إعطاء عقار حمض الزوليدرونيك للحقن، بالنزامن مع العقاقير المضادة للسرطان شائعة لاستمال، ومُدَرات البَولَ، والمُصادات الحيوية ومسكنات الآلم، وذلك دون طُهور أية تفاعلات من الناحية السريرية. أم ظهر عقار حمض الزوليدرونيك أي ربط ملموس بيروتينات البلازما، كما أنه لم يُنَبِّط الإنزيمات البشرية "بيــ400 " في

لمختبر (راجع قسم خصائص الحركيات الدوانية)، وإن كان لم يتم إجراء أية دراسات رسمية بخصوص التفاعلات

يوصَّى بتوخي الحرص عند إعطاء البايوفسفونيت، مع الأمينوجليكوزيدات، أو الكالسيتونين، أو مدرات البول العُرْوَية؛ حيث بن الممكّن أن تشتمل مثل هذه العوامل على تأثير إضافي، بما يترّد تُبّ على ذلك من الحصول على مُستوى منخفض لكالسيوم لمصل، وذلك لفترات أطول مما هو مطلوب (التحذيرات و الاحتياطات قبل الاستخدام).

يوصى بتوخي الحرص عند إعطاء عقار حمض الزوليدرونيك للحقن، بالتزامن مع المنتجات الطبية الأخرى، التي من

لمحتمل أن تتسبب في إتلاف الخلايا الكُلُوية. كما يجب أيضاً الانتباه إلى إمكانية حدوث نقص في ماغنيسيوم الدم في أثناء

العدج. قد يزداد خطر التعرض للاختلال الوظيفي الكُلُوي، في المرضى المصابون بالورم النِقُويُّ المتعدد؛ وذلك عند استعمال عقار

يوصى بتوخي الحذر عند إعطاء عقار حمض الزوليدرونيك للحقن، مع المنتجات الطبية المانعة لنمو أوعية دموية جديدة؛

حيث تلاحظ (يادة حالات التعرض النخر العظمي في الفك (أو إن جيه)، في المرضى الذين يُعالمون باستعمال عقار حمض الزوليدرونيك للحقن، بالترامن مع مثل تلك المنتجات الطبية.

بالإنجاب في الحيوانات، ظهور حالات من السعية الإنجابية، وذلك عند استعمال عقار حمض الزوليدرونيك (راجع قسم **بيانات الأمان في المرحلة قبل المريرية**). المخاطر المحتملة بالنسبة للبشر غير معروفة. يجب عدم استعمال عقار حمض

. ن غير المعروف ما إذا كان عقار حمض الزوليدرونيك يُفْرَز في لبن الأم. يُحْظَر استعمال عقار حمض الزوليدرونيك

الحصوبة: ثم تقييم عقار حمض الزوليدرونيك في الغذران؛ وذلك فيما يتعلق بالأثار الجانبية المحتملة بخصوص الخصوبة بالنسبة الواليين والجيل الأول من الأبناء وقد أدى ذلك إلى ظهور تأثيرات دوانية بالغة، والتي يعتبر أن لها صلة بقيام المرتكب بتنبيط استقلاب كالسيوم الهيكل العظمي؛ وهو ما ينتج عنه نقص كالسيوم الدم في الفترة الزمنية المحيطة بالولادة، وظهور التأثيرات الخاصة بفنة البايوضفونيت، وعسر الولادة، والإنهاء العبكر للدراسة الإالسريرية. وبالتألي، فقد حالت هذه النتائج

وردت - على وجه العموم - تقارير بخصوص التعرض لمرحلة حادة من التفاعلات، في خلال ثلاثة أيام بعد تناول عقار

وردت - على وجه المعرم - فعارير بحصوص الشعرص لمرحله هذه من الطاعات، في خلال للله ايم بعد ندون عفار حمض الزوليدرونيك للحقر؛ وذلك مع ظهور أعراض تثمل ألم في العظام، وارتفاع درجة حرارة الجسم، والشعور بالتعب، وألم مفصلي، وألم حصلي، وتبيس والتهاب المفاصل مع حدوث تورم في المفاصل لاحقاً؛ وعادة تخففي هذه الأعراض في خلال أيام قليلة (ردود الفعل المختارة). فيما يلي بيان بالمخاطر الهامة المحددة، ذات الصلة باستعمال عقار حمض الزوليدرونيك للحقن، في دواعي الاستعمال

لاختلال الوظيفي الكُلوي، ونخر عظمة الفك، وتفاعل المرحلة الحادة، ونقص كالسيوم الدم، والرجفان الأذيني، والحساسية

