



زوبیس[®] ۴

زولدرونیک اسید

زولدرونیک اسید ۴ میلی گرم در ۵ میلی لیتر
محلول غلیظ برای تهیه محلول جهت انفوزیون

پیش از شروع مصرف این دارو محتوای دفترچه راهنما را به دقت مطالعه کنید.

پیش از شروع مصرف زوبیس® محتوای دفترچه راهنما را به دقت مطالعه کنید. این دفترچه راهنما دربرگیرنده پاسخ شایع‌ترین سوالات در مورد داروی زوبیس® است. در صورتی که پاسخ تمامی سوالات شما در این برگه راهنما نیامده است، می‌توانید با پزشک یا داروساز خود تماس بگیرید. این دارو برای بیماری فعلی شما تجویز شده است؛ لذا از مصرف آن در موارد مشابه یا توصیه آن به دیگران خودداری نمایید. اطلاعات این برگه راهنما در تاریخی که در آخرین صفحه آمده است، به روز رسانی شده و ممکن است در برگیرنده آخرین اطلاعات علمی در مورد داروی شما نباشد. برای اطلاع از آخرین داده‌های علمی در مورد داروی خود با پزشک یا داروساز مشورت کنید. همچنین برای کسب اطلاعات بیشتر می‌توانید به وب سایت شرکت داروسازی نانوالوند به آدرس www.nanoalvand.com بخش راهنمای بیماران مراجعه فرمایید.



زوبیس® چیست و حاوی چه ترکیباتی است؟

نام اختصاصی داروی شما زوبیس® و نام ژنریک آن زولدرونیک اسید است. زوبیس® به دسته ای از داروهای ضد سرطان با نام "بیس فسفونات‌ها" تعلق دارد. این دارو با مهار تولید کلسیم از استخوان‌ها، خطر مشکلات استخوانی ناشی از سرطان‌ها را کاهش داده و موجب ترمیم استخوان‌های بدن می‌شود.

زوبیس® در دوز ۴ میلی‌گرم در ۵ میلی‌لیتر موجود می‌باشد.

هر ۱ میلی‌لیتر از محلول تزریقی زوبیس® حاوی ۰/۸ میلی‌گرم زولدرونیک اسید است.

مواد جانبی: در ساخت این فرآورده از مانیتول و سدیم سیترات استفاده شده است.



زوبیس® در چه مواردی تجویز می‌شود؟

محلول تزریقی زوبیس® به همراه داروهای دیگر در درمان افزایش کلسیم خون ناشی از بدخیمی‌ها، متاستاز استخوان ناشی از برخی سرطان‌ها، و در درمان مولتیپل میلوما (نوعی از سرطان مغز استخوان) تجویز می‌شود.

هم‌چنین زوبیس® ممکن است تحت شرایط خاصی در بیماران مبتلا به سرطان سینه یا سرطان پروستات تجویز شود.

ایمنی و اثربخشی مصرف زوبیس® در کودکان ثابت شده نیست.



چه افرادی نباید زوبیس® را دریافت کنند؟

داروی زوبیس® در موارد زیر نباید مصرف شود:

- اگر در گذشته سابقه واکنش حساسیتی جدی به زولدرونیک اسید و یا سایر اجزای سازنده زوبیس® داشته‌اید؛

- اگر در گذشته سابقه حساسیت به سایر داروهای هم خانواده زولدرونیک اسید نظیر آندرونیت، رزیدرونیت، پامیدرونیت و یا ایباندرونیت داشته‌اید؛

- اگر مبتلا به نارسایی شدید کلیه هستید؛

در صورتی که در مورد ابتلا به هر یک از موارد فوق شک دارید، از پزشک یا داروساز خود در این زمینه سوال کنید.

قبل از دریافت داروی زوبیس® چه مواردی را
حتما باید به پزشک خود اطلاع دهید؟



- اگر به داروی زولدرونیک اسید و یا سایر اجزای سازنده زوبیس® داشته‌اید؛
- اگر به سایر داروهای هم‌خانواده زولدرونیک اسید نظیر آلندرونیت، رزیدرونیت، پامیدرونیت و یا ایباندرونیت حساسیت دارید؛
- اگر سابقه حساسیت به داروهای دیگر، مواد غذایی، رنگ، و یا هر ماده دیگری دارید؛
- اگر باردار هستید و یا احتمال می‌دهید که باردار باشید. مصرف این دارو می‌تواند موجب آسیب به جنین شود.
- اگر به نوزاد خود شیر می‌دهید و یا قصد این کار را دارید؛

- اگر به بیماری‌های کلیوی مبتلا هستید؛
- اگر دچار اختلال سوء جذب (عدم توانایی جذب مواد غذایی) هستید؛
- اگر در طی جراحی بخشی از روده شما برداشته شده است؛
- اگر سابقه جراحی غده تیروئید یا پاراتیروئید را داشته‌اید؛
- اگر به آسم حساس به آسپیرین مبتلا هستید یا به عبارت دیگر اگر به دنبال مصرف آسپیرین دچار حملات تنگی نفس می‌شوید؛
- اگر قصد انجام مداخلات دندانپزشکی (نظیر کشیدن دندان یا جراحی‌های دهان) را دارید؛
- اگر در حال مصرف داروهای مدر (نظیر فورزماید) هستید؛

- اگر قبلا داروی کلاستوز® یا سایر داروهای حاوی زولدرونیک اسید را دریافت کرده‌اید؛

- اگر در حال مصرف هر دارویی اعم از داروهای نسخه‌ای، داروهای بدون نسخه، مکمل‌های گیاهی یا ویتامین‌ها هستید؛

ایمنی مصرف زوبیس® در دوران بارداری و شیردهی چگونه است؟



در صورتی که باردار هستید، استفاده از داروی زوبیس® برای شما توصیه نمی‌شود. این دارو ممکن است موجب تغییرات سطح کلسیم خون در جنین شود. هم‌چنین اگر در سنین باروری قرار دارید، توصیه می‌شود از روش مناسبی جهت پیشگیری از بارداری استفاده کنید. چنان‌چه علی‌رغم آنچه گفته شد باردار شدید، فورا

پزشک خود را آگاه کنید.

