

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zoledronic acid Teva Generics 5 mg διάλυμα για έγχυση σε φιάλες

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιάλη περιέχει 5 mg zoledronic acid (ως μονοϋδρικό).

Κάθε ml διαλύματος περιέχει 0,05 mg zoledronic acid (ως μονοϋδρικό).

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διάλυμα για έγχυση.

Διαυγές και άχρωμο διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της οστεοπόρωσης

- σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες
- σε ενήλικες άνδρες

που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να υποστούν κατάγμα, περιλαμβανομένων αυτών με ένα πρόσφατο κατάγμα ισχίου μικρής βίας.

Θεραπεία της οστεοπόρωσης που σχετίζεται με μακροχρόνια συστηματική θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή

- σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες
- σε ενήλικες άνδρες

που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο κατάγματος.

Θεραπεία της οστικής νόσου του Paget σε ενήλικες.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Οι ασθενείς πρέπει να είναι επαρκώς ενυδατωμένοι πριν από τη χορήγηση του zoledronic acid. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό για τους ηλικιωμένους και για τους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με διουρητικά.

Συνιστάται η επαρκής πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D σε συνδυασμό με τη χορήγηση του zoledronic acid.

Οστεοπόρωση

Για τη θεραπεία της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης, της οστεοπόρωσης σε άνδρες και τη θεραπεία της οστεοπόρωσης που σχετίζεται με μακροχρόνια συστηματική θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή, η συνιστώμενη δόση είναι μία ενδοφλέβια έγχυση 5 mg zoledronic acid χορηγούμενη μία φορά ετησίως.

Η βέλτιστη διάρκεια της θεραπείας με διφωσφονικά για την οστεοπόρωση δεν έχει τεκμηριωθεί. Η

ανάγκη για συνέχιση της θεραπείας θα πρέπει να επανεκτιμάται περιοδικά με βάση τα οφέλη και τους πιθανούς κινδύνους του zoledronic acid για κάθε ασθενή ξεχωριστά, ιδιαίτερα μετά από 5 ή περισσότερα χρόνια χρήσης.

Σε ασθενείς με πρόσφατο κάταγμα ισχίου μικρής βίας, συνιστάται η έγχυση zoledronic acid να χορηγείται τουλάχιστον δύο εβδομάδες μετά τη χειρουργική αποκατάσταση του κατάγματος (βλ. παράγραφο 5.1). Σε ασθενείς με κάταγμα ισχίου μικρής βίας, συνιστάται μία δόση εφόδου βιταμίνης D 50.000 έως 125.000 IU χορηγούμενη από του στόματος ή ενδομυϊκά πριν από την πρώτη έγχυση του zoledronic acid.

Νόσος Paget

Για τη θεραπεία της νόσου του Paget, το zoledronic acid πρέπει να συνταγογραφείται μόνο από ιατρούς με εμπειρία στη θεραπεία της νόσου του Paget των οστών. Η συνιστώμενη δόση είναι μία ενδοφλέβια έγχυση 5 mg zoledronic acid. Σε ασθενείς με νόσο Paget, γίνεται ιδιαίτερη σύσταση να διασφαλίζεται πρόσληψη κατάλληλου συμπληρώματος ασβεστίου αντιστοίχου με τουλάχιστον 500 mg στοιχειακού ασβεστίου δις ημερησίως επί τουλάχιστον 10 ημέρες μετά την χορήγηση του zoledronic acid (βλ. παράγραφο 4.4).

Επανάληψη της θεραπείας της νόσου του Paget: Μετά την αρχική θεραπεία με zoledronic acid για νόσο του Paget παρατηρείται παρατεταμένο διάστημα ύφεσης της νόσου σε ασθενείς με ανταπόκριση. Η επανάληψη της θεραπείας συνίσταται σε μια πρόσθετη ενδοφλέβια έγχυση 5 mg zoledronic acid μετά από διάστημα ενός έτους ή μεγαλύτερο από την αρχική θεραπεία σε ασθενείς που έχουν υποτροπιάσει. Υπάρχουν περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα για επανάληψη της θεραπείας της νόσου Paget (βλ. παράγραφο 5.1).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Το zoledronic acid αντενδείκνυται σε ασθενείς με καθαρή κρεατινίνη < 35 ml/min (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης στους ασθενείς με καθαρή κρεατινίνη ≥ 35 ml/min.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηλικιωμένοι (≥ 65 ετών)

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης καθώς η βιοδιαθεσιμότητα, η κατανομή και η απέκκριση ήταν παρόμοιες σε ηλικιωμένους ασθενείς και νεότερα άτομα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του zoledronic acid σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Ενδοφλέβια χρήση.

Το zoledronic acid (5 mg σε 100 ml έτοιμου προς έγχυση διαλύματος) χορηγείται μέσω ανοικτής γραμμής έγχυσης και υπό σταθερό ρυθμό έγχυσης. Ο χρόνος έγχυσης δεν πρέπει να είναι μικρότερος από 15 λεπτά. Για πληροφορίες σχετικά με την έγχυση του zoledronic acid, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία, σε οποιαδήποτε διφωσφονικά ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Ασθενείς με υπασβεσταμία (βλ. παράγραφο 4.4).

- Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία με κάθαρση κρεατινίνης < 35 ml/min (βλ. παράγραφο 4.4).
- Κύηση και θηλασμός (βλ. παράγραφο 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Νεφρική λειτουργία

Η χρήση του zoledronic acid σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 35 ml/min) αντενδείκνυται λόγω του αυξημένου κινδύνου νεφρικής ανεπάρκειας στον πληθυσμό αυτό.

Μετά τη χορήγηση του zoledronic acid έχει παρατηρηθεί νεφρική διαταραχή (βλ. παράγραφο 4.8) ιδιαίτερα σε ασθενείς με προϋπάρχουσα νεφρική δυσλειτουργία ή με άλλους παράγοντες κινδύνου περιλαμβανομένης της προχωρημένης ηλικίας, της ταυτόχρονης χορήγησης νεφροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων, της ταυτόχρονης θεραπείας με διουρητικά (βλ. παράγραφο 4.5), ή της αφυδάτωσης που παρουσιάζεται μετά τη χορήγηση του zoledronic acid. Νεφρική δυσλειτουργία έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς μετά από εφάπαξ χορήγηση. Νεφρική ανεπάρκεια που απαιτεί αιμοκάθαρση ή με μοιραία έκβαση έχει σπάνια παρουσιασθεί σε ασθενείς με υποκείμενη νεφρική δυσλειτουργία ή με οποιοδήποτε από τους παράγοντες κινδύνου που περιγράφονται παραπάνω.

Οι ακόλουθες προφυλάξεις πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψη ώστε να ελαχιστοποιηθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες από τους νεφρούς:

- Η κάθαρση της κρεατινίνης πρέπει να υπολογίζεται με βάση το πραγματικό σωματικό βάρος χρησιμοποιώντας τον τύπο Cockcroft-Gault πριν από κάθε χορήγηση του zoledronic acid.
- Παροδική αύξηση στην κρεατινίνη του ορού μπορεί να είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς με υποκείμενη έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας.
- Παρακολούθηση της κρεατινίνης του ορού πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο.
- Το zoledronic acid πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή όταν χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μπορούν να επηρεάσουν τη νεφρική λειτουργία (βλ. παράγραφο 4.5).
- Οι ασθενείς, ιδιαίτερα οι ηλικιωμένοι ασθενείς και όσοι λαμβάνουν θεραπεία με διουρητικά, πρέπει να ενυδατώνονται επαρκώς πριν τη χορήγηση του zoledronic acid.
- Μια εφάπαξ δόση του zoledronic acid δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 5 mg και η διάρκεια της έγχυσης θα πρέπει να είναι τουλάχιστον 15 λεπτά (βλ. παράγραφο 4.2).

Υπασβεσταιμία

Προϋπάρχουσα υπασβεσταιμία πρέπει να υποβάλλεται σε θεραπεία με επαρκή πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D πριν την έναρξη θεραπείας με zoledronic acid (βλ. παράγραφο 4.3). Άλλες διαταραχές στο μεταβολισμό των μετάλλων πρέπει επίσης να αντιμετωπίζονται αποτελεσματικά (π.χ. μειωμένη παραθυρεοειδική εφεδρεία, εντερική δυσασπορρόφηση ασβεστίου). Οι ιατροί πρέπει να εξετάζουν το ενδεχόμενο κλινικής παρακολούθησης των συγκεκριμένων ασθενών.

Ο αυξημένος οστικός μεταβολισμός είναι ένα από τα χαρακτηριστικά της οστικής νόσου του Paget. Λόγω της ταχείας έναρξης της δράσης του zoledronic acid στον οστικό μεταβολισμό, μπορεί να εκδηλωθεί παροδική υπασβεσταιμία, μερικές φορές συμπτωματική, η οποία συνήθως μεγιστοποιείται κατά τη διάρκεια των 10 πρώτων ημερών μετά την έγχυση του zoledronic acid (βλ. παράγραφο 4.8).

Συνιστάται η επαρκής πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D σε συνδυασμό με τη χορήγηση του zoledronic acid. Επιπρόσθετα, σε ασθενείς με νόσο του Paget, συνιστάται έντονα η διασφάλιση της πρόσληψης επαρκών συμπληρωματικών ποσοτήτων ασβεστίου, η οποία αντιστοιχεί σε τουλάχιστον 500 mg στοιχειακού ασβεστίου δύο φορές την ημέρα για τουλάχιστον 10 ημέρες μετά τη χορήγηση του zoledronic acid (βλ. παράγραφο 4.2).

Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για τα συμπτώματα της υπασβεσταιμίας και να υποβάλλονται σε επαρκή κλινική παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της περιόδου κινδύνου. Συνιστάται η μέτρηση

του ασβεστίου ορού στους ασθενείς με νόσο του Paget πριν από την έγχυση του zoledronic acid.

Έντονος πόνος στα οστά, τις αρθρώσεις ή/και τους μύες που περιστασιακά επιφέρει ανικανότητα έχει αναφερθεί σπάνια σε ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά, περιλαμβανομένου του zoledronic acid (βλ. παράγραφο 4.8).

Οστεονέκρωση της γνάθου

Οστεονέκρωση της γνάθου έχει αναφερθεί σε ασθενείς υπό θεραπεία με ζολεδρονικό οξύ. Πολλές από τις αναφερθείσες περιπτώσεις έχουν συσχετισθεί με επεμβάσεις στα δόντια όπως εξαγωγή δοντιού. Οδοντιατρικός έλεγχος με κατάλληλη προληπτική οδοντιατρική παρέμβαση θα πρέπει να εξετασθεί πριν τη θεραπεία με διφωσφονικά σε ασθενείς με συνοδούς παράγοντες κινδύνου (π.χ. καρκίνος, χημειοθεραπεία, αντιαγγειογενετικά φαρμακευτικά προϊόντα, κορτικοστεροειδή, κακή στοματική υγιεινή). Όταν αυτοί οι ασθενείς είναι σε αγωγή θα πρέπει, εάν είναι δυνατόν, να αποφεύγουν τις επεμβατικές οδοντιατρικές παρεμβάσεις. Για τους ασθενείς που αναπτύσσουν οστεονέκρωση της γνάθου ενώ είναι σε θεραπεία με διφωσφονικά, η χειρουργική επέμβαση στα δόντια μπορεί να επιδεινώσει την κατάσταση. Στους ασθενείς στους οποίους απαιτούνται οδοντιατρικές επεμβάσεις δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα που να υποδηλώνουν ότι η διακοπή των διφωσφονικών μειώνει τον κίνδυνο οστεονέκρωσης της γνάθου. Η κλινική κρίση του θεράποντα ιατρού θα πρέπει να καθοδηγεί το σχέδιο χειρισμού κάθε ασθενή με βάση την ατομική εκτίμηση κινδύνου/ωφέλειας.

Άτυπα κατάγματα του μηριαίου οστού

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

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

Γενικά

Άλλα προϊόντα που περιέχουν zoledronic acid ως δραστική ουσία είναι διαθέσιμα για ογκολογικές ενδείξεις. Ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Zoledronic acid Teva Generics δεν πρέπει να λαμβάνουν ταυτόχρονα θεραπεία με αυτά τα προϊόντα ή οποιοδήποτε άλλο διφωσφονικό, δεδομένου ότι οι συνδυασμένες επιδράσεις αυτών των παραγόντων είναι άγνωστες.

Η επίπτωση των συμπτωμάτων που εμφανίζονται εντός των πρώτων τριών ημερών μετά από τη χορήγηση του Zoledronic acid Teva Generics μπορεί να μειωθεί με τη χορήγηση παρακεταμόλης ή ιβουπροφαίνης σε σύντομο διάστημα μετά τη χορήγηση του Zoledronic acid Teva Generics.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά 100 ml, δηλαδή είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αλληλεπίδρασης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. Το zoledronic acid δε

μεταβολίζεται συστηματικά και δεν επηρεάζει τα ένζυμα του ανθρώπινου κυτοχρώματος P450 *in vitro* (βλ. παράγραφο 5.2). Το zoledronic acid δε συνδέεται σε υψηλό βαθμό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (περίπου 43-55% σύνδεση), επομένως δεν είναι πιθανή η εμφάνιση αλληλεπιδράσεων που οφείλονται στον εκτοπισμό φαρμάκων που συνδέονται σε υψηλό βαθμό με τις πρωτεΐνες.

Το zoledronic acid αποβάλλεται με νεφρική απέκκριση. Πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή όταν το zoledronic acid χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να έχουν σημαντική επίπτωση στη νεφρική λειτουργία (π.χ. αμινογλυκοσίδες και διουρητικά που μπορεί να προκαλέσουν αφυδάτωση) (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, η συστηματική έκθεση σε ταυτόχρονα χορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα που απεκκρίνονται κυρίως από τους νεφρούς μπορεί να αυξηθεί.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη

Το zoledronic acid αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 4.3). Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση του zoledronic acid σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα με το zoledronic acid κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα περιλαμβανομένων δυσπλασιών (βλ. παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος.

Θηλασμός

Το zoledronic acid αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του θηλασμού (βλ. παράγραφο 4.3). Είναι άγνωστο εάν το zoledronic acid απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα.

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Το zoledronic acid δεν συνιστάται για γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία.