المغرطة، ومرضّ الرئة "أخلالي" تم في جدول 1 ، بيان شيوع كل خطر من تلك المخاطّر المحددة". قائمة مجدولة التفاعلات الدوائية الضارة تم تجميع التفاعلات الدوائية الضارة التالية، من خلال الدراسات الإالسريرية وتقارير مابعد التسويق التي جاءت - في الغالب

. تم تصنيف ردود الفعل الدوائية الجانبية على أساس مدى شيوع مثل ردود الفعل مع ذكر ردود الفعل الأكثر شيوعاً أولاً، مع فطلف (نور العنم النوابية الجبابية عني السما مني معين من اردر المنتاج المرادر المدارية - من الرود المرادية و ومن خلال المتخام التعبيرات الثاقية شائع جداً (أكبر من أو بساري 1001)، شائع (أكبر من أو يساوي 100/1 إلى أقل من 10/1)، غير شائع (أكبر من أو يساوي 1000/1 إلى أقل من/1001)، نادر (أكبر من أو يساوي 10000/1 إلى أقل من

نقص الصفائح الدموية، ونقص كرات الدم البيضاء

دوخة، والخدر ان، وخلل حاسة التذوق، ونقص الحس، وفرط الحس، والرجفة

التشنجات، ونقص الحس، والتقلص العضلي (نتيجة لنقص كالسيوم الدم)

يتفاع ضغط الدم، وانخفاض ضغط الدم، والرجفان الأذيني، انخفاض ضغط

عدم وضوح الرؤية، والتهاب الصَّلْبَة والالتهاب الحَجَاحِيّ

الدم الَّمؤدي إلى الإغماء أو اضطراب الدورة الدموية بطء أو اضطراب نظم القلب نظام القلب (في أعقاب نقص كالسيوم الدم)

قِلَّةُ كر ات الدم الشاملة

تفاعلات فرط الحساسية

الوذمة الوعائية العصبية

القلق، واضطراب النوم

التهاب عِنْبِيَّةِ العين

الار تباك

لزوليدرونيك في أثناء فترة الحمل. يجب نُصْح النساء ممن لديهم إمكانية الإنجاب، بتجنب حدوث الحمل.

لَّحَقَن؛ وذلك بالنسبة للنساء اللاتي يُرُضِعُن رضاعة طبيعية (راجع قسم موانع الاستعمال)

دون تُحديد وجود تأثير حاسمٌ من حمض الزوليدرونيك على الخصوبة عند البشر.

. في أعقاب العلاج المزّمن، بجرعّة مقدار ها 4 مج من عقار حمض الزّوليّدرونيك: ّ

1000/1)، غير معروف (لا يمكن تقديره من خلال البيانات المتاحة).

اضطرابات الدم والجهاز اللمفاوي

اضطرابات الجهاز المناعي

الاضطرابات النفسية

اضطرابات الجهاز العصبي

غير شائع

غير شائع

غير شائع:

غير شائع:

نادر جداً:

غير شائع:

اضطرابات العين

الاضطرابات القلبية

اضطرابات الجهاز التنفسي، والصدر والرئتين

هيئة كسر فخذي كامل. وغالبًا ما تكون الكسور ثنائيةٍ؛ ومن ثم فإنه يجب فحص عظم الفخذ المقابل، وذلك في المرضى

دد العلاج ولقد عاود ظهور تلك الأعراض لدى مجموعة من الناس ولقد عاودت مجموعة فرعية من تلك الأعراض

لظهور مرة أخرى؛ وذلك عُند معاودة العلاج باستعمال عقار حمض الزوليدرونيك، أو أي من البايوفسفونيت الأخرى

رِذُكرت في الغالب في مرضى السرطانُ البالغين تعامل مع حقن حمضٌ زوليدرونيكُ

فطر العوامل المساهمة كلما كان ذلك ممكناً.

نذر العظام من المواقع التشريحية الأخرى

كسور عظمة الفخذ غير النمطية

بالنسبة لإحتمال وجود كسر فخذي غير مكتمل

لتأثيرات في القدرة على القيادة، وعلى استخدام الماكينات

حمض الزوليدرونيك للحقن في توليفة مع الثاليدومايد

نقص كالسيوم الدم

التداخلات الدوانية

لحمل والرضاعة

لرضاعة الطبيعية:

وردت تقارير تقويا بأن العلاج باستعمال عقار حمض الزوليدرونيك يكون مصحوباً بخلل وظيفي كُلُوي. في أحد التحاليل المُجَمَّعَة لبيانات السلامة، المستخلصة من سجل تجارب عقار حمض الزوليدرونيك للحقن، المتعلقة بمنع الحوادث المرتبطة بالهيكل العظمي، في المرضى المصابين بأورام خبيئة متقدمة تشمل العظام؛ كان مدى تواتر حالات الاختلال الكُلْوي، المشكوك في ارَّتباطُّها باسْتعمال عقار حُمضُ الزُّوليدرونيك للحقن (ردود الفعل الْجانبية)، كما يلي: الورم النِقُرِيُّ المتَّعدّ 3.2%، سرِّطانُ البروستات 3.1%، سرطان النَّديُّ 3.4%؛ أورام الْرَنَّةُ والأورام الصَّلْبَةِ الأخرَى 3.2%. تَشْمُلُ العوامل لتي يمكن أن تزيد من احتمال التعرض لتدهور وظائف الكُلي: الجفاف، وجود اختلال كُلُوي مسبق، الدورات المتعددة من مالٌ عقار حمض الزُّوليدرونيكُ للحَّقن والبايوفسفونيت الأخْرَى؛ وذلك بالإَضَّافة ۚ إلَى الاُسْتعمال المتزامن للمنتجات الطبية المثلِّفة للخلايا الكُلْرِيَّة، أو استعمال فترات أقصر من الفترة العرضى بها التسريب الوريدي للعقار. وردت تقارير عن تعرض المرضى - بعد تناول الجرعة الأولية، أو الجرعة الأحادية 4 مج من حمض الزوليدرونيك - لحالات الاختلال الكُلُوي، المؤدي إلى الفشل الكُلُوي وإلى إجراء عمليات الغسيل الكُلُوي.

نقص ماغنسيوم الدم، ونقص بوتاسيوم الدم

زيادة مستوى كرياتينين الدم، ومستوى يوريا الدم، ونقص كالسيوم الدم

نقص فوسفات الدم

تنخر عظم الفك وردت تقارير بخصوص تنخر عظم الفك، وكانت غالبية تلك التقارير خاصة بالمرضى المصابين بالسرطان، الذين كانوا تُلقَون علاجاً بالمنتجات الطبية، التي تُثَبِّط أرتشاف العظام مثل عقار حمض الزوليدرونيك للحِقن (راجِع قسم راجع قسم التُحذيرات و الاحتياطات قبل الاستخدام). وقد كان العديد من هؤلاء المرضى يتلقون أيضاً علاجاً كيمياتياً، وعلاجاً باستعمال الكورتيكوستيرويدات، وقد ظهرت لديهم علامات العدوى الموضعية بما في ذلك التهاب الغظم والنَّغي. وقد كانت معظم التقارير ترجع إلى المرضى المصابين بالسرطان، حيث ظهرت عليهم علامات العدوى في أعقاب عمليات خلع الأسنان، أو في أعقاب أي من جراحات الأسنان الأخرى.

الرجفان الأنبيني في إحدى التجارب العشوائية، التي تمت تحت الرقابة المزدوجة، والتي استغرقت ثلاث سنوات، والتي تم من خلالها تقييم دَّى فعالية سلامة عقار حمض الزُّوليدرونيك 5 مج مرة واحدة في السنَّة مقابل العقار الوهمي المستعمل، في علاج تَخَلُخُلْ (هشاشة) القطّم بعد انقطاع الطمثُ (بِهدَامِ أو)؛ كان معدل الإصابة بالرجفان الأنفيني 2.5٪ (96 مريضٌ من بين 3862 مريض)، و 1.9 «75 مريض من بين 3852 مريض)؛ وذلك في المرضى الذين كانوا يتلقون عقار حمض الزوليدرونيك 5 مَن والعقار الوهمي، بالترتيب كان معدل الإصابات الخطيرة بالرجفان الأنتيني 1.3 % (51 مريض من بين 2386 مريض)، و 6.0 %(22 مريض من بين 3852 مريض)؛ وذلك في المرضى الذين كانوا يتلقون عقار حمض الزوليدرونيك مج، والعقار الوهمي، بالترتبب لم يُلاحَظ عدم التوازن الذي لوحظ في هذه التجربة، في أي من التجارب الأخرى التي سُتُعْمِل فيها عَقار حمضَ الزوليدرونيك، بما في ذلك عَقار حمضَ الزوليدرونيك للحقن 4 مجّ كلّ 3-4 اسبوعًا، وذلك بالنسبة للمرضى المصابين بالأورام. وتعتبر الألية الكامنة وراء زيادة معدل الإصابة بالرجفان الأنيني، من الأمور غير المعروفة، في هذه التجربة الإ السريرية الأحادية

تفاعل المرحلة الحادة يتكون رد الفعل الدوائي من مجموعة من الأعراض التي تشمل ارتفاع درجة حرارة الجسم، والألم العضلي، والصداع، والألم البالغ، والغثيان، والتقيّو، والإسهال، الألم المفصلي والتهاب المفاصل المتبوعين بتورم المفاصل. كان وقت بدء ظهور الأعراض مساوياً أو أقل من 3 ايام، بعد تناول عقار حمض الزوليدرونيك للحقن؛ تلك الأعراض التي أشير إليها باستخدام لمصطلحين الأعراض "شبيهة الإنفلونزا" أو أعراض "ما بعد الجرعة".