زوبیس® وارد شیر مادر شده و ممکن است موجب آسیب به نوزاد شیرخوار شود. لذا مصرف آن در طی شیردهی توصیه نمی شود.

نپا آیا زوبیس® با سایر داروها تداخل دارد؟

در صورتی که اکنون در حال مصرف هر نوع دارویی اعم از داروهای نسخه‌ای، بدون نسخه، فرآورده‌های طبیعی یا گیاهی و ویتامین‌ها هستید و یا حتی اخیراً دارویی مصرف کرده‌اید، با پزشک یا داروساز خود مشورت کنید. زیرا زوبیس® با برخی از داروها تداخل داشته و مصرف همزمان آن با این داروها می‌تواند موجب کاهش اثربخشی و یا تشدید عوارض جانبی شود.

به طور مثال زوبیس® با آمینوگلیکوزیدها، دفرازیروکس، برخی از داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی، مکمل‌های حاوی فسفات و مهارکننده‌های پمپ پروتون تداخل دارد.

محلول تزریقی زوبیس® چگونه تجویز می‌شود؟



زوبیس® در بیمارستان یا مراکز درمانی ویژه توسط اعضای کادر درمان برای شما تجویز می‌شود. این دارو بصورت تزریق داخل رگ در طی زمان مشخصی (انفوزیون) تجویز می‌شود. انفوزیون دارو حداقل ۱۵ دقیقه به طول می‌انجامد.

طبق صلاحدید پزشک معالج، ممکن است همزمان با زوبیس® داروهای دیگری نظیر استامینوفن دریافت نمایید.

دوز زوبیس® جهت درمان چقدر است؟



دوز دارو بسته به نوع بیماری و شرایط زمینه‌ای شما متفاوت است. پزشک معالج بر اساس این موارد، دوز مورد نیاز را برای شما تجویز خواهد کرد. معمولاً زوبیس® بصورت ۴ میلی‌گرم در هر بار انفوزیون تجویز می‌شود.

هشدار برای اعضای کادر درمان



با توجه به رژیم درمانی بیمار، مقدار محاسبه شده‌ی دارو از داخل ویال کشیده شده و محلول باقیمانده دور ریخته شود.

فواصل تجویز و طول دوره درمان با زوبیس® چگونه است؟



فواصل تجویز دارو توسط پزشک تعیین می‌شود. در بیماران مبتلا به متاستاز استخوان و یا مولتیپل میلوما، زوبیس® معمولاً هر سه هفته یک بار و در بیماران دچار افزایش سطح کلسیم ناشی از سرطان، حداقل هر ۷ روز یک بار تجویز می‌گردد. دوز دارو و فواصل مصرف آن بسته به نتایج آزمایش‌ها، وضعیت عمومی و میزان پاسخ شما به درمان، ممکن است تغییر کند.

طول دوره درمان شما با داروی زوبیس® بسته به نوع بیماری، شرایط زمینه‌ای و میزان پاسخ به درمان متفاوت است.

در صورت بروز عوارض جانبی جدی در طی مدت دریافت

دارو، ممکن است پزشک شما تصمیم بگیرد که درمان را متوقف سازد و یا اینکه زمان یا دوز آن را تغییر دهد.

در صورت مصرف بیش از حد زوبیس® چه باید کرد؟



از آنجایی که داروی زوبیس® تحت نظارت پزشک برای شما تجویز می‌شود، احتمال کمی وجود دارد که به اشتباه، دوز بیشتری از دارو به شما تزریق شود.

چنان چه زوبیس® بیشتر از دوزهای درمانی مناسب به شما تزریق شد، پزشک باید درمان را متوقف کرده و ارزیابی‌های بالینی و آزمایشگاهی مناسب را انجام دهد. در صورت لزوم ممکن است درمان علامتی برای شما انجام گیرد.

در طی مصرف زوبیس® چه موارد احتیاطی را باید همواره به خاطر داشته باشید؟



- زوبیس® می‌تواند باعث تغییر سطح کلسیم، منیزیم و پتاسیم خون شود. هم‌چنین ممکن است بر روی عملکرد طبیعی کلیه‌ها تاثیرگذار باشد. به همین جهت انجام منظم آزمایش‌های خون یا ادرار قبل از هر تزریق ضروری است.

- روزی که قرار است تزریق زوبیس® برای شما انجام شود، از چند ساعت قبل از تزریق، حداقل ۲ لیوان آب بنوشید تا از کم شدن بدن‌تان در طی تزریق خودداری کنید.

- در طی درمان با زوبیس® مایعات فراوان بنوشید؛ مگر اینکه پزشک معالج، شما را برای مصرف مایعات محدود

کرده باشد. توجه داشته باشید که این مایعات را از نوشیدنی‌های غیرکافئین دار (مانند آب) تامین کرده و از مصرف بیش از حد چای، قهوه و نسکافه پرهیز کنید.

- چنان چه شما به بیماری مولتیپل میلوما مبتلا هستید و یا به دنبال سرطان دچار متاستاز به استخوان شده‌اید، پزشک معالج برای شما مکمل کلسیم به همراه ویتامین‌دی را تجویز خواهد کرد که ضروریست تا روزانه این مکمل را مصرف نمایید.