Γονιμότητα

Το zoledronic acid αξιολογήθηκε για πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες στη γονιμότητα της γονικής και F1 γενεάς σε αρουραίους. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα μεγιστοποιημένα φαρμακολογικά αποτελέσματα που θεωρείται ότι σχετίζονται με την αναστολή την κινητοποίησης του σκελετικού ασβεστίου που κατέληξε σε περιγεννητική υπασβεστιαιμία, μια ενέργεια της κατηγορίας των διφοσφωνικών, δυστοκία και πρόωρο τερματισμό της μελέτης. Έτσι αυτά τα αποτελέσματα απέκλεισαν τον καθορισμό ενός σαφούς αποτελέσματος του zoledronic acid στην ανθρώπινη γονιμότητα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το Zoledronic acid Teva Generics δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Ανεπιθύμητες ενέργειες όπως η ζάλη μπορούν να επιδράσουν στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών, παρόλο που δεν έχουν γίνει μελέτες σχετικά με αυτή την επίδραση για το zoledronic acid.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Το συνολικό ποσοστό των ασθενών που παρουσίασαν ανεπιθύμητες ενέργειες μετά τη χορήγηση της δόσης ήταν 44,7%, 16,7% και 10,2% μετά την πρώτη, δεύτερη και τρίτη έγχυση αντίστοιχα. Η επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών ξεχωριστά μετά την πρώτη έγχυση ήταν: πυρετός (17,1%), μυαλγία (7,8%), συμπτώματα παρόμοια με αυτά της γρίπης (6,7%), αρθραλγία (4,8%) και κεφαλαλγία (5,1%). Η συχνότητα εμφάνισης αυτών των ενεργειών ελαττώθηκε σημαντικά με τις επόμενες ετήσιες δόσεις του zoledronic acid. Η πλειονότητα αυτών των ενεργειών εμφανίζονται εντός των πρώτων τριών ημερών μετά τη χορήγηση του zoledronic acid. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αυτές ήταν στην πλειονότητά τους ήπιες προς μέτριας βαρύτητας και υποχώρησαν σε διάστημα τριών ημερών από την έναρξη του συμβάματος. Το ποσοστό των ασθενών που παρουσίασαν ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν χαμηλότερο σε μια μικρότερη μελέτη (19,5%, 10,4%, 10,7% μετά την πρώτη, δεύτερη

και τρίτη έγχυση αντίστοιχα), όπου χρησιμοποιήθηκε προφύλαξη κατά των ανεπιθύμητων ενεργειών μετά τη χορήγηση της δόσης.

Στην HORIZON – Βασική Μελέτη για τα Κατάγματα ([Pivotal Fracture Trial [PFT]) (βλ. παράγραφο 5.1) η συνολική επίπτωση κολπικής μαρμαρυγής ήταν 2,5% (96 από 3.862) και 1,9% (75 από 3.852) σε ασθενείς που λάμβαναν zoledronic acid και εικονικό φάρμακο αντίστοιχα. Το ποσοστό των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών με κολπική μαρμαρυγή, ήταν αυξημένο σε ασθενείς που λάμβαναν zoledronic acid (1,3%) (51 από 3.862) σε σύγκριση με τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (0,6%) (22 από 3.852). Ο μηχανισμός πίσω από την αύξηση της επίπτωσης της κολπικής μαρμαρυγής είναι άγνωστος. Στις μελέτες για την οστεοπόρωση (PFT, HORIZON – μελέτη για τα επαναλαμβανόμενα κατάγματα (Recurrent Fracture Trial [RFT]) οι συνολικές συγκεντρωτικές επιπτώσεις της κολπικής μαρμαρυγής για το zoledronic acid (2,6%) και για το εικονικό φάρμακο (2,1%) ήταν συγκρίσιμες. Για τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες κολπικής μαρμαρυγής οι συγκεντρωτικές επιπτώσεις ήταν 1,3% για το zoledronic acid και 0,8% για το εικονικό φάρμακο.

Ανεπιθύμητες ενέργειες σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες στον Πίνακα 1 παρατίθενται σύμφωνα με την κατηγορία/οργανικό σύστημα και την κατηγορία συχνότητας κατά MedDRA. Οι κατηγορίες συχνότητας καθορίζονται με τη χρήση της ακόλουθης συνθήκης: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Όχι συχνές	Γρίπη, ρινοφαρυγγίτιδα
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Όχι συχνές	Αναιμία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Μη γνωστές**	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας περιλαμβανομένων σπάνιων περιστατικών βρογχόσπασμου, κνίδωσης, και αγγειοοιδήματος και πολύ σπάνια περιστατικά αναφυλακτικής αντίδρασης/καταπληξίας
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Συχνές Όχι συχνές	Υπασβεσταιμία* Ανορεξία, μειωμένη όρεξη
Ψυχιατρικές διαταραχές	Όχι συχνές	Αϋπνία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές Όχι συχνές	Κεφαλαλγία, ζάλη Λήθαργος, παραισθησία, υπνηλία, τρόμος, συγκοπή, δυσγευσία
Οφθαλμικές διαταραχές	Συχνές Όχι συχνές Σπάνιες Μη γνωστές**	Υπεραιμία του οφθαλμού Επιπεφυκίτιδα, πόνος του οφθαλμού Ραγοειδίτιδα, επισκληρίτιδα, ιρίτιδα Σκληρίτιδα και φλεγμονή οφθαλμικού κόγχου
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Όχι συχνές	Ίλιγγος
Καρδιακές διαταραχές	Συχνές Όχι συχνές	Κολπική μαρμαρυγή Αίσθημα παλμών
Αγγειακές διαταραχές	Όχι συχνές Μη γνωστές**	Υπέρταση, έξαψη Υπόταση (μερικοί από τους ασθενείς είχαν υποκείμενους παράγοντες κινδύνου)
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του	Όχι συχνές	Βήχας, δύσπνοια

μεσοθωράκιου		
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Συχνές Όχι συχνές	Ναυτία, έμετος, διάρροια Δυσπεψία, άλγος άνω κοιλιακής χώρας, κοιλιακό άλγος, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, δυσκοιλιότητα, ξηροστομία, οισοφαγίτιδα, οδονταλγία, γαστρίτιδα [#]
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Όχι συχνές	Εξάνθημα, υπεριδρωσία, κνησμός, ερύθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Συχνές	Μυαλγία, αρθραλγία, οστικός πόνος, οσφυαλγία, πόνος στα άκρα
	Όχι συχνές	Αυχεναλγία, μυοσκελετική δυσκαμψία, διόγκωση άρθρωσης, μυϊκοί σπασμοί, πόνος στον ώμο, μυοσκελετικός πόνος του θώρακα, μυοσκελετικός πόνος, δυσκαμψία άρθρωσης, αρθρίτιδα, μυϊκή αδυναμία
	Σπάνιες	Άτυπα υποτροχαντήρια κατάγματα και κατάγματα της διάφυσης του μηριαίου† (ανεπιθύμητη ενέργεια της κατηγορίας των διφωσφονικών)
	Μη γνωστές**	Οστεονέκρωση της γνάθου (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8 Ενέργειες της κατηγορίας)
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Όχι συχνές Μη γνωστές**	Κρεατινίνη αίματος αυξημένη, πολουρία, πρωτεϊνουρία Νεφρική δυσλειτουργία. Σπάνια περιστατικά νεφρικής ανεπάρκειας που απαιτεί αιμοκάθαρση και σπάνια περιστατικά με μοιραία έκβαση έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με προϋπάρχουσα νεφρική δυσλειτουργία ή άλλους παράγοντες κινδύνου όπως προχωρημένη ηλικία, ταυτόχρονη χορήγηση νεφροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων, ταυτόχρονη θεραπεία με διουρητικά, ή αφυδάτωση κατά την περίοδο μετά την έγχυση (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8 Ενέργειες της κατηγορίας)
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές Συχνές	Πυρετός Συμπτώματα που μοιάζουν με αυτά της γρίπης, ρίγη, κόπωση, εξασθένιση, πόνος, αίσθημα κακουχίας, αντίδραση της θέσης έγχυσης
	Όχι συχνές	Περιφερικό οίδημα, δίψα, αντίδραση οξείας φάσης, θωρακικό άλγος μη καρδιακό
	Μη γνωστές**	Αφυδάτωση επακόλουθη των συμπτωμάτων μετά τη χορήγηση της δόσης όπως πυρετός, έμετος και διάρροια
Παρακλινικές εξετάσεις	Συχνές Όχι συχνές	C-αντιδρώσα πρωτεΐνη αυξημένη Ασβέστιο αίματος μειωμένο

[#] Παρατηρήθηκε σε ασθενείς που ελάμβαναν ταυτόχρονα γλυκοκορτικοστεροειδή.

^{*} Συχνή μόνο στη νόσο του Paget.

- ** Βασίζονται σε αναφορές που ελήφθησαν μετά την κυκλοφορία του φαρμακευτικού προϊόντος. Η συχνότητα δεν μπορεί να υπολογισθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα.
- † Αναφέρθηκαν κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Ανεπιθύμητες ενέργειες της κατηγορίας:

Νεφρική δυσλειτουργία

Το zoledronic acid έχει συνδεθεί με νεφρική δυσλειτουργία που εκδηλώνεται ως επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας (δηλαδή, αυξημένη κρεατινίνη ορού) και σε σπάνιες περιπτώσεις με οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Νεφρική δυσλειτουργία έχει παρατηρηθεί μετά τη χορήγηση του zoledronic acid, ιδιαίτερα σε ασθενείς με προϋπάρχουσα νεφρική δυσλειτουργία ή πρόσθετους παράγοντες κινδύνου (π.χ. προχωρημένη ηλικία, ογκολογικοί ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπεία, συγχορηγούμενα νεφροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα, ταυτόχρονη θεραπεία με διουρητικά, σοβαρή αφυδάτωση), η πλειονότητα των οποίων έλαβαν δόση 4 mg κάθε 3-4 εβδομάδες, αλλά έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς μετά από μία χορήγηση.

Σε κλινικές μελέτες για την οστεοπόρωση, η μεταβολή των επιπέδων κάθαρσης της κρεατινίνης (που μετρήθηκαν ετησίως πριν από τη χορήγηση) και η επίπτωση νεφρικής ανεπάρκειας και δυσλειτουργίας ήταν παρόμοια για την ομάδα θεραπείας με zoledronic acid και την ομάδα θεραπείας με εικονικό φάρμακο στο διάστημα των τριών ετών. Παροδική αύξηση της κρεατινίνης ορού παρατηρήθηκε εντός 10 ημερών στο 1,8% των ασθενών που έλαβαν zoledronic acid έναντι 0,8% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Υπασβεσταιμία

Σε κλινικές μελέτες για την οστεοπόρωση, περίπου το 0,2% των ασθενών παρουσίασαν αξιοσημείωτες μειώσεις των επιπέδων ασβεστίου στον ορό (χαμηλότερα από 1,87 mmol/l) μετά από χορήγηση του zoledronic acid. Δεν παρατηρήθηκαν συμπτωματικά περιστατικά υπασβεσταιμίας.

Σε μελέτες για τη νόσο του Paget, συμπτωματική υπασβεσταιμία παρατηρήθηκε στο 1% περίπου των ασθενών, και υποχώρησε σε όλους.

Με βάση την εργαστηριακή αξιολόγηση, παρουσιάστηκαν παροδικά, ασυμπτωματικά επίπεδα ασβεστίου κατώτερα του κανονικού εύρους αναφοράς (λιγότερο από 2,10 mmol/l) στο 2,3% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με zoledronic acid σε μια μεγάλη κλινική μελέτη σε σύγκριση με το 21% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με zoledronic acid στις μελέτες για τη νόσο του Paget. Η συχνότητα της υπασβεσταιμίας ήταν πολύ χαμηλότερη μετά τις επόμενες εγχύσεις.

Όλοι οι ασθενείς έλαβαν επαρκείς ποσότητες συμπληρωμάτων βιταμίνης D και ασβεστίου στη μελέτη για την μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση, στη μελέτη για την πρόληψη των κλινικών καταγμάτων μετά από κάταγμα ισχίου, και στις μελέτες για τη νόσο Paget (βλ. επίσης παράγραφο 4.2). Στη μελέτη για την πρόληψη των κλινικών καταγμάτων μετά από πρόσφατο κάταγμα ισχίου, τα επίπεδα βιταμίνης D δεν μετρίονταν συστηματικά αλλά οι ασθενείς στην πλειονότητά τους έλαβαν μια δόση φόρτισης βιταμίνης D πριν τη χορήγηση του zoledronic acid (βλ. παράγραφο 4.2).

Τοπικές αντιδράσεις

Σε μια μεγάλη κλινική μελέτη, μετά τη χορήγηση zoledronic acid αναφέρθηκαν (0,7%) τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της έγχυσης όπως ερυθρότητα, οίδημα ή/και πόνος.

Οστεονέκρωση της γνάθου

Σποραδικά έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οστεονέκρωσης (κυρίως της γνάθου) κυρίως σε ασθενείς με καρκίνο που έλαβαν αγωγή με διφωσφονικά, περιλαμβανομένου του zoledronic acid. Πολλοί από αυτούς τους ασθενείς παρουσίασαν σημεία τοπικών λοιμώξεων συμπεριλαμβανομένης της οστεομυελίτιδας και η πλειονότητα των αναφορών αυτών αφορά σε καρκινοπαθείς μετά από εξαγωγές δοντιών ή άλλες οδοντιατρικές επεμβάσεις. Η οστεονέκρωση της γνάθου έχει

πολύαριθμους καλά τεκμηριωμένους, παράγοντες κινδύνου που περιλαμβάνουν διάγνωση καρκίνου, συνοδούς θεραπείες (π.χ. χημειοθεραπεία, αντιαγγειογενετικά φαρμακευτικά προϊόντα, ακτινοθεραπεία, κορτικοστεροειδή) και συνοδούς νοσηρές καταστάσεις (π.χ. αναιμία, διαταραχές στην πήξη του αίματος, λοιμώξεις, προϋπάρχοντα οδοντικά νοσήματα). Είναι σκόπευον να αποφευχθεί η χειρουργική παρέμβαση στα δόντια διότι μπορεί έτσι η ανάρρωση να επιμηκυνθεί (βλ. παράγραφο 4.4). Σε μια μεγάλη κλινική μελέτη στην οποία συμμετείχαν 7.736 ασθενείς, οστεονέκρωση της γνάθου αναφέρθηκε σε μία ασθενή που έλαβε zoledronic acid και σε μία ασθενή που έλαβε εικονικό φάρμακο. Και στις δύο περιπτώσεις υπήρξε υποχώρηση.

Άτυπα κατάγματα του μηριαίου οστού

Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου οι ακόλουθες αντιδράσεις έχουν αναφερθεί (συχνότητα σπάνια):

Άτυπα υποτροχαντήρια κατάγματα και κατάγματα της διάφυσης του μηριαίου (ανεπιθύμητη ενέργεια της κατηγορίας των διφωσφονικών).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Η κλινική εμπειρία για την οξεία υπερδοσολογία είναι περιορισμένη. Ασθενείς που έλαβαν μεγαλύτερες δόσεις από τις συνιστώμενες πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας που οδηγεί σε κλινικά σημαντική υπασβεστιαμία, αναστροφή μπορεί να επιτευχθεί με χορήγηση συμπληρωματικού ασβεστίου από το στόμα και/ή ενδοφλέβια έγχυση γλυκονικού ασβεστίου.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

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

Μηχανισμός δράσης

Το zoledronic acid ανήκει στην κατηγορία διφωσφονικών ουσιών που περιέχουν άζωτο και δρα κατά κύριο λόγο στα οστά. Είναι ένας αναστολέας της μεσολαβούμενης από οστεοκλάστες οστικής αποδόμησης.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η εκλεκτική δράση των διφωσφονικών στο οστό βασίζεται στην υψηλή τους συγγένεια προς το επιμεταλλωμένο οστό.