كسور عظمة الفخذ غير النمطية وردت تقارير (تواتر الإصابة نادر) بخصوص التفاعلات التالية، والتي تم التوصل إليها من خلال خبرات ما بعد التسويق: كُسُور فخذيَّهُ غَيْرُ نمُطيَّهُ تَحْتَ المَنْوَر والجَذْلِيَّةُ (التفاعلات الدوائيةُ الضَّارُةُ من فئة الْبايوفسفونيت).

التفاعلات الدوائية الضارة (إيه دي أر)المرتبطة بنقص كالسيوم الدم يعتبر نقص كالسيوم الدم من المخاطر الهامة المحددة، ذات الصلة باستعمال عقار حمض الزوليدرونيك، في دواعي الاستعمال المعتمدة. هناك من الأدلة - وفقاً لمراجعة التجارب السريرية وحالات ما بعد التسويق - ما يكفي لدعم الاعتقاد برجود علاقة ما بين العلاج باستعمال حصص الزوليدرونيك، وبيين التقارير الخاصة بحالات نقص كالسيوم الدم، وكذلك التطورات الثانوية بخصوص عدم انتظام ضربات القلب. وعلاوة على ما سبق، فهناك دليل على وجود علاقة ما بين نقص كالسيوم الدم، وبين الحالات العصبية الثانوية، التي وردت بخصوص هذه الحالات بما في ذلك التشنجات، ونقص الحس والتقلص العضلي (التحذيرات و الاحتياطات قبل الاستخدام).

هناك خبرة سريرية محدودة، بخصوص حالات الجرعة الزائدة الحادة، من عقار حمض الزوليدرونيك. وردت تقارير بخصوص إعطاء جرعات عن طريق الخطأ - تمثل إلى 48 مع من عقار حمص الروبيوروبيه, وزيت معارير للمرضى الذين تلقوا جرعات أعلى من الجرعات الموصى بها (راجع قسم الجرعة الموصى بها)؛ حيث تلاحظ وجود مستويات غير طبيعة لاختلال وظافة الكلى (بما في ذلك الفشل الكلوي)، و شوارد المصل (بما في ذلك الكالسوم، الذخة من الما في ذلك الكالسوم، المنطقة ا والفوسفور والماغنسيوم). يجب - في حالة نقص كالسيوم الدم - إجراء عمليةً تسريب جلوكونات الكالسيوم، وفقاً لما هو مبين

كل أمبول في كرتونة منفصلة.

ضُ الزِولَّيدِرُونَيكِ حَقَن 0.8 ملغم / مل [5 مل]: 5 مل من النوع I أنبوبي ، صوان [فايولاكس] أنابيب مع قارورات مطاطية وأختام من الألومنيوم تحتوي على 8.0 ملغ حمض زوليدرونيك لامائي.

يُخزن عند درجة حرارة أقل من 30 درجة مئوية. مدة الصلاحية

24 شهر من تاريخ التصنيع. يجب الاستخدام الغوري للمحلول المخفف المخصص للتسريب؛ وذلك من وجهة النظر الميكروبيولوجية. إذا لم يتم استخدام المحلول المخفف فوراً؛ فإن المسؤولية تقع على المستخدم، وذلك فيما يتعلق بوقت التخورين، وبظروف الفئلتج قبل الاستعمال، ويجب ألا تتجاوز المدة 24 ساعة، وأن يكون التخزين في درجة حرارة تتراوح ما بين 2 - 8 درجة مئوية، عندما يتم التخفيف إما بمحلول كلوريد الصوديوم 0.9%، أو بمحاليل الديكستروز 5%

تاريخ النشر أو تاريخ مراجعة النص

Pp0

Back Side

ARTWORK DETAIL LABEL								
Product	Zoledronic Acid Mylan Inj PI (Eng & Arabic)							
Buyer/Country	Mylan / GCC							
Dimension	430 (W) x 410 (L) mm	Component	Pack Insert	Pack	1's			
Colour Shades	Black			No. of Colours	1			
Version & Date	Ver. 3; Date: 5-11-2018							
Special Instructions	Dimensions may change during commercial supply							

ARTWORK FOR SUBMISSION\Mvlan\GCC\Pack Insert\Zoledronic Acid Mvlan Ini. - PI (Eng & Arabic) - GCC