- به دنبال مصرف زوبیس® ممکن است دچار سرگیجه شوید که جهت کنترل این عارضه توصیه می‌شود از تغییر وضعیت ناگهانی خودداری کرده و در حالتی که نشسته یا دراز کشیده‌اید، به آرامی از جا برخیزید.

- زوبیس® مانند هر داروی دیگری ممکن است باعث

ایجاد ناراحتی در معده و یا دل درد شود. کاهش حجم وعده‌های غذا، افزایش تعداد وعده‌ها و استفاده از آبنبات یا آدامس‌های بدون قند به کاهش این عارضه کمک خواهد کرد.

- قبل از انجام هر مداخله دندانپزشکی با پزشک خود مشورت کنید. و در صورت مراجعه به دندانپزشکی، حتما دندانپزشک را از مصرف داروی زوبیس[®] مطلع کنید.

- زوبیس[®] بصورت نادر می‌تواند موجب آسیب به استخوان فک صورت شود. این عارضه با علائمی نظیر درد فک، تورم صورت، احساس گزگز در دهان، لق شدن دندان‌ها، و یا عفونت لثه بروز می‌کند. عارضه آسیب به استخوان فک به دنبال مصرف طولانی مدت زوبیس[®] و در بیماران زیر بیشتر دیده می‌شود:

- ✓ افرادی که از وضعیت نامناسب بهداشت دهان و دندان برخوردارند؛
- ✓ افرادی که ایمپلنت و یا دندان مصنوعی دارند؛
- ✓ افرادی که همزمان با مصرف زوبیس®، تحت مداخلات دندانپزشکی (نظیر کشیدن دندان یا جراحی های لثه و دهان) قرار می گیرند؛
- ✓ افرادی که ضمن دریافت زوبیس®، دچار ضربه به ناحیه دهان و دندان ها می شوند؛
- ✓ افرادی که همزمان با مصرف زوبیس®، شیمی درمانی یا رادیوتراپی هم دریافت می کنند؛
- ✓ افرادی که همزمان با مصرف زوبیس®، داروهای کورتیکواستروئید هم دریافت می کنند؛
- ✓ افرادی که دچار اختلالات خونی (نظیر کم خونی یا اختلالات انعقادی) هستند؛

لذا توصیه می‌شود قبل از شروع مصرف زوبیس® با مراجعه به دندانپزشک، وضعیت دهان و دندان خود را بررسی کنید تا در صورت نیاز به مداخلات دندانپزشکی، قبل از شروع مصرف دارو، اقدامات لازم برایتان انجام گیرد. همچنین رعایت بهداشت مناسب دهان و مراقبت از دندان‌ها به کاهش بروز این عارضه کمک خواهد کرد.

- در بیمارانی که زوبیس® و یا سایر داروهای هم‌خانواده زوبیس® را برای مدت طولانی (بیش از ۵-۳ سال) دریافت می‌کنند، ممکن است شکستگی‌هایی در استخوان ران پا بروز کند. لذا توصیه می‌شود در صورت بروز درد در ناحیه ران پا، حتماً پزشک معالج را آگاه سازید.

- چنانچه در ضمن مصرف زوبیس® دچار دردهای شدید استخوانی، مفصلی یا ماهیچه‌ای شدید، فوراً پزشک معالج را در جریان بگذارید. در این شرایط ممکن است

پزشک مصرف زوبیس® را مدتی برای شما قطع کند.

- از روش‌های مناسب پیشگیری از بارداری استفاده کنید تا از عدم بروز بارداری در طی مصرف این دارو مطمئن شوید.

- لیست تمام داروهایی را که مصرف می‌کنید (اعم از داروهای نسخه‌ای، فرآورده‌های گیاهی، ویتامین‌ها و داروهای بدون نسخه) به همراه داشته باشید و این لیست را به پزشک خود بدهید.

بروز چه علائمی را باید فوراً به پزشک اطلاع دهید؟



- زوبیس® بصورت نادر می‌تواند منجر به بروز واکنش‌های حساسیتی شدید و حتی تهدید کننده حیات شود که

مستلزم مداخله سریع پزشکی است. لذا در صورت بروز این علائم فوراً پزشک خود را در جریان بگذارید.

آیا می‌دانید علائم واکنش حساسیتی چیست؟



- گر گرفتگی، بثورات جلدی، کهیر، قرمز شدن کل بدن، خارش، تاول، پوسته پوسته شدن پوست
- تورم ناگهانی در صورت، لب‌ها، زبان، گلو، اشکال در بلع
- خس خس سینه، تنگی نفس، مشکل در نفس کشیدن یا صحبت کردن، خشن شدن غیر معمول صدا
- افت فشار خون، افزایش ضربان قلب، ضربان قلب نامنظم
- تب یا لرز

سایر علائمی که در صورت بروز آنها بایستی فوراً پزشک
معالجه را آگاه سازید عبارتند از:

- درد شدید شکم
- اسهال شدید
- درد شدید مفاصل
- درد شدید در ناحیه ران پا
- احساس گزگز یا سوزش در ناحیه دهان
- احساس گزگز یا مورمور در دست‌ها و پاها
- مشکل در ادرار کردن

زوبیس® ممکن است چه اثرات نامطلوبی داشته باشد؟

مانند تمامی داروهای دیگر، زوبیس® نیز می‌تواند موجب بروز عوارض ناخواسته‌ای شود.

قابل ذکر است که این عوارض در همه افراد مصرف کننده بروز نخواهد کرد. به نظر می‌رسد سالمندان نسبت به بروز عوارض حساس‌تر باشند.

عوارضی که در اینجا نام برده می‌شوند، همه عوارض احتمالی زوبیس® را شامل نمی‌شوند. جهت کسب اطلاعات بیشتر در این زمینه از پزشک یا داروساز خود کمک بگیرید.