Ο κύριος μοριακός στόχος του ζολενδρονικού οξέος στον οστεοκλάστη είναι το ένζυμο συνθετάση του πυροφοσφορικού φαρνεσιλίου. Η μακρά διάρκεια δράσης του ζολενδρονικού οξέος είναι χαρακτηριστική της υψηλής συγγένειας του, προς την ενεργή θέση της συνθετάσης του πυροφοσφορικού φαρνεσιλίου και της υψηλής συγγένειας σύνδεσης προς τα μεταλλικά άλατα των οστών.

Η θεραπεία με zoledronic acid μείωσε ταχέως τον ρυθμό του οστικού μεταβολισμού από υψηλά μετεμμηνοπαυσιακά επίπεδα με την κατώτατη τιμή για τους δείκτες αποδόμησης να παρατηρείται στις 7 ημέρες και για τους δείκτες σχηματισμού στις 12 εβδομάδες. Κατόπιν, οι οστικοί δείκτες

σταθεροποιήθηκαν εντός του προεμμηνοπαυσιακού εύρους. Δεν παρατηρήθηκε προοδευτική μείωση των δεικτών οστικού μεταβολισμού με επαναλαμβανόμενη ετήσια χορήγηση.

Κλινική αποτελεσματικότητα στη θεραπεία της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης (PFT)

Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του zoledronic acid 5 mg μια φορά ετησίως για 3 συνεχόμενα έτη καταδείχθηκαν σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (7.736 γυναίκες ηλικίας 65-89 ετών) που είχαν είτε: οστική πυκνότητα του αυχένα του μηριαίου οστού (BMD) με τιμή T-score $\leq -1,5$ και τουλάχιστον δύο ελαφριά ή ένα μέτριο υπάρχον σπονδυλικό κάταγμα, είτε τιμή T-score BMD του αυχένα του μηριαίου $\leq -2,5$ με ή χωρίς ενδείξεις υπάρχοντος/-ων σπονδυλικού/-ων κατάγματος/-των. 85% των ασθενών δεν είχαν λάβει ποτέ διφωσφονικά. Οι γυναίκες οι οποίες αξιολογήθηκαν ως προς την επίπτωση των σπονδυλικών καταγμάτων δεν έλαβαν παράλληλη αγωγή για την οστεοπόρωση, κάτι που επιτράπη στις γυναίκες που περιελήφθησαν στις αξιολογήσεις των καταγμάτων ισχίου και όλων των κλινικών καταγμάτων. Στις παράλληλες αγωγές για την οστεοπόρωση περιλαμβάνονταν: καλσιτονίνη, ραλοξιφένη, ταμοξιφένη, θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, τιβολόνη. Ωστόσο, δεν περιλαμβάνονταν άλλα διφωσφονικά. Όλες οι γυναίκες λάμβαναν 1.000 ως 1.500 mg στοιχειακού ασβεστίου και 400 ως 1.200 IU συμπληρωμάτων βιταμίνης D καθημερινά.

Επίδραση στα μορφομετρικά σπονδυλικά κατάγματα

Το zoledronic acid μείωσε σημαντικά την επίπτωση ενός ή περισσότερων νέων σπονδυλικών καταγμάτων σε διάστημα τριών ετών, καθώς και στο χρονικό σημείο μόλις του ενός έτους (βλ. πίνακα 2).

Πίνακας 2 Περίληψη της αποτελεσματικότητας στα σπονδυλικά κατάγματα τους μήνες 12, 24 και 36

Εκβαση	Zoledronic acid (%)	Εικονικό φάρμακο (%)	Απόλυτη μείωση της επίπτωσης καταγμάτων % (CI)	Σχετική μείωση της επίπτωσης καταγμάτων % (CI)
Τουλάχιστον ένα νέο σπονδυλικό κάταγμα (0-1 έτος)	1,5	3,7	2,2 (1,4, 3,1)	60 (43, 72)**
Τουλάχιστον ένα νέο σπονδυλικό κάταγμα (0-2 έτος)	2,2	7,7	5,5 (4,4, 6,6)	71 (62, 78)**
Τουλάχιστον ένα νέο σπονδυλικό κάταγμα (0-3 έτος)	3,3	10,9	7,6 (6,3, 9,0)	70 (62, 76)**
** p <0,0001				

Οι ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω που έλαβαν zoledronic acid παρουσίασαν μια μείωση κατά 60% του κινδύνου για σπονδυλικά κατάγματα σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο ($p < 0,0001$).

Επίδραση στα κατάγματα ισχίου

Το zoledronic acid πέτυχε ένα σταθερό αποτέλεσμα σε διάρκεια 3 ετών καταλήγοντας σε μια μείωση 41% του κινδύνου καταγμάτων ισχίου (95% CI, 17% με 58%). Το ποσοστό περιστατικών κατάγματος ισχίου ήταν 1,44% για τους ασθενείς που έλαβαν zoledronic acid έναντι ποσοστού 2,49% για τις ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Η μείωση του κινδύνου ήταν 51% σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει στο παρελθόν διφωσφονικά και 42% σε ασθενείς στους οποίους επιτράπη η λήψη παράλληλης θεραπείας για οστεοπόρωση.

Επίδραση σε όλα τα κλινικά κατάγματα

Όλα τα κλινικά κατάγματα επιβεβαιώθηκαν βάσει ακτινογραφικών ή/και κλινικών ενδείξεων. Περίληψη των αποτελεσμάτων παρουσιάζεται στον πίνακα 3.

Πίνακας 3 Συγκρίσεις μεταξύ των θεραπειών σχετικά με την επίπτωση καίριων μεταβλητών κλινικών καταγμάτων σε διάστημα 3 ετών

Έκβαση	Zoledronic acid (N=3.875) ποσοστό περιστατικών (%)	Εικονικό φάρμακο (N=3.861) ποσοστό περιστατικών (%)	Απόλυτη μείωση του ποσοστού καταγμάτων % (CI)	Σχετική μείωση του κινδύνου κατάγματος % (CI)
Οποιοδήποτε κλινικό κάταγμα (1)	8,4	12,8	4,4 (3,0, 5,8)	33 (23, 42)**
Κλινικό σπονδυλικό κάταγμα (2)	0,5	2,6	2,1 (1,5, 2,7)	77 (63, 86)**
Μη σπονδυλικό κάταγμα (1)	8,0	10,7	2,7 (1,4, 4,0)	25 (13, 36)*
*τιμή p <0,001, **τιμή p <0,0001				
(1) Εξαιρούνται τα κατάγματα των δακτύλων του χεριού και του ποδιού και τα κατάγματα του προσώπου				
(2) Περιλαμβάνονται τα κλινικά θωρακικά και κλινικά κατάγματα στην οσφυϊκή μοίρα				

Επίδραση στην οστική πυκνότητα (BMD)

Το zoledronic acid αύξησε σημαντικά την BMD στην οσφυϊκή μοίρα, το ισχίο και το περιφερικό άκρο της κερκίδας έναντι της θεραπείας με εικονικό φάρμακο σε όλα τα χρονικά σημεία (6, 12, 24 και 36 μήνες). Η θεραπεία με zoledronic acid αύξησε τη BMD κατά 6,7% στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης, κατά 6,0% στο ολικό ισχίο, κατά 5,1% στον αυχένα του μηριαίου οστού και κατά 3,2% στο περιφερικό άκρο της κερκίδας σε διάστημα 3 ετών έναντι του εικονικού φαρμάκου.

Ιστολογική εικόνα οστών

Βιοψίες οστού ελήφθησαν από τη λαγόνια ακρολοφία 1 έτος μετά την τρίτη ετήσια δόση σε 152 μετεμνηνοπαυσιακές ασθενείς με οστεοπόρωση που είχαν λάβει είτε zoledronic acid (N=82) είτε εικονικό φάρμακο (N=70). Η ιστομορφομετρική ανάλυση έδειξε μείωση 63% του οστικού μεταβολισμού. Σε ασθενείς που έλαβαν zoledronic acid, δεν εντοπίστηκε οστεομαλάκυνση, ίνωση του μυελού ή σχηματισμός ινώδους πόρου. Η σήμανση με τετρακυκλίνη εντοπίστηκε σε όλες εκτός από μία από τις 82 βιοψίες που ελήφθησαν από ασθενείς που έλαβαν zoledronic acid. Η ανάλυση της τομογραφίας με μικροϋπολογιστή (μCT) κατέδειξε αυξημένο όγκο δοκιδωτού οστού και διατήρηση της αρχιτεκτονικής δοκιδωτού οστού σε ασθενείς που έλαβαν zoledronic acid σε σύγκριση με τις ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Δείκτες οστικού μεταβολισμού

Η ειδική για τα οστά αλκαλική φωσφατάση (BSAP), το N-τελικό προπεπτίδιο του κολλαγόνου τύπου I (P1NP) ορού και τα C-τελοπεπτίδια (b-CTX) του ορού αξιολογήθηκαν σε υποομάδες που αποτελούνταν από 517 έως 1.246 ασθενείς σε τακτά διαστήματα καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης. Η θεραπεία με zoledronic acid σε ετήσια δόση 5 mg μείωσε σημαντικά την BSAP κατά 30% στους 12 μήνες σε σχέση με την αρχική της τιμή, μια μείωση που διατηρήθηκε σε επίπεδα 28% κάτω από τα αρχικά στους 36 μήνες. Το P1NP μειώθηκε σημαντικά κατά 61% κάτω από τα αρχικά επίπεδα στους 12 μήνες και διατηρήθηκε σε επίπεδα 52% κάτω από τα αρχικά στους 36 μήνες. Τα b-CTX μειώθηκαν σημαντικά κατά 61% κάτω από τα αρχικά επίπεδα στους 12 μήνες και διατηρήθηκαν σε επίπεδα 55% κάτω από τα αρχικά στους 36 μήνες. Κατά τη διάρκεια όλης της περιόδου της μελέτης, οι δείκτες οστικού μεταβολισμού ήταν εντός του προεμνηνοπαυσιακού εύρους στο τέλος του κάθε έτους. Η επανάληψη της χορήγησης δεν οδήγησε σε περαιτέρω μείωση των δεικτών οστικού μεταβολισμού.

Επίδραση στο ύψος

Κατά τη διάρκεια της τριετούς μελέτης για την οστεοπόρωση, το ύψος σε όρθια θέση μετρήθηκε σε ετήσια βάση χρησιμοποιώντας σταδιόμετρο. Στην ομάδα του zoledronic acid καταγράφηκε μικρότερη απώλεια ύψους κατά 2,5 mm περίπου σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (95% CI: 1,6 mm, 3,5 mm) [$p < 0,0001$].

Ημέρες ανικανότητας

Το zoledronic acid μείωσε σημαντικά τον μέσο όρο ημερών που παρατηρήθηκε περιορισμένη δραστηριότητα και των ημερών κλινικοστατισμού εξαιτίας πόνου στην πλάτη κατά 17,9 και 11,3 ημέρες αντίστοιχα έναντι του εικονικού φαρμάκου και μείωσε σημαντικά τον μέσο όρο ημερών που παρατηρήθηκε περιορισμένη δραστηριότητα και των ημερών κλινικοστατισμού εξαιτίας καταγμάτων, κατά 2,9 ημέρες και 0,5 ημέρες αντίστοιχα έναντι του εικονικού φαρμάκου (όλες οι τιμές $p < 0,01$).

Κλινική αποτελεσματικότητα στη θεραπεία της οστεοπόρωσης σε ασθενείς που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να υποστούν κάταγμα μετά από ένα πρόσφατο κάταγμα ισχίου (Recurrent Fracture Trial (RFT))

Η επίπτωση των κλινικών καταγμάτων περιλαμβανομένων σπονδυλικών, μη σπονδυλικών και καταγμάτων ισχίου αξιολογήθηκε σε 2.127 άνδρες και γυναίκες ηλικίας 50-95 ετών (μέση ηλικία 74,5 έτη) με ένα πρόσφατο (εντός 90 ημερών) κάταγμα ισχίου μικρής βίας οι οποίοι παρακολούθηθηκαν για 2 έτη κατά μέσο όρο με το υπό μελέτη φάρμακο. Περίπου το 42% των ασθενών είχαν τιμή T-score του αυχένα του μηριαίου κατώτερη από -2,5 και περίπου το 45% των ασθενών είχαν τιμή T-score του αυχένα του μηριαίου ανώτερη από -2,5. Το zoledronic acid χορηγήθηκε μια φορά ετησίως, έως ότου τουλάχιστον 211 ασθενείς στον πληθυσμό της μελέτης είχαν επιβεβαιωμένα κλινικά κατάγματα. Τα επίπεδα βιταμίνης D δεν μετρίονταν συστηματικά αλλά μια δόση φόρτισης βιταμίνης D (50.000 ως 125.000 IU από τον στόματος ή ενδομυϊκά) χορηγήθηκε στην πλειοψηφία των ασθενών 2 εβδομάδες πριν την έγχυση. Όλοι οι συμμετέχοντες έλαβαν συμπληρωματικά 1.000 ως 1.500 mg στοιχειακού ασβεστίου συν 800 ως 1.200 βιταμίνης D την ημέρα. Το ενενήντα πέντε των ασθενών έλαβαν την έγχυση τους δύο ή περισσότερες εβδομάδες μετά την χειρουργική αποκατάσταση του κατάγματος ισχίου και ο διάμεσος χρόνος για την έγχυση ήταν περίπου έξι εβδομάδες μετά την χειρουργική αποκατάσταση του κατάγματος ισχίου. Η κύρια μεταβλητή για την αποτελεσματικότητα ήταν η συχνότητα εμφάνισης κλινικών καταγμάτων κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Επίδραση σε όλα τα κλινικά κατάγματα

Το ποσοστό επίπτωσης των μεταβλητών των σημαντικότερων κλινικών καταγμάτων παρουσιάζονται στον πίνακα 4.

Πίνακας 4 Συγκρίσεις μεταξύ θεραπειών της επίπτωσης των μεταβλητών των σημαντικότερων κλινικών καταγμάτων

Αποτέλεσμα	Zoledronic acid (N=1.065) ποσοστό περιστατικού (%)	Εικονικό φάρμακο (N=1.062) ποσοστό περιστατικού (%)	Απόλυτη μείωση στο ποσοστό περιστατικών καταγμάτων % (CI)	Σχετική μείωση κινδύνου στην επίπτωση καταγμάτων % (CI)
Οποιοδήποτε κλινικό κάταγμα (1)	8,6	13,9	5,3 (2,3, 8,3)	35 (16, 50)**
Κλινικό σπονδυλικό κάταγμα (2)	1,7	3,8	2,1 (0,5, 3,7)	46 (8, 68)*
Μη σπονδυλικό κάταγμα (1)	7,6	10,7	3,1 (0,3, 5,9)	27 (2, 45)*
*τιμή $p < 0,05$, **τιμή $p < 0,01$				
(1) Εξαιρούνται κατάγματα δακτύλου, δακτύλου ποδιού και προσώπου				
(2) περιλαμβάνονται κλινικά θωρακικά κατάγματα και κλινικά κατάγματα οσφυϊκού σπονδύλου				

Η μελέτη δεν είχε σχεδιαστεί ώστε να μετρηθούν σημαντικές διαφορές στο κάταγμα ισχίου αλλά παρατηρήθηκε μια τάση για μείωση των νέων καταγμάτων ισχίου.