آیا می دانید منظور از **عوارض بسیار شایع** چیست؟

عارضه ای بسیار شایع است که در بیش از ۱۰٪ افراد مصرف کننده دارو اتفاق بیافتد یا به عبارتی از هر ۱۰ نفر حداقل یک نفر این عارضه را تجربه کنند.



آیا می دانید منظور از **عوارض شایع** چیست؟

عارضه ای شایع است که در ۱۰٪-۱٪ افراد مصرف کننده دارو اتفاق بیافتد.



آیا می دانید منظور از **عوارض نادر** چیست؟

عارضه ای نادر است که در کمتر از ۱٪ افراد مصرف کننده دارو اتفاق بیافتد.

شدت عوارض جانبی زوبیس® بسته به نوع بیماری، دوز

دارو، میزان عملکرد کلیوی و داروهای مصرفی همزمان می‌تواند بیشتر یا کمتر شود.

عوارض بسیار شایع زوبیس[®] عبارتند از:

- تب، لرز، خستگی، ضعف، درد عضلات و مفاصل. به مجموعه این علائم که شبیه به علائم سرماخوردگی یا آنفلوآنزاست، "علائم شبه آنفلوآنزا" گفته می‌شود. علائم شبه آنفلوآنزا معمولا در ۳-۴ روز اول بعد از تزریق زوبیس[®] رخ داده و بعد از آن خود به خود بهبود می‌یابد. جهت کاهش این عارضه ممکن است پزشک معالج داروی استامینوفن را از قبل تا ۳ روز بعد از تزریق زوبیس[®]، برای شما تجویز نماید.

- افت فشار خون، احتباس مایع

- سرگیجه

- احساس ضعف و خستگی

- سر درد، بی خوابی، بی‌قراری، اضطراب، افسردگی
- ریزش مو، التهاب پوستی
- کم آب شدن بدن، کاهش سطح پتاسیم، منیزیم و فسفر در خون
- احساس ناراحتی معده
- تهوع، استفراغ، اسهال، یبوست، درد شکم، کاهش اشتها، کاهش وزن
- کاهش تعداد سلول‌های خونی، کم خونی
- درد استخوان‌ها و مفاصل، ضعف عضلانی، درد پشت، کمر درد، سفتی عضلانی
- سرفه، تنگی نفس
- تحریک و التهاب در ناحیه تزریق
- افزایش یا کاهش قند خون

عوارض شایع زوبیس® عبارتند از:

- درد قفسه سینه
- گلو درد، بلع دردناک، زخم در دهان، التهاب معده
- افزایش سطح کراتینین (شاخص مهم عملکرد کلیوی)
- بروز عفونت (نظیر عفونت های ادراری یا تنفسی)

عوارض نادر زوبیس® عبارتند از بروز شکستگی های استخوانی، نارسایی حاد کلیه، آسیب به استخوان فک، کاهش ضربان قلب، افزایش فشار خون، التهاب چشمی، افزایش وزن، وجود خون در ادرار، پیشرفت سرطان، بروز متاستاز

زوبیس® را در چه شرایطی باید نگهداری کرد؟



زوبیس® را باید در دمای ۱۵ تا ۳۰ درجه سانتی گراد و دور از تابش مستقیم نور (داخل جعبه اصلی) نگهداری کرد.

به علت احتمال ایجاد آلودگی میکروبی، فرآورده بعد از رقیق سازی باید فوراً مصرف شود.

زوبیس® نباید بعد از موعد تاریخ انقضا که بر روی آن درج شده است، مصرف شود.

توجه: فرآورده بیرنگ و شفاف است. در صورت تغییر رنگ و مشاهده ذرات در ویال، از مصرف آن خودداری کنید.

نکات کلی که ضمن مصرف زوبیس® باید همواره به یاد داشته باشید:



- در صورتی که علائم و مشکلات مربوط به بیماری تان بهبود نیافته و یا بدتر شد، با پزشک خود تماس بگیرید.
- داروهای خود را با دیگران سهیم نشوید و نیز از مصرف داروهای افراد دیگر خودداری کنید.

- از مصرف زوبیس® در شرایطی به جز موارد تجویز شده توسط پزشک خودداری کنید.
- تمام داروهای خود از جمله زوبیس® را به دور از دید و دسترس کودکان و نیز حیوانات خانگی قرار دهید.
- روش صحیح دور انداختن داروهای بلااستفاده را بیاموزید.
- قبل از شروع مصرف هر داروی جدیدی اعم از داروهای نسخه‌ای، بدون نسخه، فرآورده‌های طبیعی یا گیاهی و ویتامین‌ها، با پزشک یا داروساز خود مشورت کنید.
- زوبیس® تنها توسط پزشک متخصص انکولوژی قابل تجویز است.
- چنانچه در مورد زوبیس® سوالی در ذهن دارید که در این دفترچه به آن پاسخی داده نشده است، با پزشک، داروساز و یا سایر اعضای کادر درمان تماس بگیرید.