Η θνησιμότητα από όλα τα αίτια ήταν 10% (101 ασθενείς) στην ομάδα ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με zoledronic acid σε σύγκριση με 13% (141 ασθενείς) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Αυτό αντιστοιχεί σε μια μείωση 28% στον συνολικό κίνδυνο θνησιμότητας από όλα τα αίτια ($p=0,01$).

Η επίπτωση της καθυστέρησης της επούλωσης του κατάγματος του ισχίου ήταν συγκρίσιμη μεταξύ του zoledronic acid (34 [3,2%]) και του εικονικού φαρμάκου (29 [2,7%]).

Επίδραση στην οστική πυκνότητα (BMD)

Στη μελέτη HORIZON-RFT η θεραπεία με zoledronic acid αύξησε σημαντικά την BMD στο ισχίο συνολικά και τον αυχένα του μηριαίου έναντι της θεραπείας με εικονικό φάρμακο σε όλα τα χρονικά σημεία. Η θεραπεία με zoledronic acid είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της BMD κατά 5,4% στο σύνολο του ισχίου και 4,3% στον αυχένα του μηριαίου σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε διάστημα 24 μηνών.

Κλινική αποτελεσματικότητα σε άνδρες

Στη μελέτη HORIZON-RFT 508 άνδρες τυχαιοποιήθηκαν στη μελέτη και 185 ασθενείς εκτιμήθηκαν ως προς την οστική πυκνότητα (BMD) σε 24 μήνες. Σε 24 μήνες μια παρόμοια σημαντική αύξηση της BMD κατά 3,6% παρατηρήθηκε στους ασθενείς που ελάμβαναν θεραπεία με zoledronic acid συγκρινόμενη με τα αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες στη μελέτη HORIZON-RFT. Η μελέτη δεν είχε δυνατότητα να δείξει μείωση των κλινικών καταγμάτων σε άνδρες. Η επίπτωση των κλινικών καταγμάτων ήταν 7,5% σε άνδρες που έλαβαν θεραπεία με zoledronic acid έναντι 8,7% σε αυτούς που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Σε μια άλλη μελέτη σε άνδρες (μελέτη CZOL446M2308) μια ετήσια έγχυση του zoledronic acid δεν ήταν κατώτερη από την εβδομαδιαία λήψη αλενδρονάτης ως προς την ποσοστιαία μεταβολή της οστικής μάζας της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης κατά τον 24^ο μήνα σε σχέση με τα αρχικά επίπεδα.

Κλινική αποτελεσματικότητα στην οστεοπόρωση που σχετίζεται με μακροχρόνια συστηματική θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του zoledronic acid στη θεραπεία και την πρόληψη της οστεοπόρωσης που σχετίζεται με τη μακροχρόνια συστηματική θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή αξιολογήθηκε σε μία τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική διπλά τυφλή, στρωματοποιημένη, ελεγχόμενη με ενεργό φάρμακο μελέτη 833 ανδρών και γυναικών ηλικίας 18-85 ετών (μέση ηλικία για τους άνδρες 56,4 έτη, για τις γυναίκες 53,5 έτη) που υποβάλλονταν σε θεραπεία με $> 7,5$ mg/ημέρα πρεδνιζόνη από του στόματος (ή ισοδύναμο). Οι ασθενείς στρωματοποιήθηκαν σύμφωνα με τη διάρκεια της χρήσης των γλυκοκορτικοειδών πριν την τυχαιοποίηση (≤ 3 μήνες έναντι > 3 μήνες). Η διάρκεια της μελέτης ήταν ένα έτος. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν είτε σε zoledronic acid 5 mg εφάπαξ έγχυση είτε σε από του στόματος ρισενδρονάτη μία φορά την ημέρα για ένα έτος. Όλοι οι συμμετέχοντες έλαβαν συμπληρωματικά 1.000 mg στοιχειακού ασβεστίου και 400 ως 1.000 IU βιταμίνης D την ημέρα. Η αποτελεσματικότητα επιδεικνύονταν αν παρουσιάζονταν συνεχής μη κατωτερότητα προς τη ρισενδρονάτη ως προς το ποσοστό επί τοις εκατό της μεταβολής της οστικής πυκνότητας στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης σε 12 μήνες σε σχέση με τα αρχικά επίπεδα, στους υποπληθυσμούς της πρόληψης και της θεραπείας, αντίστοιχα. Η πλειοψηφία των ασθενών συνέχισε να λαμβάνει γλυκοκορτικοειδή κατά τη διάρκεια του ενός έτους της μελέτης.

Αποτελεσματικότητα στην οστική πυκνότητα

Οι αυξήσεις στη οστική πυκνότητα ήταν σημαντικά μεγαλύτερες στην ομάδα που έλαβε zoledronic acid στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης και τον αυχένα του μηριαίου οστού 12 μήνες σε σύγκριση με τη ρισενδρονάτη (όλες οι τιμές $p<0,03$). Στον υποπληθυσμό των ασθενών που ελάμβαναν γλυκοκορτικοειδή για περισσότερο από 3 μήνες πριν την τυχαιοποίηση το zoledronic acid αύξησε την οστική πυκνότητα της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης κατά 4,06% έναντι

2,71% για τη ρισενδρονάτη (μέση διαφορά: 1,36% · $p < 0,001$). Στον υποπληθυσμό των ασθενών που είχαν λάβει γλυκοκορτικοειδή για 3 μήνες ή λιγότερο πριν την τυχαιοποίηση το zoledronic acid αύξησε την οστική πυκνότητα της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης κατά 2,60% έναντι 0,64% για τη ρισενδρονάτη (μέση διαφορά: 1,96% · $p < 0,001$). Η μελέτη δεν ήταν δυνατόν να δείξει μείωση στα κλινικά κατάγματα σε σύγκριση με τη ρισενδρονάτη. Η συχνότητα εμφάνισης των καταγμάτων ήταν 8 για τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με zoledronic acid έναντι 7 για τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ρισενδρονάτη ($p = 0,8055$).

Κλινική αποτελεσματικότητα στη θεραπεία της οστικής νόσου του Paget

Το zoledronic acid μελετήθηκε σε άρρενες και θήλειες ασθενείς ηλικίας άνω των 30 ετών με κυρίως ήπια ως μέτρια οστική νόσο του Paget (διάμεσο επίπεδο αλκαλικής φωσφατάσης ορού 2,6–3,0 φορές το ανώτερο όριο του ηλικιακά εξειδικευμένου εύρους αναφοράς κατά το χρόνο ένταξης στη μελέτη) επιβεβαιωμένης με ραδιογραφικά στοιχεία.

Η αποτελεσματικότητα της εφάπαξ έγχυσης 5 mg zoledronic acid έναντι καθημερινών δόσεων 30 mg risedronate για 2 μήνες επιδείχθηκε σε δύο εξαμηνιαίες συγκριτικές δοκιμές. Μετά από 6 μήνες, το zoledronic acid έδειξε ποσοστά ανταπόκρισης και ομαλοποίησης της αλκαλικής φωσφατάσης ορού (SAP) 96% (169/176) και 89% (156/176) σε σύγκριση με 74% (127/171) και 58% (99/171) για τη risedronate ($p < 0,001$).

Στα συγκεντρωτικά αποτελέσματα, παρατηρήθηκε μια παρόμοια μείωση στις βαθμολογίες ως προς τη βαρύτητα και την παρεμβολή του άλγους σε σχέση με τα αρχικά επίπεδα, σε διάστημα 6 μηνών για το zoledronic acid και τη risedronate.

Οι ασθενείς οι οποίοι ταξινομήθηκαν ως ανταποκρινόμενοι στο τέλος της εξάμηνης κύριας μελέτης θεωρήθηκαν κατάλληλοι για εισαγωγή σε μία παρατεταμένη περίοδο παρακολούθησης. Από τους 153 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με zoledronic acid και τους 115 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με risedronate και οι οποίοι εισήχθησαν σε μια παρατεταμένη μελέτη παρακολούθησης μετά από μέση διάρκεια παρακολούθησης 3,8 ετών από το χρόνο χορήγησης, το ποσοστό των ασθενών που τερμάτισαν την Περίοδο Παρατεταμένης Παρακολούθησης λόγω ανάγκης επανάληψης της θεραπείας (κλινική απόφαση) ήταν υψηλότερο στο risedronate (48 ασθενείς ή 41,7%) συγκριτικά με το zoledronic acid (11 ασθενείς ή 7,2%). Ο μέσος χρόνος τερματισμού της Περιόδου Παρατεταμένης Παρακολούθησης λόγω ανάγκης επανάληψης της θεραπείας της νόσου Paget από την αρχική δόση ήταν μεγαλύτερος για το zoledronic acid (7,7 έτη) απ' ό,τι για το risedronate (5,1 έτη).

Έξι ασθενείς στους οποίους επετεύχθη θεραπευτική ανταπόκριση 6 μήνες μετά τη θεραπεία με zoledronic acid και αργότερα παρουσίασαν υποτροπή της νόσου κατά την περίοδο παρατεταμένης παρακολούθησης έλαβαν επανάληψη της θεραπείας με zoledronic acid μετά από μέσο χρονικό διάστημα 6,5 ετών από την αρχική θεραπεία έως την επανάληψη της θεραπείας. Πέντε από τους 6 ασθενείς είχαν SAP εντός των φυσιολογικών ορίων τον μήνα 6 (Μεταφορά Τελευταίας Παρατήρησης, LOCF).

Ύστερα από 6 μήνες θεραπείας με 5 mg zoledronic acid διενεργήθηκαν ιστολογικές εξετάσεις οστών σε 7 ασθενείς με νόσο του Paget. Τα αποτελέσματα της βιοψίας οστών έδειξαν φυσιολογική ποιότητα οστών, χωρίς ενδείξεις ελαττωμένης οστικής αναδόμησης ή ατελούς επιμετάλλωσης. Τα αποτελέσματα αυτά ήταν σε συμφωνία με τις ενδείξεις των βιοχημικών δεικτών για ομαλοποίηση του οστικού μεταβολισμού.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που περιέχει zoledronic acid στην οστική νόσο του Paget σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού, την οστεοπόρωση σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να υποστούν κάταγμα, την οστεοπόρωση σε άνδρες που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να υποστούν κάταγμα και την πρόληψη κλινικών καταγμάτων μετά από κάταγμα ισχίου σε άνδρες και γυναίκες (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι μεμονωμένες και πολλαπλές εγχύσεις, διάρκειας 5 και 15 λεπτών, zoledronic acid 2, 4, 8 και 16 mg σε 64 ασθενείς έδωσαν τα ακόλουθα φαρμακοκινητικά δεδομένα, τα οποία βρέθηκε ότι δεν είναι δοσοεξαρτώμενα.

Κατανομή

Μετά την έναρξη της έγχυσης του zoledronic acid, οι συγκεντρώσεις της δραστικής ουσίας στο πλάσμα αυξήθηκαν ταχύτατα, φθάνοντας τις μέγιστες τιμές τους στο τέλος της περιόδου έγχυσης. Ακολούθησε μία ταχεία μείωση σε επίπεδα $< 10\%$ και $< 1\%$ των μεγίστων μετά από 4 και 24 ώρες αντίστοιχα. Στη συνέχεια ακολούθησε μία παρατεταμένη περίοδος πολύ χαμηλών συγκεντρώσεων οι οποίες δεν υπερεβαίνουν το 0,1% της μέγιστης.

Αποβολή

Χορηγούμενο ενδοφλεβίως, το zoledronic acid απεκκρίνεται μέσω μίας διαδικασίας τριών φάσεων: ταχεία απομάκρυνση από τη συστηματική κυκλοφορία σε δύο φάσεις, με χρόνους ημίσειας ζωής $t_{1/2\alpha} = 0,24$ και $t_{1/2\beta} = 1,87$ ώρες και, ακολούθως, μία μακρά φάση απομάκρυνσης με χρόνο ημίσειας ζωής τελικής απομάκρυνσης $t_{1/2\gamma} = 146$ ώρες. Δεν υπήρξε συσσώρευση της δραστικής ουσίας στο πλάσμα μετά από τη χορήγηση πολλαπλών δόσεων κάθε 28 ημέρες. Οι αρχικές φάσεις (α και β, με τιμές $t_{1/2}$ που αναφέρθηκαν παραπάνω) πιθανώς να υποδεικνύουν ταχεία απορρόφηση στον ιστό και απέκκριση μέσω των νεφρών.

Το zoledronic acid δε μεταβολίζεται και απεκκρίνεται αμετάβλητο μέσω των νεφρών. Κατά τις πρώτες 24 ώρες, το $39 \pm 16\%$ της χορηγούμενης δόσης απεκκρίνεται στα ούρα, ενώ το υπόλοιπο συνδέεται κυρίως με τον οστίτη ιστό. Η πρόσληψη αυτή στο οστό είναι κοινή για όλα τα διφωσφονικά και είναι πιθανώς μια συνέπεια της δομικής αναλογίας προς τα πυροφωσφορικά. Όπως και με άλλα διφωσφονικά ο χρόνος κατακράτησης του zoledronic acid στα οστά είναι πολύ μακρύς. Από τον οστίτη ιστό απελευθερώνεται πολύ αργά πίσω στη συστηματική κυκλοφορία και απεκκρίνεται μέσω των νεφρών. Ο συνολικός ρυθμός κάθαρσης από το σώμα είναι $5,04 \pm 2,5$ l/h, είναι ανεξάρτητος από τη δόση και δεν επηρεάζεται από το φύλο, την ηλικία, τη φυλή ή το σωματικό βάρος. Η διακύμανση του ρυθμού κάθαρσης του zoledronic acid από το πλάσμα μεταξύ ασθενών και στον ίδιο ασθενή βρέθηκε ότι είναι 36% και 34% αντίστοιχα. Η αύξηση της διάρκειας έγχυσης από 5 σε 15 λεπτά προκάλεσε μείωση της τάξης του 30% στη συγκέντρωση του zoledronic acid στο τέλος της έγχυσης, αλλά δεν επηρέασε την περιοχή κάτω από την καμπύλη της συγκέντρωσης στο πλάσμα έναντι του χρόνου.

Φαρμακοκινητικές/φαρμακοδυναμικές σχέσεις

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αλληλεπίδρασης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα με το zoledronic acid. Καθώς το zoledronic acid δε μεταβολίζεται στον ανθρώπινο οργανισμό και η ουσία βρέθηκε ότι έχει μικρή ή μηδενική ικανότητα άμεσης δράσης και/ή μη αναστρέψιμης εξαρτώμενης από το μεταβολισμό αναστολής του ενζύμου P450, το zoledronic acid δεν είναι πιθανό να μειώσει τη μεταβολική κάθαρση ουσιών που μεταβολίζονται μέσω των ενζυμικών συστημάτων του κυτοχρώματος P450. Το zoledronic acid δεν παρουσιάζει υψηλό βαθμό σύνδεσης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (συνδέεται περίπου το 43-55%) και η σύνδεση είναι ανεξάρτητη από τη συγκέντρωση. Επομένως, δεν είναι πιθανή η εμφάνιση αλληλεπιδράσεων που οφείλονται στον εκτοπισμό φάρμακων που συνδέονται σε υψηλό βαθμό με τις πρωτεΐνες.

Ειδικοί πληθυσμοί (βλ. παράγραφο 4.2)

Νεφρική δυσλειτουργία

Ο ρυθμός νεφρικής κάθαρσης του zoledronic acid συσχετίστηκε με την κάθαρση κρεατινίνης, με τη νεφρική κάθαρση να αντιπροσωπεύει το $75 \pm 33\%$ της κάθαρσης κρεατινίνης και η μέση τιμή κάθαρσης υπολογίστηκε σε 84 ± 29 ml/min (εύρος από 22 έως 143 ml/min) στους 64 ασθενείς που μελετήθηκαν. Οι μικρές αυξήσεις που παρατηρήθηκαν στο AUC_(0-24hr), περίπου κατά 30% έως 40% σε περιπτώσεις ήπιας έως μέτριας νεφρικής δυσλειτουργίας, συγκριτικά με κάποιο ασθενή με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, καθώς και η απουσία συσσώρευσης του φαρμάκου ύστερα από

χορήγηση πολλαπλών δόσεων ανεξάρτητα από τη νεφρική λειτουργία, υποδεικνύουν ότι οι αναπροσαρμογές των δόσεων του zoledronic acid σε περιπτώσεις ήπιας ($Cl_{cr} = 50-80$ ml/min) και μέτριας νεφρικής δυσλειτουργίας με κάθαρση κρεατινίνης ως 35 ml/min δεν είναι απαραίτητες. Η χρήση του zoledronic acid σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 35 ml/min) αντενδείκνυται λόγω του αυξημένου κινδύνου νεφρικής ανεπάρκειας στον πληθυσμό αυτό.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οξεία τοξικότητα

Η υψηλότερη, εφάπαξ, μη θανατηφόρος ενδοφλέβια δόση στους ποντικούς ήταν 10 mg/kg σωματικού βάρους και στους επίμυες 0,6 mg/kg. Στις μελέτες έγχυσης μίας εφάπαξ δόσης σε σκύλους, η δόση του 1,0 mg/kg (6 φορές μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη θεραπευτική έκθεση για τους ανθρώπους με βάση το AUC) χορηγούμενη σε διάστημα 15 λεπτών ήταν καλά ανεκτή χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες στους νεφρούς.

Υποχρόνια και χρόνια τοξικότητα

Στις μελέτες με ενδοφλέβια έγχυση, η νεφρική ανοχή του zoledronic acid καθιερώθηκε στους επίμυες ύστερα από χορήγηση 0,6 mg/kg με τη μορφή εγχύσεων διάρκειας 15 λεπτών ανά 3 ημέρες, έξι φορές συνολικά (συνολική δόση που αντιστοιχούσε σε επίπεδα AUC περίπου 6 φορές μεγαλύτερα από την θεραπευτική έκθεση στους ανθρώπους), ενώ, πέντε εγχύσεις 0,25 mg/kg διάρκειας 15 λεπτών χορηγούμενες σε διαστήματα 2-3 εβδομάδων (συνολική δόση 7 φορές μεγαλύτερη της αντίστοιχης θεραπευτικής έκθεσης στους ανθρώπους) έγιναν καλά ανεκτές σε σκύλους. Στις μελέτες με ενδοφλέβιες ενέσεις, οι δόσεις που ήταν καλά ανεκτές μειώνονταν όσο αυξανόταν η διάρκεια της μελέτης: αν και οι δόσεις των 0,2 και 0,02 mg/kg ημερησίως ήταν καλά ανεκτές για 4 εβδομάδες στους επίμυες και τους σκύλους αντίστοιχα, μόνο η χορήγηση δόσεων 0,01 mg/kg και 0,005 mg/kg στους επίμυες και τους σκύλους αντίστοιχα, επί 52 εβδομάδες γινόταν καλά ανεκτή.

Η επαναλαμβανόμενη χορήγηση για μεγαλύτερα χρονικά διαστήματα σε συνολική έκθεση που υπερέβαινε επαρκώς τη μέγιστη επιδιωκόμενη έκθεση στους ανθρώπους, είχε οδηγήσει στην εμφάνιση τοξικότητας σε άλλα όργανα, συμπεριλαμβανομένης της γαστρεντερικής οδού και του ήπατος, καθώς και στο σημείο της ενδοφλέβιας χορήγησης. Η κλινική συσχέτιση των ευρημάτων αυτών είναι άγνωστη. Το πιο συχνό εύρημα στις μελέτες με επαναλαμβανόμενες δόσεις ήταν η αύξηση της πρωτογενούς σπογγώδους ουσίας στη μετάφυση των μακρών οστών στα υπό ανάπτυξη ζώα σε όλες σχεδόν τις δόσεις, ένα εύρημα το οποίο αντανάκλα τη φαρμακολογική αντιεπαναρροφητική δράση της ουσίας.

Τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα

Μελέτες τερατογένεσης διεξήχθησαν σε δύο είδη, και στα δύο με υποδόρια χορήγηση. Τερατογένεση με τη μορφή εξωτερικών, σπλαγχνικών και σκελετικών δυσπλασιών παρατηρήθηκε στους επίμυες σε δόσεις $\geq 0,2$ mg/kg. Δυστοκία παρατηρήθηκε στην πιο χαμηλή δόση (0,01 mg/kg σωματικού βάρους) που δοκιμάστηκε σε επίμυες. Δεν παρατηρήθηκε τερατογένεση ή επίδραση στο έμβρυο σε κουνέλια, παρόλο που σημειώθηκε τοξικότητα στη μητέρα σε δόσεις του 0,1 mg/kg εξαιτίας των μειωμένων επιπέδων ασβεστίου στον ορό.

Μεταλλαξιογόνος και καρκινογόνος δράση

Το zoledronic acid δεν ήταν μεταλλαξιογόνο κατά τις μελέτες μεταλλαξιογένεσης που διεξήχθησαν, ενώ οι δοκιμασίες για καρκινογένεση δεν παρείχαν αποδείξεις για καρκινογόνο δράση.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μαννιτόλη
Νάτριο κιτρικό

Υδωρ για ενέσιμα

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) στα 100 ml του φιαλιδίου του Zoledronic acid, δηλαδή είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να έρχεται σε επαφή με διαλύματα που περιέχουν ασβέστιο. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται ή να χορηγείται ενδοφλέβια με οποιαδήποτε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

18 μήνες

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει αποδειχθεί για 24 ώρες σε 2 έως 8°C και 25°C.

Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Αν δε χρησιμοποιηθεί άμεσα, οι χρόνοι για την αποθήκευσή του προς χρήση και οι συνθήκες πριν τη χρήση είναι ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν πρέπει να ξεπερνούν τις 24 ώρες σε 2 έως 8°C.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό. Για τις συνθήκες διατήρησης μετά το πρώτο άνοιγμα του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Πλαστική φιάλη από Κυκλοολεφινικό Πολυμερές (COP), με ελαστικό πώμα εισχώρησης χλωροβουτυλίου/βουτυλίου και πώμα αλουμινίου με πλαστικό αποσπώμενο δίσκο ιώδους χρώματος.

Κάθε φιάλη περιέχει 100 ml διαλύματος.

Το Zoledronic acid Teva Generics διατίθεται σε συσκευασίες των 1, 5 ή 10 φιαλών. Οι συσκευασίες των 5 και 10 φιαλών είναι διαθέσιμες μόνο σε πολλαπλές συσκευασίες.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Για εφάπαξ χρήση μόνο.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. Μόνο διαυγές διάλυμα, ελεύθερο από σωματίδια και δυσχρωματισμό πρέπει να χρησιμοποιείται.

Εάν διατηρηθεί στο ψυγείο, το διάλυμα πρέπει να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου πριν τη χορήγηση. Ασηπτες τεχνικές πρέπει να ακολουθούνται κατά την προετοιμασία της έγχυσης.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031GA Haarlem
Ολλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/912/001

EU/1/14/912/002

EU/1/14/912/003

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

01/04/2014

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zoledronic acid Teva Generics 5 mg διάλυμα για έγχυση σε σάκκους

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε σάκκος περιέχει 5 mg zoledronic acid (ως μονοϋδρικό).

Κάθε ml διαλύματος περιέχει 0,05 mg zoledronic acid (ως μονοϋδρικό).

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διάλυμα για έγχυση.

Διαυγές και άχρωμο διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της οστεοπόρωσης

- σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες
- σε ενήλικες άνδρες

που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να υποστούν κατάγμα, περιλαμβανομένων αυτών με ένα πρόσφατο κατάγμα ισχίου μικρής βίας.

Θεραπεία της οστεοπόρωσης που σχετίζεται με μακροχρόνια συστηματική θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή

- σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες
- σε ενήλικες άνδρες

που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο κατάγματος.

Θεραπεία της οστικής νόσου του Paget σε ενήλικες.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Οι ασθενείς πρέπει να είναι επαρκώς ενυδατωμένοι πριν από τη χορήγηση του zoledronic acid. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό για τους ηλικιωμένους και για τους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με διουρητικά.

Συνιστάται η επαρκής πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D σε συνδυασμό με τη χορήγηση του zoledronic acid.

Οστεοπόρωση

Για τη θεραπεία της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης, της οστεοπόρωσης σε άνδρες και τη θεραπεία της οστεοπόρωσης που σχετίζεται με μακροχρόνια συστηματική θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή, η συνιστώμενη δόση είναι μία ενδοφλέβια έγχυση 5 mg zoledronic acid χορηγούμενη μία φορά ετησίως.

Η βέλτιστη διάρκεια της θεραπείας με διφωσφονικά για την οστεοπόρωση δεν έχει τεκμηριωθεί. Η

ανάγκη για συνέχιση της θεραπείας θα πρέπει να επανεκτιμάται περιοδικά με βάση τα οφέλη και τους πιθανούς κινδύνους του zoledronic acid για κάθε ασθενή ξεχωριστά, ιδιαίτερα μετά από 5 ή περισσότερα χρόνια χρήσης.

Σε ασθενείς με πρόσφατο κάταγμα ισχίου μικρής βίας, συνιστάται η έγχυση zoledronic acid να χορηγείται τουλάχιστον δύο εβδομάδες μετά τη χειρουργική αποκατάσταση του κατάγματος (βλ. παράγραφο 5.1). Σε ασθενείς με κάταγμα ισχίου μικρής βίας, συνιστάται μία δόση εφόδου βιταμίνης D 50.000 έως 125.000 IU χορηγούμενη από του στόματος ή ενδομυϊκά πριν από την πρώτη έγχυση του zoledronic acid.

Νόσος Paget

Για τη θεραπεία της νόσου του Paget, το zoledronic acid πρέπει να συνταγογραφείται μόνο από ιατρούς με εμπειρία στη θεραπεία της νόσου του Paget των οστών. Η συνιστώμενη δόση είναι μία ενδοφλέβια έγχυση 5 mg zoledronic acid. Σε ασθενείς με νόσο Paget, γίνεται ιδιαίτερη σύσταση να διασφαλίζεται πρόσληψη κατάλληλου συμπληρώματος ασβεστίου αντιστοίχου με τουλάχιστον 500 mg στοιχειακού ασβεστίου δις ημερησίως επί τουλάχιστον 10 ημέρες μετά την χορήγηση του zoledronic acid (βλ. παράγραφο 4.4).

Επανάληψη της θεραπείας της νόσου του Paget: Μετά την αρχική θεραπεία με zoledronic acid για νόσο του Paget παρατηρείται παρατεταμένο διάστημα ύφεσης της νόσου σε ασθενείς με ανταπόκριση. Η επανάληψη της θεραπείας συνίσταται σε μια πρόσθετη ενδοφλέβια έγχυση 5 mg zoledronic acid μετά από διάστημα ενός έτους ή μεγαλύτερο από την αρχική θεραπεία σε ασθενείς που έχουν υποτροπιάσει. Υπάρχουν περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα για επανάληψη της θεραπείας της νόσου Paget (βλ. παράγραφο 5.1).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Το zoledronic acid αντενδείκνυται σε ασθενείς με καθαρή κρεατινίνη < 35 ml/min (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης στους ασθενείς με καθαρή κρεατινίνη ≥ 35 ml/min.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηλικιωμένοι (≥ 65 ετών)

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης καθώς η βιοδιαθεσιμότητα, η κατανομή και η απέκκριση ήταν παρόμοιες σε ηλικιωμένους ασθενείς και νεότερα άτομα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του zoledronic acid σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Ενδοφλέβια χρήση.

Το zoledronic acid (5 mg σε 100 ml έτοιμου προς έγχυση διαλύματος) χορηγείται μέσω ανοικτής γραμμής έγχυσης και υπό σταθερό ρυθμό έγχυσης. Ο χρόνος έγχυσης δεν πρέπει να είναι μικρότερος από 15 λεπτά. Για πληροφορίες σχετικά με την έγχυση του Zoledronic acid Teva Generics, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία, σε οποιαδήποτε διφωσφονικά ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Ασθενείς με υπασβεσταμία (βλ. παράγραφο 4.4).

- Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία με κάθαρση κρεατινίνης < 35 ml/min (βλ. παράγραφο 4.4).
- Κύηση και θηλασμός (βλ. παράγραφο 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Νεφρική λειτουργία

Η χρήση του zoledronic acid σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 35 ml/min) αντενδείκνυται λόγω του αυξημένου κινδύνου νεφρικής ανεπάρκειας στον πληθυσμό αυτό.

Μετά τη χορήγηση του zoledronic acid έχει παρατηρηθεί νεφρική διαταραχή (βλ. παράγραφο 4.8) ιδιαίτερα σε ασθενείς με προϋπάρχουσα νεφρική δυσλειτουργία ή με άλλους παράγοντες κινδύνου περιλαμβανομένης της προχωρημένης ηλικίας, της ταυτόχρονης χορήγησης νεφροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων, της ταυτόχρονης θεραπείας με διουρητικά (βλ. παράγραφο 4.5), ή της αφυδάτωσης που παρουσιάζεται μετά τη χορήγηση του zoledronic acid. Νεφρική δυσλειτουργία έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς μετά από εφάπαξ χορήγηση. Νεφρική ανεπάρκεια που απαιτεί αιμοκάθαρση ή με μοιραία έκβαση έχει σπάνια παρουσιασθεί σε ασθενείς με υποκείμενη νεφρική δυσλειτουργία ή με οποιοδήποτε από τους παράγοντες κινδύνου που περιγράφονται παραπάνω.