تاریخ آخرین بازنگری:
دسامبر ۲۰۱۵ برابر با آذر ماه ۱۳۹۴



ساخت شرکت نانوفناوران دارویی الوند
تهران-ایران

ایران، تهران، خیابان کارگر شمالی، شماره ۱۴۶۲، مرکز رشد واحدهای
فناوری فرآورده‌های دارویی دانشگاه علوم پزشکی تهران

کد پستی: ۱۴۳۹۹۵۵۹۹۱

تلفن: ۰۲۱-۸۸۰۲۰۵۷۹

فاکس: ۰۲۱-۸۸۰۲۰۵۹۷

پست الکترونیکی: info@nanoalvand.com

وب سایت: www.nanoalvand.com



Zobis[®]4
Zoledronic acid

Zoledronic Acid 4mg/5mL
Concentrate for Solution for Infusion

Read all of this leaflet carefully for complete instruction

1. INDICATIONS AND USAGE

1.1. Hypercalcemia of Malignancy: Zoledronic acid concentrate for solution for infusion (Zobis®), is indicated for the treatment of hypercalcemia of malignancy defined as an albumin-corrected calcium (cCa) of greater than or equal to 12 mg/dL [3.0 mmol/L] using the formula: $cCa \text{ in mg/dL} = Ca \text{ in mg/dL} + 0.8 (4.0 \text{ g/dL} - \text{patient albumin [g/dL]})$.

1.2. Multiple Myeloma and Bone Metastases of Solid Tumors:

Zoledronic acid injection, is indicated for the treatment of patients with multiple myeloma and patients with documented bone metastases from solid tumors, in

conjunction with standard antineoplastic therapy. Prostate cancer should have progressed after treatment with at least one hormonal therapy.

1.3. Important Limitation of Use:

The safety and efficacy of Zoledronic acid injection, in the treatment of hypercalcemia associated with hyperparathyroidism or with other nontumor-related conditions have not been established.

2. DOSAGE AND ADMINISTRATION

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration,

whenever solution and container permit.

2.1. Hypercalcemia of Malignancy

The maximum recommended dose of Zoledronic acid injection in hypercalcemia of malignancy (albumin-corrected serum calcium greater than or equal to 12 mg/dL [3.0 mmol/L]) is 4 mg. The 4-mg dose must be given as a single-dose intravenous infusion over **no less than 15 minutes**. Patients who receive Zoledronic acid, should have serum creatinine assessed prior to each treatment. Dose adjustments of Zoledronic acid injection, are not necessary in treating patients for hypercalcemia of malignancy presenting with mild-to-moderate renal

impairment prior to initiation of therapy (serum creatinine less than 400 $\mu\text{mol/L}$ or less than 4.5 mg/dL).

Patients should be adequately rehydrated prior to administration of Zoledronic acid injection.

Consideration should be given to the severity of, as well as the symptoms of, tumor-induced hypercalcemia when considering use of Zoledronic acid injection. Vigorous saline hydration, an integral part of hypercalcemia therapy, should be initiated promptly and an attempt should be made to restore the urine output to about 2 L/day throughout treatment. Mild or asymptomatic hypercalcemia may be treated with

conservative measures (i.e., saline hydration, with or without loop diuretics). Patients should be hydrated adequately throughout the treatment, but overhydration, especially in those patients who have cardiac failure, must be avoided. Diuretic therapy should not be employed prior to correction of hypovolemia.

Retreatment with Zoledronic acid injection, may be considered if serum calcium does not return to normal or remain normal after initial treatment. It is recommended that a minimum of 7 days elapse before retreatment, to allow for full response to the initial dose. Renal function must be carefully monitored in all patients receiving Zoledronic

acid injection and serum creatinine must be assessed prior to retreatment with Zoledronic acid injection.

2.2. Multiple Myeloma and Metastatic Bone Lesions of Solid Tumors

The recommended dose of Zoledronic acid injection in patients with multiple myeloma and metastatic bone lesions from solid tumors for patients with creatinine clearance (CrCl) greater than 60 mL/min is 4 mg infused over **no less than 15 minutes** every 3 to 4 weeks. The optimal duration of therapy is not known.

Upon treatment initiation, the recommended Zoledronic acid injection doses for patients

with reduced renal function (mild and moderate renal impairment) are listed in Table 1. These doses are calculated to achieve the same area under the curve (AUC) as that achieved in patients with creatinine clearance of 75 mL/min. CrCl is calculated using the Cockcroft-Gault formula.

Table 1: Reduced Doses for Patients with Baseline CrCl Less than or Equal to 60 mL/min

Baseline Creatinine Clearance (mL/min)	Zoledronic acid injection Recommended Dose*
greater than 60 mg	4 mg
50-60	3.5mg
40-49	3.3 mg
30-39	3 mg
*Doses calculated assuming target AUC of 0.66(mg•hr/L) (CrCl=75 mL/min)	

During treatment, serum creatinine should be measured before each Zoledronic acid injection dose and treatment should be withheld for renal deterioration. In the clinical studies, renal deterioration was defined as follows:

- For patients with normal baseline creatinine, increase of 0.5 mg/dL
- For patients with abnormal baseline creatinine, increase of 1.0 mg/dL

In the clinical studies, Zoledronic acid injection treatment was resumed only when the creatinine returned to within 10% of the baseline value. Zoledronic acid injection should be reinitiated at the same dose as that prior to treatment interruption.

Patients should also be administered an oral calcium supplement of 500 mg and a multiple vitamin containing 400 international units of vitamin D daily.

2.3. Preparation of Solution

Zoledronic acid injection must not be mixed with calcium or other divalent cation-containing infusion solutions, such as Lactated Ringer's solution, and should be administered as a single intravenous solution in a line separate from all other drugs.

Vials of Zoledronic acid concentrate for solution for infusion contain overfill allowing for the withdrawal of 5 mL of concentrate (equivalent to 4 mg Zoledronic acid). This

concentrate should immediately be diluted in 100 mL of sterile 0.9% Sodium Chloride or 5% Dextrose Injection following proper aseptic technique, and administered to the patient by infusion. Do not store undiluted concentrate in a syringe, to avoid inadvertent injection.

To prepare reduced doses for patients with baseline CrCl less than or equal to 60 mL/min, withdraw the specified volume of the Zoledronic acid injection, concentrate from the vial for the dose required (see Table 2).

Table 2: Preparation of Reduced Doses–Zoledronic acid injection, Concentrate

Remove and Use Zoledronic acid injection Volume (mL)	Dose (mg)
4.4	3.5
4.1	3.3
3.8	3.0

The withdrawn concentrate must be diluted in 100 mL of sterile 0.9% Sodium Chloride or 5% Dextrose Injection.

If not used immediately after dilution with infusion media, from microbiological point

of view, the solution should be discarded.

2.4. Method of Administration

Due to the risk of clinically significant deterioration in renal function, which may progress to renal failure, single doses of Zoledronic acid injection, should not exceed 4 mg and the duration of infusion should be no less than 15 minutes. In the trials and in post marketing experience, renal deterioration, progression to renal failure and dialysis, have occurred in patients, including those treated with the approved dose of 4 mg infused over 15 minutes. There have been instances of this occurring after the initial Zoledronic acid injection dose.

3. COMPATIBILITY

Incompatible with calcium or other divalent cation-containing solutions (e.g., Lactated Ringer)

4. CONTRAINDICATIONS

Hypersensitivity to Zoledronic Acid or Any Components of Zoledronic acid injection.

Hypersensitivity reactions including rare cases of urticaria and angioedema, and very rare cases of anaphylactic reaction/shock have been reported.

5. WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1. Drugs with Same Active Ingredient or in the Same Drug Class

Zobis[®] (Zoledronic acid 4mg/5mL) contains the same active ingredient as found in Clastoz[®] (Zoledronic acid 5mg/100mL). Patients being treated with Zobis[®] should not be treated with Clastoz[®] or other bisphosphonates.

5.2. Hydration and Electrolyte Monitoring

Patients with hypercalcemia of malignancy must be adequately rehydrated prior to administration of Zoledronic acid injection. Loop diuretics should not be used until the patient is adequately rehydrated and should be used with caution in combination with Zoledronic acid injection in order to avoid hypocalcemia. Zoledronic acid injection

should be used with caution with other nephrotoxic drugs.

Standard hypercalcemia-related metabolic parameters, such as serum levels of calcium, phosphate, and magnesium, as well as serum creatinine, should be carefully monitored following initiation of therapy with Zoledronic acid injection. If hypocalcemia, hypophosphatemia, or hypomagnesemia occur, short-term supplemental therapy may be necessary.

5.3. Renal Impairment

Zoledronic acid injection is excreted intact primarily via the kidney, and the risk of adverse reactions, in particular renal adverse

reactions, may be greater in patients with impaired renal function. Safety and pharmacokinetic data are limited in patients with severe renal impairment and the risk of renal deterioration is increased.

Preexisting renal insufficiency and multiple cycles of Zoledronic acid injection and other bisphosphonates are risk factors for subsequent renal deterioration with Zoledronic acid injection. Factors predisposing to renal deterioration, such as dehydration or the use of other nephrotoxic drugs, should be identified and managed, if possible.

Zoledronic acid injection treatment in patients with hypercalcemia of malignancy

with severe renal impairment should be considered only after evaluating the risks and benefits of treatment. In the clinical studies, patients with serum creatinine greater than 400 $\mu\text{mol/L}$ or greater than 4.5 mg/dL were excluded.

Zoledronic acid injection treatment is not recommended in patients with bone metastases with severe renal impairment.

5.4. Osteonecrosis of the Jaw

Osteonecrosis of the jaw (ONJ) has been reported predominantly in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates, including Zoledronic acid injection. Many of these patients were also receiving

chemotherapy and corticosteroids which may be risk factors for ONJ. The risk of ONJ may increase with duration of exposure to bisphosphonates.

Postmarketing experience and the literature suggest a greater frequency of reports of ONJ based on tumor type (advanced breast cancer, multiple myeloma), and dental status (dental extraction, periodontal disease, local trauma including poorly fitting dentures). Many reports of ONJ involved patients with signs of local infection including osteomyelitis.

Cancer patients should maintain good oral hygiene and should have a dental examination with preventive dentistry prior

to treatment with bisphosphonates. While on treatment, these patients should avoid invasive dental procedures if possible. For patients who develop ONJ 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 ONJ. Clinical judgment of the treating physician should guide the management plan of each patient based on individual benefit/risk assessment.

5.5. Musculoskeletal Pain

In postmarketing experience, severe and

occasionally incapacitating bone, joint, and/or muscle pain has been reported in patients taking bisphosphonates, including Zoledronic acid injection. The time to onset of symptoms varied from one day to several months after starting the drug. Discontinue use if severe symptoms develop. Most patients had relief of symptoms after stopping. A subset had recurrence of symptoms when rechallenged with the same drug or another bisphosphonate.

5.6. Atypical Subtrochanteric and Diaphyseal Femoral Fractures

Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures have been reported in

patients receiving bisphosphonate therapy, including Zoledronic acid injection. These fractures can occur anywhere in the femoral shaft from just below the lesser trochanter to just above the supracondylar flare and are transverse or short oblique in orientation without evidence of comminution. These fractures occur after minimal or no trauma. Patients may experience thigh or groin pain 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. A number of case reports noted that patients were also receiving treatment with glucocorticoids (such as prednisone or dexamethasone) at the time of fracture. Causality with bisphosphonate therapy has not been established.

Any patient with a history of bisphosphonate exposure who presents with thigh or groin pain in the absence of trauma should be suspected of having an atypical fracture and should be evaluated. Discontinuation of Zoledronic acid injection 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. It is unknown whether the

risk of atypical femur fracture continues after stopping therapy.

5.7. Patients with Asthma

While not observed in clinical trials with Zoledronic acid injection, there have been reports of bronchoconstriction in aspirin-sensitive patients receiving bisphosphonates.