Οι ακόλουθες προφυλάξεις πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψη ώστε να ελαχιστοποιηθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες από τους νεφρούς:

- Η κάθαρση της κρεατινίνης πρέπει να υπολογίζεται με βάση το πραγματικό σωματικό βάρος χρησιμοποιώντας τον τύπο Cockcroft-Gault πριν από κάθε χορήγηση του zoledronic acid.
- Παροδική αύξηση στην κρεατινίνη του ορού μπορεί να είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς με υποκείμενη έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας.
- Παρακολούθηση της κρεατινίνης του ορού πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο.
- Το Zoledronic acid Teva Generics πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή όταν χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μπορούν να επηρεάσουν τη νεφρική λειτουργία (βλ. παράγραφο 4.5).
- Οι ασθενείς, ιδιαίτερα οι ηλικιωμένοι ασθενείς και όσοι λαμβάνουν θεραπεία με διουρητικά, πρέπει να ενυδατώνονται επαρκώς πριν τη χορήγηση του Zoledronic acid Teva Generics.
- Μια εφάπαξ δόση του Zoledronic acid Teva Generics δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 5 mg και η διάρκεια της έγχυσης θα πρέπει να είναι τουλάχιστον 15 λεπτά (βλ. παράγραφο 4.2).

Υπασβεσταιμία

Προϋπάρχουσα υπασβεσταιμία πρέπει να υποβάλλεται σε θεραπεία με επαρκή πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D πριν την έναρξη θεραπείας με zoledronic acid (βλ. παράγραφο 4.3). Άλλες διαταραχές στο μεταβολισμό των μετάλλων πρέπει επίσης να αντιμετωπίζονται αποτελεσματικά (π.χ. μειωμένη παραθυρεοειδική εφεδρεία, εντερική δυσασπορρόφηση ασβεστίου). Οι ιατροί πρέπει να εξετάζουν το ενδεχόμενο κλινικής παρακολούθησης των συγκεκριμένων ασθενών.

Ο αυξημένος οστικός μεταβολισμός είναι ένα από τα χαρακτηριστικά της οστικής νόσου του Paget. Λόγω της ταχείας έναρξης της δράσης του zoledronic acid στον οστικό μεταβολισμό, μπορεί να εκδηλωθεί παροδική υπασβεσταιμία, μερικές φορές συμπτωματική, η οποία συνήθως μεγιστοποιείται κατά τη διάρκεια των 10 πρώτων ημερών μετά την έγχυση του zoledronic acid (βλ. παράγραφο 4.8).

Συνιστάται η επαρκής πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D σε συνδυασμό με τη χορήγηση του zoledronic acid. Επιπρόσθετα, σε ασθενείς με νόσο του Paget, συνιστάται έντονα η διασφάλιση της πρόσληψης επαρκών συμπληρωματικών ποσοτήτων ασβεστίου, η οποία αντιστοιχεί σε τουλάχιστον 500 mg στοιχειακού ασβεστίου δύο φορές την ημέρα για τουλάχιστον 10 ημέρες μετά τη χορήγηση του zoledronic acid (βλ. παράγραφο 4.2).

Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για τα συμπτώματα της υπασβεσταιμίας και να υποβάλλονται

σε επαρκή κλινική παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της περιόδου κινδύνου. Συνιστάται η μέτρηση του ασβεστίου ορού στους ασθενείς με νόσο του Paget πριν από την έγχυση του zoledronic acid.

Έντονος πόνος στα οστά, τις αρθρώσεις ή/και τους μύες που περιστασιακά επιφέρει ανικανότητα έχει αναφερθεί σπάνια σε ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά, περιλαμβανομένου του zoledronic acid (βλ. παράγραφο 4.8).

Οστεονέκρωση της γνάθου

Οστεονέκρωση της γνάθου έχει αναφερθεί σε ασθενείς υπό θεραπεία με ζολεδρονικό οξύ. Πολλές από τις αναφερθείσες περιπτώσεις έχουν συσχετισθεί με επεμβάσεις στα δόντια όπως εξαγωγή δοντιού. Οδοντιατρικός έλεγχος με κατάλληλη προληπτική οδοντιατρική παρέμβαση θα πρέπει να εξετασθεί πριν τη θεραπεία με διφωσφονικά σε ασθενείς με συνοδούς παράγοντες κινδύνου (π.χ. καρκίνος, χημειοθεραπεία, αντιαγγειογενετικά φαρμακευτικά προϊόντα, κορτικοστεροειδή, κακή στοματική υγιεινή). Όταν αυτοί οι ασθενείς είναι σε αγωγή θα πρέπει, εάν είναι δυνατόν, να αποφεύγουν τις επεμβατικές οδοντιατρικές παρεμβάσεις. Για τους ασθενείς που αναπτύσσουν οστεονέκρωση της γνάθου ενώ είναι σε θεραπεία με διφωσφονικά, η χειρουργική επέμβαση στα δόντια μπορεί να επιδεινώσει την κατάσταση. Στους ασθενείς στους οποίους απαιτούνται οδοντιατρικές επεμβάσεις δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα που να υποδηλώνουν ότι η διακοπή των διφωσφονικών μειώνει τον κίνδυνο οστεονέκρωσης της γνάθου. Η κλινική κρίση του θεράποντα ιατρού θα πρέπει να καθοδηγεί το σχέδιο χειρισμού κάθε ασθενή με βάση την ατομική εκτίμηση κινδύνου/ωφέλειας.

Άτυπα κατάγματα του μηριαίου οστού

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

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

Γενικά

Άλλα προϊόντα που περιέχουν zoledronic acid ως δραστική ουσία είναι διαθέσιμα για ογκολογικές ενδείξεις. Ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με zoledronic acid δεν πρέπει να λαμβάνουν ταυτόχρονα θεραπεία με αυτά τα προϊόντα ή οποιοδήποτε άλλο διφωσφονικό, δεδομένου ότι οι συνδυασμένες επιδράσεις αυτών των παραγόντων είναι άγνωστες.

Η επίπτωση των συμπτωμάτων που εμφανίζονται εντός των πρώτων τριών ημερών μετά από τη χορήγηση του zoledronic acid μπορεί να μειωθεί με τη χορήγηση παρακεταμόλης ή ιβουπροφαίνης σε σύντομο διάστημα μετά τη χορήγηση του zoledronic acid.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά 100 ml, δηλαδή είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αλληλεπίδρασης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. Το zoledronic acid δε μεταβολίζεται συστηματικά και δεν επηρεάζει τα ένζυμα του ανθρώπινου κυτοχρώματος P450 *in vitro* (βλ. παράγραφο 5.2). Το zoledronic acid δε συνδέεται σε υψηλό βαθμό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (περίπου 43-55% σύνδεση), επομένως δεν είναι πιθανή η εμφάνιση αλληλεπιδράσεων που οφείλονται στον εκτοπισμό φαρμάκων που συνδέονται σε υψηλό βαθμό με τις πρωτεΐνες.

Το zoledronic acid αποβάλλεται με νεφρική απέκκριση. Πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή όταν το zoledronic acid χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να έχουν σημαντική επίπτωση στη νεφρική λειτουργία (π.χ. αμινογλυκοσίδες και διουρητικά που μπορεί να προκαλέσουν αφυδάτωση) (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, η συστηματική έκθεση σε ταυτόχρονα χορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα που απεκκρίνονται κυρίως από τους νεφρούς μπορεί να αυξηθεί.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη

Το zoledronic acid αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 4.3). Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση του zoledronic acid σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα με το zoledronic acid κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα περιλαμβανομένων δυσπλασιών (βλ. παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος.

Θηλασμός

Το zoledronic acid αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του θηλασμού (βλ. παράγραφο 4.3). Είναι άγνωστο εάν το zoledronic acid απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα.

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Το zoledronic acid δεν συνιστάται για γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία.

Γονιμότητα

Το zoledronic acid αξιολογήθηκε για πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες στη γονιμότητα της γονικής και F1 γενεάς σε αρουραίους. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα μεγιστοποιημένα φαρμακολογικά αποτελέσματα που θεωρείται ότι σχετίζονται με την αναστολή την κινητοποίησης του σκελετικού ασβεστίου που κατέληξε σε περιγεννητική υπασβεστιαιμία, μια ενέργεια της κατηγορίας των διφοσφωνικών, δυστοκία και πρόωρο τερματισμό της μελέτης. Έτσι αυτά τα αποτελέσματα απέκλεισαν τον καθορισμό ενός σαφούς αποτελέσματος του zoledronic acid στην ανθρώπινη γονιμότητα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το Zoledronic acid Teva Generics δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Ανεπιθύμητες ενέργειες όπως η ζάλη μπορούν να επιδράσουν στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών, παρόλο που δεν έχουν γίνει μελέτες σχετικά με αυτή την επίδραση για το zoledronic acid.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Το συνολικό ποσοστό των ασθενών που παρουσίασαν ανεπιθύμητες ενέργειες μετά τη χορήγηση της δόσης ήταν 44,7%, 16,7% και 10,2% μετά την πρώτη, δεύτερη και τρίτη έγχυση αντίστοιχα. Η επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών ξεχωριστά μετά την πρώτη έγχυση ήταν: πυρετός (17,1%), μυαλγία (7,8%), συμπτώματα παρόμοια με αυτά της γρίπης (6,7%), αρθραλγία (4,8%) και κεφαλαλγία (5,1%). Η συχνότητα εμφάνισης αυτών των ενεργειών ελαττώθηκε σημαντικά με τις επόμενες ετήσιες δόσεις του zoledronic acid. Η πλειονότητα αυτών των ενεργειών εμφανίζονται εντός των πρώτων τριών ημερών μετά τη χορήγηση του zoledronic acid. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αυτές ήταν στην πλειονότητά τους ήπιες προς μέτριας βαρύτητας και υποχώρησαν σε διάστημα τριών ημερών από την έναρξη του συμβάματος. Το ποσοστό των ασθενών που παρουσίασαν ανεπιθύμητες

ενέργειες ήταν χαμηλότερο σε μια μικρότερη μελέτη (19,5%, 10,4%, 10,7% μετά την πρώτη, δεύτερη και τρίτη έγχυση αντίστοιχα), όπου χρησιμοποιήθηκε προφύλαξη κατά των ανεπιθύμητων ενεργειών μετά τη χορήγηση της δόσης.

Στην HORIZON – Βασική Μελέτη για τα Κατάγματα ([Pivotal Fracture Trial [PFT]) (βλ. παράγραφο 5.1) η συνολική επίπτωση κοιλιακής μαρμαρυγής ήταν 2,5% (96 από 3.862) και 1,9% (75 από 3.852) σε ασθενείς που ελάμβαναν zoledronic acid και εικονικό φάρμακο αντίστοιχα. Το ποσοστό των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών με κοιλιακή μαρμαρυγή, ήταν αυξημένο σε ασθενείς που ελάμβαναν zoledronic acid (1,3%) (51 από 3.862) σε σύγκριση με τους ασθενείς που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο (0,6%) (22 από 3.852). Ο μηχανισμός πίσω από την αύξηση της επίπτωσης της κοιλιακής μαρμαρυγής είναι άγνωστος. Στις μελέτες για την οστεοπόρωση (PFT, HORIZON – μελέτη για τα επαναλαμβανόμενα κατάγματα (Recurrent Fracture Trial [RFT]) οι συνολικές συγκεντρωτικές επιπτώσεις της κοιλιακής μαρμαρυγής για το zoledronic acid (2,6%) και για το εικονικό φάρμακο (2,1%) ήταν συγκρίσιμες. Για τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες κοιλιακής μαρμαρυγής οι συγκεντρωτικές επιπτώσεις ήταν 1,3% για το zoledronic acid και 0,8% για το εικονικό φάρμακο.

Ανεπιθύμητες ενέργειες σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες στον Πίνακα 1 παρατίθενται σύμφωνα με την κατηγορία/οργανικό σύστημα και την κατηγορία συχνότητας κατά MedDRA. Οι κατηγορίες συχνότητας καθορίζονται με τη χρήση της ακόλουθης συνθήκης: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$, $\leq 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	<i>Όχι συχνές</i>	Γρίπη, ρινοφαρυγγίτιδα
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	<i>Όχι συχνές</i>	Αναιμία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	<i>Μη γνωστές**</i>	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας περιλαμβανομένων σπάνιων περιστατικών βρογχόσπασμου, κνίδωσης, και αγγειοοιδήματος και πολύ σπάνια περιστατικά αναφυλακτικής αντίδρασης/καταπληξίας
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	<i>Συχνές</i> <i>Όχι συχνές</i>	Υπασβεσταιμία* Ανορεξία, μειωμένη όρεξη
Ψυχιατρικές διαταραχές	<i>Όχι συχνές</i>	Αϋπνία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	<i>Συχνές</i> <i>Όχι συχνές</i>	Κεφαλαλγία, ζάλη Λήθαργος, παραισθησία, υπνηλία, τρόμος, συγκοπή, δυσγευσία
Οφθαλμικές διαταραχές	<i>Συχνές</i> <i>Όχι συχνές</i> <i>Σπάνιες</i> <i>Μη γνωστές**</i>	Υπεραιμία του οφθαλμού Επιπεφυκίτιδα, πόνος του οφθαλμού Ραγοειδίτιδα, επισκληρίτιδα, ιρίτιδα Σκληρίτιδα και φλεγμονή οφθαλμικού κόγχου
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	<i>Όχι συχνές</i>	Ίλιγγος
Καρδιακές διαταραχές	<i>Συχνές</i> <i>Όχι συχνές</i>	Κοιλιακή μαρμαρυγή Αίσθημα παλμών
Αγγειακές διαταραχές	<i>Όχι συχνές</i> <i>Μη γνωστές**</i>	Υπέρταση, έξαψη Υπόταση (μερικοί από τους ασθενείς είχαν υποκείμενους παράγοντες κινδύνου)

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	<i>Όχι συχνές</i>	Βήχας, δύσπνοια
Διαταραχές του γαστρεντερικού	<i>Συχνές</i> <i>Όχι συχνές</i>	Ναυτία, έμετος, διάρροια Δυσπεψία, άλγος άνω κοιλιακής χώρας, κοιλιακό άλγος, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, δυσκοιλιότητα, ξηροστομία, οισοφαγίτιδα, οδονταλγία, γαστρίτιδα [#]
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	<i>Όχι συχνές</i>	Εξάνθημα, υπεριδρωσία, κνησμός, ερύθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	<i>Συχνές</i> <i>Όχι συχνές</i> <i>Σπάνιες</i> <i>Μη γνωστές**</i>	Μυαλγία, αρθραλγία, οστικός πόνος, οσφυαλγία, πόνος στα άκρα Αυχεναλγία, μυοσκελετική δυσκαμψία, διόγκωση άρθρωσης, μυϊκοί σπασμοί, πόνος στον ώμο, μυοσκελετικός πόνος του θώρακα, μυοσκελετικός πόνος, δυσκαμψία άρθρωσης, αρθρίτιδα, μυϊκή αδυναμία Άτυπα υποτροχαντήρια κατάγματα και κατάγματα της διάφυσης του μηριαίου† (ανεπιθύμητη ενέργεια της κατηγορίας των διφωσφονικών) Οστεονέκρωση της γνάθου (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8 Ενέργειες της κατηγορίας)
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	<i>Όχι συχνές</i> <i>Μη γνωστές**</i>	Κρεατινίνη αίματος αυξημένη, πολουρία, πρωτεϊνουρία Νεφρική δυσλειτουργία. Σπάνια περιστατικά νεφρικής ανεπάρκειας που απαιτεί αιμοκάθαρση και σπάνια περιστατικά με μοιραία έκβαση έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με προϋπάρχουσα νεφρική δυσλειτουργία ή άλλους παράγοντες κινδύνου όπως προχωρημένη ηλικία, ταυτόχρονη χορήγηση νεφροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων, ταυτόχρονη θεραπεία με διουρητικά, ή αφυδάτωση κατά την περίοδο μετά την έγχυση (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8 Ενέργειες της κατηγορίας)
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	<i>Πολύ συχνές</i> <i>Συχνές</i> <i>Όχι συχνές</i> <i>Μη γνωστές**</i>	Πυρετός Συμπτώματα που μοιάζουν με αυτά της γρίπης, ρίγη, κόπωση, εξασθένιση, πόνος, αίσθημα κακουχίας, αντίδραση της θέσης έγχυσης Περιφερικό οίδημα, δίψα, αντίδραση οξείας φάσης, θωρακικό άλγος μη καρδιακό Αφυδάτωση επακόλουθη των συμπτωμάτων μετά τη χορήγηση της δόσης όπως πυρετός, έμετος και διάρροια
Παρακλινικές εξετάσεις	<i>Συχνές</i> <i>Όχι συχνές</i>	C-αντιδρώσα πρωτεΐνη αυξημένη Ασβέστιο αίματος μειωμένο

#	Παρατηρήθηκε σε ασθενείς που ελάμβαναν ταυτόχρονα γλυκοκορτικοστεροειδή.
*	Συχνή μόνο στη νόσο του Paget.
**	Βασίζονται σε αναφορές που ελήφθησαν μετά την κυκλοφορία του φαρμακευτικού προϊόντος. Η συχνότητα δεν μπορεί να υπολογισθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα.
†	Αναφέρθηκαν κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Ανεπιθύμητες ενέργειες της κατηγορίας:

Νεφρική δυσλειτουργία

Το zoledronic acid έχει συνδεθεί με νεφρική δυσλειτουργία που εκδηλώνεται ως επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας (δηλαδή, αυξημένη κρεατινίνη ορού) και σε σπάνιες περιπτώσεις με οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Νεφρική δυσλειτουργία έχει παρατηρηθεί μετά τη χορήγηση του zoledronic acid, ιδιαίτερα σε ασθενείς με προϋπάρχουσα νεφρική δυσλειτουργία ή πρόσθετους παράγοντες κινδύνου (π.χ. προχωρημένη ηλικία, ογκολογικοί ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπεία, συγχορηγούμενα νεφροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα, ταυτόχρονη θεραπεία με διουρητικά, σοβαρή αφυδάτωση), η πλειονότητα των οποίων ελάμβανε δόση 4 mg κάθε 3-4 εβδομάδες, αλλά έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς μετά από μία χορήγηση.

Σε κλινικές μελέτες για την οστεοπόρωση, η μεταβολή των επιπέδων κάθαρσης της κρεατινίνης (που μετρήθηκαν ετησίως πριν από τη χορήγηση) και η επίπτωση νεφρικής ανεπάρκειας και δυσλειτουργίας ήταν παρόμοια για την ομάδα θεραπείας με zoledronic acid και την ομάδα θεραπείας με εικονικό φάρμακο στο διάστημα των τριών ετών. Παροδική αύξηση της κρεατινίνης ορού παρατηρήθηκε εντός 10 ημερών στο 1,8% των ασθενών που έλαβαν zoledronic acid έναντι 0,8% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Υπασβεσταιμία

Σε κλινικές μελέτες για την οστεοπόρωση, περίπου το 0,2% των ασθενών παρουσίασαν αξιοσημείωτες μειώσεις των επιπέδων ασβεστίου στον ορό (χαμηλότερα από 1,87 mmol/l) μετά από χορήγηση του zoledronic acid. Δεν παρατηρήθηκαν συμπτωματικά περιστατικά υπασβεσταιμίας.

Σε μελέτες για τη νόσο του Paget, συμπτωματική υπασβεσταιμία παρατηρήθηκε στο 1% περίπου των ασθενών, και υποχώρησε σε όλους.

Με βάση την εργαστηριακή αξιολόγηση, παρουσιάστηκαν παροδικά, ασυμπτωματικά επίπεδα ασβεστίου κατώτερα του κανονικού εύρους αναφοράς (λιγότερο από 2,10 mmol/l) στο 2,3% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με zoledronic acid σε μια μεγάλη κλινική μελέτη σε σύγκριση με το 21% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με zoledronic acid στις μελέτες για τη νόσο του Paget. Η συχνότητα της υπασβεσταιμίας ήταν πολύ χαμηλότερη μετά τις επόμενες εγχύσεις.

Όλοι οι ασθενείς έλαβαν επαρκείς ποσότητες συμπληρωμάτων βιταμίνης D και ασβεστίου στη μελέτη για την μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση, στη μελέτη για την πρόληψη των κλινικών καταγμάτων μετά από κάταγμα ισχίου, και στις μελέτες για τη νόσο Paget (βλ. επίσης παράγραφο 4.2). Στη μελέτη για την πρόληψη των κλινικών καταγμάτων μετά από πρόσφατο κάταγμα ισχίου, τα επίπεδα βιταμίνης D δεν μετρίονταν συστηματικά αλλά οι ασθενείς στην πλειοψηφία τους έλαβαν μια δόση φόρτισης βιταμίνης D πριν τη χορήγηση του zoledronic acid (βλ. παράγραφο 4.2).

Τοπικές αντιδράσεις

Σε μια μεγάλη κλινική μελέτη, μετά τη χορήγηση zoledronic acid αναφέρθηκαν (0,7%) τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της έγχυσης όπως ερυθρότητα, οίδημα ή/και πόνος.

Οστεονέκρωση της γνάθου

Σποραδικά έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οστεονέκρωσης (κυρίως της γνάθου) κυρίως σε ασθενείς με καρκίνο που έλαβαν αγωγή με διφωσφονικά, περιλαμβανομένου του zoledronic acid. Πολλοί από αυτούς τους ασθενείς παρουσίασαν σημεία τοπικών λοιμώξεων συμπεριλαμβανομένης της

οστεομυελίτιδας και η πλειονότητα των αναφορών αυτών αφορά σε καρκινοπαθείς μετά από εξαγωγές δοντιών ή άλλες οδοντιατρικές επεμβάσεις. Η οστεονέκρωση της γνάθου έχει πολυάριθμους καλά τεκμηριωμένους, παράγοντες κινδύνου που περιλαμβάνουν διάγνωση καρκίνου, συνοδούς θεραπείες (π.χ. χημειοθεραπεία, αντιαγγειογενετικά φαρμακευτικά προϊόντα, ακτινοθεραπεία, κορτικοστεροειδή) και συνοδούς νοσηρές καταστάσεις (π.χ. αναιμία, διαταραχές στην πήξη του αίματος, λοιμώξεις, προϋπάρχοντα οδοντικά νοσήματα). Είναι σκόπευον να αποφευχθεί η χειρουργική παρέμβαση στα δόντια διότι μπορεί έτσι η ανάρρωση να επιμηκυνθεί (βλ. παράγραφο 4.4). Σε μια μεγάλη κλινική μελέτη στην οποία συμμετείχαν 7.736 ασθενείς, οστεονέκρωση της γνάθου αναφέρθηκε σε μία ασθενή που έλαβε zoledronic acid και σε μία ασθενή που έλαβε εικονικό φάρμακο. Και στις δύο περιπτώσεις υπήρξε υποχώρηση.

Άτυπα κατάγματα του μηριαίου οστού

Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου οι ακόλουθες αντιδράσεις έχουν αναφερθεί (συχνότητα σπάνια):

Άτυπα υποτροχαντήρια κατάγματα και κατάγματα της διάφυσης του μηριαίου (ανεπιθύμητη ενέργεια της κατηγορίας των διφωσφονικών).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Η κλινική εμπειρία για την οξεία υπερδοσολογία είναι περιορισμένη. Ασθενείς που έλαβαν μεγαλύτερες δόσεις από τις συνιστώμενες πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας που οδηγεί σε κλινικά σημαντική υπασβεστιαμία, αναστροφή μπορεί να επιτευχθεί με χορήγηση συμπληρωματικού ασβεστίου από το στόμα και/ή ενδοφλέβια έγχυση γλυκονικού ασβεστίου.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

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

Μηχανισμός δράσης

Το zoledronic acid ανήκει στην κατηγορία διφωσφονικών ουσιών που περιέχουν άζωτο και δρα κατά κύριο λόγο στα οστά. Είναι ένας αναστολέας της μεσολαβούμενης από οστεοκλάστες οστικής αποδόμησης.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η εκλεκτική δράση των διφωσφονικών στο οστό βασίζεται στην υψηλή τους συγγένεια προς το επιμεταλλωμένο οστό.

Ο κύριος μοριακός στόχος του ζολενδρονικού οξέος στον οστεοκλάστη είναι το ένζυμο συνθετάση του πυροφοσφορικού φαρνεσιλίου. Η μακρά διάρκεια δράσης του ζολενδρονικού οξέος είναι χαρακτηριστική της υψηλής συγγένειας του, προς την ενεργή θέση της συνθετάσης του πυροφοσφορικού φαρνεσιλίου και της υψηλής συγγένειας σύνδεσης προς τα μεταλλικά άλατα των οστών.

Η θεραπεία με zoledronic acid μείωσε ταχέως τον ρυθμό του οστικού μεταβολισμού από υψηλά

μετεμμηνοπαυσιακά επίπεδα με την κατώτατη τιμή για τους δείκτες αποδόμησης να παρατηρείται στις 7 ημέρες και για τους δείκτες σχηματισμού στις 12 εβδομάδες. Κατόπιν, οι οστικοί δείκτες σταθεροποιήθηκαν εντός του προεμμηνοπαυσιακού εύρους. Δεν παρατηρήθηκε προοδευτική μείωση των δεικτών οστικού μεταβολισμού με επαναλαμβανόμενη ετήσια χορήγηση.

Κλινική αποτελεσματικότητα στη θεραπεία της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης [PFT]

Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του zoledronic acid 5 mg μια φορά ετησίως για 3 συνεχόμενα έτη καταδείχθηκαν σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (7.736 γυναίκες ηλικίας 65-89 ετών) που είχαν είτε: οστική πυκνότητα του αυχένα του μηριαίου οστού (BMD) με τιμή T-score $\leq -1,5$ και τουλάχιστον δύο ελαφριά ή ένα μέτριο υπάρχον σπονδυλικό κάταγμα, είτε τιμή T-score BMD του αυχένα του μηριαίου $\leq -2,5$ με ή χωρίς ενδείξεις υπάρχοντος/-ων σπονδυλικού/-ων κατάγματος/-των. 85% των ασθενών δεν είχαν λάβει ποτέ διφωσφονικά. Οι γυναίκες οι οποίες αξιολογήθηκαν ως προς την επίπτωση των σπονδυλικών καταγμάτων δεν έλαβαν παράλληλη αγωγή για την οστεοπόρωση, κάτι που επιτράπη στις γυναίκες που περιελήφθησαν στις αξιολογήσεις των καταγμάτων ισχίου και όλων των κλινικών καταγμάτων. Στις παράλληλες αγωγές για την οστεοπόρωση περιλαμβάνονταν: καλσιτονίνη, ραλοξιφένη, ταμοξιφένη, θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, τιβολόνη. Ωστόσο, δεν περιλαμβάνονταν άλλα διφωσφονικά. Όλες οι γυναίκες λάμβαναν 1.000 ως 1.500 mg στοιχειακού ασβεστίου και 400 ως 1.200 IU συμπληρωμάτων βιταμίνης D καθημερινά.

Επίδραση στα μορφομετρικά σπονδυλικά κατάγματα

Το zoledronic acid μείωσε σημαντικά την επίπτωση ενός ή περισσότερων νέων σπονδυλικών καταγμάτων σε διάστημα τριών ετών, καθώς και στο χρονικό σημείο μόλις του ενός έτους (βλ. πίνακα 2).

Πίνακας 2 Περίληψη της αποτελεσματικότητας στα σπονδυλικά κατάγματα τους μήνες 12, 24 και 36

Έκβαση	Zoledronic acid (%)	Εικονικό φάρμακο (%)	Απόλυτη μείωση της επίπτωσης καταγμάτων % (CI)	Σχετική μείωση της επίπτωσης καταγμάτων % (CI)
Τουλάχιστον ένα νέο σπονδυλικό κάταγμα (0-1 έτος)	1,5	3,7	2,2 (1,4, 3,1)	60 (43, 72)**
Τουλάχιστον ένα νέο σπονδυλικό κάταγμα (0-2 έτος)	2,2	7,7	5,5 (4,4, 6,6)	71 (62, 78)**
Τουλάχιστον ένα νέο σπονδυλικό κάταγμα (0-3 έτος)	3,3	10,9	7,6 (6,3, 9,0)	70 (62, 76)**
** p <0,0001				

Οι ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω που έλαβαν zoledronic acid παρουσίασαν μια μείωση κατά 60% του κινδύνου για σπονδυλικά κατάγματα σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (p<0,0001).

Επίδραση στα κατάγματα ισχίου

Το zoledronic acid πέτυχε ένα σταθερό αποτέλεσμα σε διάρκεια 3 ετών καταλήγοντας σε μια μείωση 41% του κινδύνου καταγμάτων ισχίου (95% CI, 17% με 58%). Το ποσοστό περιστατικών κατάγματος ισχίου ήταν 1,44% για τους ασθενείς που έλαβαν zoledronic acid έναντι ποσοστού 2,49% για τις ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Η μείωση του κινδύνου ήταν 51% σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει στο παρελθόν διφωσφονικά και 42% σε ασθενείς στους οποίους επιτράπη η λήψη παράλληλης θεραπείας για οστεοπόρωση.

Επίδραση σε όλα τα κλινικά κατάγματα

Όλα τα κλινικά κατάγματα επιβεβαιώθηκαν βάσει ακτινογραφικών ή/και κλινικών ενδείξεων.

Περίληψη των αποτελεσμάτων παρουσιάζεται στον πίνακα 3.