5.8. Hepatic Impairment

Only limited clinical data are available for use of Zoledronic acid injection to treat hypercalcemia of malignancy in patients with hepatic insufficiency, and these data are not adequate to provide guidance on dosage selection or how to safely use Zoledronic acid

injection in these patients.

5.9. Use in Pregnancy

Bisphosphonates, such as Zoledronic acid injection, are incorporated into the bone matrix, from where they are gradually released over periods of weeks to years. There may be a risk of fetal harm (e.g., skeletal and other abnormalities) if a woman becomes pregnant after completing a course of bisphosphonate therapy.

Zoledronic acid injection may cause fetal harm when administered to a pregnant woman. In reproductive studies in pregnant rats, subcutaneous doses equivalent to 2.4 or 4.8 times the human systemic exposure

resulted in pre- and post-implantation losses, decreases in viable fetuses and fetal skeletal, visceral, and external malformations. There are no adequate and well controlled studies in pregnant women. If this drug is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking this drug, the patient should be apprised of the potential hazard to a fetus.

5.10. Hypocalcemia

Hypocalcemia has been reported in patients treated with Zoledronic acid injection, Cardiac arrhythmias and neurologic adverse events (seizures, tetany, and numbness) have been reported secondary to cases of

severe hypocalcemia. In some instances, hypocalcemia may be life-threatening. Caution is advised when Zoledronic acid injection is administered with drugs known to cause hypocalcemia, as severe hypocalcemia may develop. Serum calcium should be measured and hypocalcemia must be corrected before initiating Zoledronic acid injection. Adequately supplement patients with calcium and vitamin D.

6. ADVERSE REACTIONS

Note: An acute reaction (eg, arthralgia, fever, flu-like symptoms, myalgia) may occur within the first 3 days following infusion in up to 44% of patients; usually resolves within

3-4 days of onset, although may take up to 14 days to resolve. The incidence may be decreased with acetaminophen (prior to infusion and for 72 hours postinfusion).

Oncology indications:

>10%:

Cardiovascular: Leg edema (5% to 21%), hypotension (11%)

Central nervous system: Fatigue (39%), fever (32% to 44%), headache (5% to 19%), dizziness (18%), insomnia (15% to 16%), anxiety (11% to 14%), depression (14%), agitation (13%), confusion (7% to 13%), hypoesthesia (12%)

Dermatologic: Alopecia (12%), dermatitis

(11%)

Endocrine & metabolic: Dehydration (5% to 14%), hypophosphatemia (12% to 13%), hypokalemia (12%), hypomagnesemia (11%)

Gastrointestinal: Nausea (29% to 46%), vomiting (14% to 32%), constipation (27% to 31%), diarrhea (17% to 24%), anorexia (9% to 22%), abdominal pain (14% to 16%), weight loss (16%), appetite decreased (13%)

Genitourinary: Urinary tract infection (12% to 14%)

Hematologic: Anemia (22% to 33%), neutropenia (12%)

Neuromuscular & skeletal: Bone pain (55%), weakness (5% to 24%), myalgia (23%), arthralgia (5% to 21%), back pain (15%), paresthesia (15%),

limb pain (14%), skeletal pain (12%), rigors (11%)

Renal: Renal deterioration (8% to 17%; up to 40% in patients with abnormal baseline creatinine)

Respiratory: Dyspnea (22% to 27%), cough (12% to 22%)

Miscellaneous: Cancer progression (16%), moniliasis (12%)

1% to 10%:

Cardiovascular: Chest pain (5% to 10%)

Central nervous system: Somnolence (5% to 10%)

Endocrine & metabolic: Hypocalcemia (5% to 10%; grades 3/4: $\leq 1\%$), hypermagnesemia (2%)

Gastrointestinal: Dyspepsia (10%), dysphagia (5% to 10%), mucositis (5% to 10%), stomatitis (8%), sore throat (8%)

Hematologic: Granulocytopenia (5% to 10%), pancytopenia (5% to 10%), thrombocytopenia (5% to 10%)

Renal: Serum creatinine increased (grades 3/4: $\leq 2\%$)

Respiratory: Pleural effusion, upper respiratory tract infection (10%)

Miscellaneous: Infection (nonspecific; 5% to 10%), metastases (5% to 10%)

<1% (Limited to important or life-threatening):

Acute renal failure (requiring hospitalization/dialysis), anaphylactic reaction/shock, angioedema, bradycardia, conjunctivitis, episcleritis, femur fracture (diaphyseal or subtrochanteric), hematuria, hyperesthesia, hyperkalemia, hypernatremia, hyperparathyroidism, hypersensitivity, hypertension, injection site reaction (eg, itching, pain, redness), interstitial lung disease, iridocyclitis, iritis, joint and/or muscle pain (sometimes severe and/or incapacitating), orbital inflammation, osteonecrosis (primarily of the jaws), scleritis, taste perversion, toxic acute renal tubular necrosis, uveitis, weight gain

7. DRUG INTERACTIONS

Risk C: Monitor Therapy

Aminoglycosides, Deferasirox, Nonsteroidal Anti-Inflammatory Agents, Phosphate Supplements, Proton Pump Inhibitors, Sunitinib, Thalidomide.

8. USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1. Pregnancy

Pregnancy Category: D

There are no adequate and well-controlled studies of Zoledronic acid injection in pregnant women. Zoledronic acid injection may cause fetal harm when administered to

a pregnant woman. Bisphosphonates, such as Zoledronic acid injection, are incorporated into the bone matrix and are gradually released over periods of weeks to years. The extent of bisphosphonate incorporation into adult bone, and hence, the amount available for release back into the systemic circulation, is directly related to the total dose and duration of bisphosphonate use. Although there are no data on fetal risk in humans, bisphosphonates do cause fetal harm in animals, and animal data suggest that uptake of bisphosphonates into fetal bone is greater than into maternal bone. Therefore, there is a theoretical risk of fetal harm (e.g., skeletal and other abnormalities) if a woman

becomes pregnant after completing a course of bisphosphonate therapy. The impact of variables such as time between cessation of bisphosphonate therapy to conception, the particular bisphosphonate used, and the route of administration (intravenous versus oral) on this risk has not been established. If this drug is used during pregnancy or if the patient becomes pregnant while taking or after taking this drug, the patient should be apprised of the potential hazard to the fetus.

8.2. Nursing Mothers

It is not known whether Zoledronic acid is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, and

because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants from Zoledronic acid injection, a decision should be made to discontinue nursing or to discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother. Zoledronic acid binds to bone long term and may be released over weeks to years.

8.3. Pediatric Use

Zoledronic acid injection, is not indicated for use in children.

8.4. Geriatric Use

Because decreased renal function occurs more commonly in the elderly, special care

should be taken to monitor renal function

9. OVERDOSAGE

Clinical experience with acute overdose of Zoledronic acid injection, is limited. Overdosage may cause clinically significant hypocalcemia, hypophosphatemia, and hypomagnesemia. Clinically relevant reductions in serum levels of calcium, phosphorus, and magnesium should be corrected by intravenous administration of calcium gluconate, potassium or sodium phosphate, and magnesium sulfate, respectively.

10. DESCRIPTION

Zobis® (Zoledronic acid injection) contains zoledronic acid, a bisphosphonic acid which is an inhibitor of osteoclastic bone resorption. Zobis® is available in 5 mL vials as a sterile liquid concentrate solution for intravenous infusion. Each 5 mL concentrate vial contains 4.264 mg zoledronic acid monohydrate, corresponding to 4 mg zoledronic acid on an anhydrous basis, 220 mg of mannitol, water for injection, and 24 mg of sodium citrate.

Inactive Ingredients: mannitol, water for injection, and sodium citrate.

11. CLINICAL PHARMACOLOGY

11.1. Mechanism of Action

The principal pharmacologic action of zoledronic acid is inhibition of bone resorption. Although the antiresorptive mechanism is not completely understood, several factors are thought to contribute to this action. *In vitro*, zoledronic acid inhibits osteoclastic activity and induces osteoclast apoptosis. Zoledronic acid also blocks the osteoclastic resorption of mineralized bone and cartilage through its binding to bone. Zoledronic acid inhibits the increased osteoclastic activity and skeletal calcium release induced by various stimulatory

factors released by tumors.

11.2. Pharmacokinetics

Pharmacokinetic data in patients with hypercalcemia are not available.

Distribution: Binds to bone

Protein binding: 23% to 53%

Half-life elimination: Triphasic; Terminal:
146 hours

Excretion: Urine (39% \pm 16% as unchanged drug) within 24 hours; feces (<3%)

12. NONCLINICAL TOXICOLOGY

12.1. Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis: Standard lifetime carcinogenicity bioassays were conducted in mice and rats. Mice were given daily oral doses of zoledronic acid of 0.1, 0.5, or 2.0 mg/kg/day. There was an increased incidence of Harderian gland adenomas in males and females in all treatment groups (at doses greater than or equal to 0.002 times the human intravenous dose of 5 mg, based on a mg/m² comparison). Rats were given daily oral doses of zoledronic acid of

0.1, 0.5, or 2.0 mg/kg/day. No increased incidence of tumors was observed (at doses less than or equal to 0.1 times the human intravenous dose of 5 mg, based on a mg/m² comparison).

Mutagenesis: Zoledronic acid was not genotoxic in the Ames bacterial mutagenicity assay, in the Chinese hamster ovary cell assay, or in the Chinese hamster gene mutation assay, with or without metabolic activation. Zoledronic acid was not genotoxic in the in vivo rat micronucleus assay.

Impairment of Fertility: Female rats were given daily subcutaneous doses of zoledronic

acid of 0.01, 0.03, or 0.1 mg/kg beginning 15 days before mating and continuing through gestation. Effects observed in the high-dose group (equivalent to human systemic exposure following a 5 mg intravenous dose, based on an AUC comparison) included inhibition of ovulation and a decrease in the number of pregnant rats. Effects observed in both the mid-dose group and high-dose group (0.3 to 1 times human systemic exposure following a 5 mg intravenous dose, based on an AUC comparison) included an increase in pre-implantation losses and a decrease in the number of implantations and live fetuses.

13. HOW SUPPLIED/ STORAGE AND HANDLING

13.1. How Supplied

Zobis[®] 4 mg/5 mL concentrate for solution for infusion, is supplied in single use vials as a sterile, clear and colorless aqueous solution.

13.2. Storage

Store between 15°C to 30°C (59°F-86°F)
Protect from light. Retain in carton until time of use.

Handling and Disposal

If refrigerated, allow the refrigerated solution to reach room temperature before administration. After opening the solution

-from microbiological point of view- it should be used promptly.

Disclaimer: This leaflet was last approved in December 2015. This content should not be considered complete and may not include all the information needed to use Zoledronic acid injection for injection safely and effectively.

Last revision: December 2015



Manufacturing Authorization Holder & Manufacturing Site:
Nanoalvand Co.
Tehran, IRAN

Pharmaceutical Incubation Center, Avicenna Tech. Park
of Tehran University of Medical Sciences, No. 1462, North
Kargar Ave., Tehran, Iran.

P.O.Box: 1439955991

Tel: +9821-88020579

Fax: +9821-88020597

E-mail: info@nanoalvand.com

URL: www.nanoalvand.com