Πίνακας 3 Συγκρίσεις μεταξύ των θεραπειών σχετικά με την επίπτωση καίριων μεταβλητών κλινικών καταγμάτων σε διάστημα 3 ετών

Έκβαση	Zoledronic acid (N=3.875) ποσοστό περιστατικών (%)	Εικονικό φάρμακο (N=3.861) ποσοστό περιστατικών (%)	Απόλυτη μείωση του ποσοστού καταγμάτων % (CI)	Σχετική μείωση του κινδύνου καταγματος % (CI)
Οποιοδήποτε κλινικό κάταγμα (1)	8,4	12,8	4,4 (3,0, 5,8)	33 (23, 42)**
Κλινικό σπονδυλικό κάταγμα (2)	0,5	2,6	2,1 (1,5, 2,7)	77 (63, 86)**
Μη σπονδυλικό κάταγμα (1)	8,0	10,7	2,7 (1,4, 4,0)	25 (13, 36)*
*τιμή p <0,001, **τιμή p <0,0001 (1) Εξαιρούνται τα κατάγματα των δακτύλων του χεριού και του ποδιού και τα κατάγματα του προσώπου (2) Περιλαμβάνονται τα κλινικά θωρακικά και κλινικά κατάγματα στην οσφυϊκή μοίρα				

Επίδραση στην οστική πυκνότητα (BMD)

Το zoledronic acid αύξησε σημαντικά την BMD στην οσφυϊκή μοίρα, το ισχίο και το περιφερικό άκρο της κερκίδας έναντι της θεραπείας με εικονικό φάρμακο σε όλα τα χρονικά σημεία (6, 12, 24 και 36 μήνες). Η θεραπεία με zoledronic acid αύξησε τη BMD κατά 6,7% στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης, κατά 6,0% στο ολικό ισχίο, κατά 5,1% στον αυχένα του μηριαίου οστού και κατά 3,2% στο περιφερικό άκρο της κερκίδας σε διάστημα 3 ετών έναντι του εικονικού φαρμάκου.

Ιστολογική εικόνα οστών

Βιοψίες οστού ελήφθησαν από τη λαγόνια ακρολοφία 1 έτος μετά την τρίτη ετήσια δόση σε 152 μετεμμηνοπαυσιακές ασθενείς με οστεοπόρωση που είχαν λάβει είτε zoledronic acid (N=82) είτε εικονικό φάρμακο (N=70). Η ιστομορφομετρική ανάλυση έδειξε μείωση 63% του οστικού μεταβολισμού. Σε ασθενείς που έλαβαν zoledronic acid, δεν εντοπίστηκε οστεομαλάκυνση, ίνωση του μυελού ή σχηματισμός ινώδους πόρου. Η σήμανση με τετρακυκλίνη εντοπίστηκε σε όλες εκτός από μία από τις 82 βιοψίες που ελήφθησαν από ασθενείς που έλαβαν zoledronic acid. Η ανάλυση της τομογραφίας με μικρούπολογιστή (μCT) κατέδειξε αυξημένο όγκο δοκιδωτού οστού και διατήρηση της αρχιτεκτονικής δοκιδωτού οστού σε ασθενείς που έλαβαν zoledronic acid σε σύγκριση με τις ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Δείκτες οστικού μεταβολισμού

Η ειδική για τα οστά αλκαλική φωσφατάση (BSAP), το N-τελικό προπεπτίδιο του κολλαγόνου τύπου I (PINP) ορού και τα C-τελοπεπτίδια (b-CTX) του ορού αξιολογήθηκαν σε υποομάδες που αποτελούνταν από 517 έως 1.246 ασθενείς σε τακτά διαστήματα καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης. Η θεραπεία με zoledronic acid σε ετήσια δόση 5 mg μείωσε σημαντικά την BSAP κατά 30% στους 12 μήνες σε σχέση με την αρχική της τιμή, μια μείωση που διατηρήθηκε σε επίπεδα 28% κάτω από τα αρχικά στους 36 μήνες. Το PINP μειώθηκε σημαντικά κατά 61% κάτω από τα αρχικά επίπεδα στους 12 μήνες και διατηρήθηκε σε επίπεδα 52% κάτω από τα αρχικά στους 36 μήνες. Τα b-CTX μειώθηκαν σημαντικά κατά 61% κάτω από τα αρχικά επίπεδα στους 12 μήνες και διατηρήθηκαν σε επίπεδα 55% κάτω από τα αρχικά στους 36 μήνες. Κατά τη διάρκεια όλης της περιόδου της μελέτης, οι δείκτες οστικού μεταβολισμού ήταν εντός του προεμμηνοπαυσιακού εύρους στο τέλος του κάθε έτους. Η επανάληψη της χορήγησης δεν οδήγησε σε περαιτέρω μείωση των δεικτών οστικού μεταβολισμού.

Επίδραση στο ύψος

Κατά τη διάρκεια της τριετούς μελέτης για την οστεοπόρωση, το ύψος σε όρθια θέση μετρήθηκε σε ετήσια βάση χρησιμοποιώντας σταδιόμετρο. Στην ομάδα του zoledronic acid καταγράφηκε μικρότερη απώλεια ύψους κατά 2,5 mm περίπου σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (95% CI: 1,6 mm, 3,5 mm) [$p < 0,0001$].

Ημέρες ανικανότητας

Το zoledronic acid μείωσε σημαντικά τον μέσο όρο ημερών που παρατηρήθηκε περιορισμένη δραστηριότητα και των ημερών κλινικοστατισμού εξαιτίας πόνου στην πλάτη κατά 17,9 και 11,3 ημέρες αντίστοιχα έναντι του εικονικού φαρμάκου και μείωσε σημαντικά τον μέσο όρο ημερών που παρατηρήθηκε περιορισμένη δραστηριότητα και των ημερών κλινικοστατισμού εξαιτίας καταγμάτων, κατά 2,9 ημέρες και 0,5 ημέρες αντίστοιχα έναντι του εικονικού φαρμάκου (όλες οι τιμές $p < 0,01$).

Κλινική αποτελεσματικότητα στη θεραπεία της οστεοπόρωσης σε ασθενείς που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να υποστούν κάταγμα μετά από ένα πρόσφατο κάταγμα ισχίου (Recurrent Fracture Trial (RFT))

Η επίπτωση των κλινικών καταγμάτων περιλαμβανομένων σπονδυλικών, μη σπονδυλικών και καταγμάτων ισχίου αξιολογήθηκε σε 2.127 άνδρες και γυναίκες ηλικίας 50-95 ετών (μέση ηλικία 74,5 έτη) με ένα πρόσφατο (εντός 90 ημερών) κάταγμα ισχίου μικρής βίας οι οποίοι παρακολούθηθηκαν για 2 έτη κατά μέσο όρο με το υπό μελέτη φάρμακο. Περίπου το 42% των ασθενών είχαν τιμή T-score του αυχένα του μηριαίου κατώτερη από -2,5 και περίπου το 45% των ασθενών είχαν τιμή T-score του αυχένα του μηριαίου ανώτερη από -2,5. Το zoledronic acid χορηγήθηκε μια φορά ετησίως, έως ότου τουλάχιστον 211 ασθενείς στον πληθυσμό της μελέτης είχαν επιβεβαιωμένα κλινικά κατάγματα. Τα επίπεδα βιταμίνης D δεν μετρίονταν συστηματικά αλλά μια δόση φόρτισης βιταμίνης D (50.000 ως 125.000 IU από τον στόματος ή ενδομυϊκά) χορηγήθηκε στην πλειοψηφία των ασθενών 2 εβδομάδες πριν την έγχυση. Όλοι οι συμμετέχοντες έλαβαν συμπληρωματικά 1.000 ως 1.500 mg στοιχειακού ασβεστίου συν 800 ως 1.200 βιταμίνης D την ημέρα. Το ενενήντα πέντε των ασθενών έλαβαν την έγχυση τους δύο ή περισσότερες εβδομάδες μετά την χειρουργική αποκατάσταση του κατάγματος ισχίου και ο διάμεσος χρόνος για την έγχυση ήταν περίπου έξι εβδομάδες μετά την χειρουργική αποκατάσταση του κατάγματος ισχίου. Η κύρια μεταβλητή για την αποτελεσματικότητα ήταν η συχνότητα εμφάνισης κλινικών καταγμάτων κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Επίδραση σε όλα τα κλινικά κατάγματα

Το ποσοστό επίπτωσης των μεταβλητών των σημαντικότερων κλινικών καταγμάτων παρουσιάζονται στον πίνακα 4.

Πίνακας 4 Σύγκρισεις μεταξύ θεραπειών της επίπτωσης των μεταβλητών των σημαντικότερων κλινικών καταγμάτων

Αποτέλεσμα	Zoledronic acid (N=1.065) ποσοστό περιστατικού (%)	Εικονικό φάρμακο (N=1.062) ποσοστό περιστατικού (%)	Απόλυτη μείωση στο ποσοστό περιστατικών καταγμάτων % (CI)	Σχετική μείωση κινδύνου στην επίπτωση καταγμάτων % (CI)
Οποιοδήποτε κλινικό κάταγμα (1)	8,6	13,9	5,3 (2,3, 8,3)	35 (16, 50)**
Κλινικό σπονδυλικό κάταγμα (2)	1,7	3,8	2,1 (0,5, 3,7)	46 (8, 68)*
Μη σπονδυλικό κάταγμα (1)	7,6	10,7	3,1 (0,3, 5,9)	27 (2, 45)*
*τιμή $p < 0,05$, **τιμή $p < 0,01$				
(1) Εξαιρούνται κατάγματα δακτύλου, δακτύλου ποδιού και προσώπου				
(2) περιλαμβάνονται κλινικά θωρακικά κατάγματα και κλινικά κατάγματα οσφυϊκού σπονδύλου				

Η μελέτη δεν είχε σχεδιαστεί ώστε να μετρηθούν σημαντικές διαφορές στο κάταγμα ισχίου αλλά παρατηρήθηκε μια τάση για μείωση των νέων καταγμάτων ισχίου.

Η θνησιμότητα από όλα τα αίτια ήταν 10% (101 ασθενείς) στην ομάδα ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με zoledronic acid σε σύγκριση με 13% (141 ασθενείς) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Αυτό αντιστοιχεί σε μια μείωση 28% στον συνολικό κίνδυνο θνησιμότητας από όλα τα αίτια ($p=0,01$).

Η επίπτωση της καθυστέρησης της επούλωσης του κατάγματος του ισχίου ήταν συγκρίσιμη μεταξύ του zoledronic acid (34 [3,2%]) και του εικονικού φαρμάκου (29 [2,7%]).

Επίδραση στην οστική πυκνότητα (BMD)

Στη μελέτη HORIZON-RFT η θεραπεία με zoledronic acid αύξησε σημαντικά την BMD στο ισχίο συνολικά και τον αυχένα του μηριαίου έναντι της θεραπείας με εικονικό φάρμακο σε όλα τα χρονικά σημεία. Η θεραπεία με zoledronic acid είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της BMD κατά 5,4% στο σύνολο του ισχίου και 4,3% στον αυχένα του μηριαίου σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε διάστημα 24 μηνών.

Κλινική αποτελεσματικότητα σε άνδρες

Στη μελέτη HORIZON-RFT 508 άνδρες τυχαιοποιήθηκαν στη μελέτη και 185 ασθενείς εκτιμήθηκαν ως προς την οστική πυκνότητα (BMD) σε 24 μήνες. Σε 24 μήνες μια παρόμοια σημαντική αύξηση της BMD κατά 3,6% παρατηρήθηκε στους ασθενείς που ελάμβαναν θεραπεία με zoledronic acid συγκρινόμενη με τα αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες στη μελέτη HORIZON-RFT. Η μελέτη δεν είχε δυνατότητα να δείξει μείωση των κλινικών καταγμάτων σε άνδρες. Η επίπτωση των κλινικών καταγμάτων ήταν 7,5% σε άνδρες που έλαβαν θεραπεία με zoledronic acid έναντι 8,7% σε αυτούς που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Σε μια άλλη μελέτη σε άνδρες (μελέτη CZOL446M2308) μια ετήσια έγχυση του zoledronic acid δεν ήταν κατώτερη από την εβδομαδιαία λήψη αλενδρονάτης ως προς την ποσοστιαία μεταβολή της οστικής μάζας της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης κατά τον 24^ο μήνα σε σχέση με τα αρχικά επίπεδα.

Κλινική αποτελεσματικότητα στην οστεοπόρωση που σχετίζεται με μακροχρόνια συστηματική θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του zoledronic acid στη θεραπεία και την πρόληψη της οστεοπόρωσης που σχετίζεται με τη μακροχρόνια συστηματική θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή αξιολογήθηκε σε μία τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική διπλά τυφλή, στρωματοποιημένη, ελεγχόμενη με ενεργό φάρμακο μελέτη 833 ανδρών και γυναικών ηλικίας 18-85 ετών (μέση ηλικία για τους άνδρες 56,4 έτη, για τις γυναίκες 53,5 έτη) που υποβάλλονταν σε θεραπεία με $> 7,5$ mg/ημέρα πρεδνιζόνη από του στόματος (ή ισοδύναμο). Οι ασθενείς στρωματοποιήθηκαν σύμφωνα με τη διάρκεια της χρήσης των γλυκοκορτικοειδών πριν την τυχαιοποίηση (≤ 3 μήνες έναντι > 3 μήνες). Η διάρκεια της μελέτης ήταν ένα έτος. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν είτε σε zoledronic acid 5 mg εφάπαξ έγχυση είτε σε από του στόματος ρισενδρονάτη μία φορά την ημέρα για ένα έτος. Όλοι οι συμμετέχοντες έλαβαν συμπληρωματικά 1.000 mg στοιχειακού ασβεστίου και 400 ως 1.000 IU βιταμίνης D την ημέρα. Η αποτελεσματικότητα επιδεικνύονταν αν παρουσιάζονταν συνεχής μη κατωτερότητα προς τη ρισενδρονάτη ως προς το ποσοστό επί τοις εκατό της μεταβολής της οστικής πυκνότητας στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης σε 12 μήνες σε σχέση με τα αρχικά επίπεδα, στους υποπληθυσμούς της πρόληψης και της θεραπείας, αντίστοιχα. Η πλειοψηφία των ασθενών συνέχισε να λαμβάνει γλυκοκορτικοειδή κατά τη διάρκεια του ενός έτους της μελέτης.

Αποτελεσματικότητα στην οστική πυκνότητα

Οι αυξήσεις στη οστική πυκνότητα ήταν σημαντικά μεγαλύτερες στην ομάδα που έλαβε zoledronic acid στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης και τον αυχένα του μηριαίου οστού 12 μήνες σε σύγκριση με τη ρισενδρονάτη (όλες οι τιμές $p<0,03$). Στον υποπληθυσμό των ασθενών που ελάμβαναν γλυκοκορτικοειδή για περισσότερο από 3 μήνες πριν την τυχαιοποίηση το zoledronic acid αύξησε την οστική πυκνότητα της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης κατά 4,06% έναντι

2,71% για τη ρισενδρονάτη (μέση διαφορά: 1,36% · $p < 0,001$). Στον υποπληθυσμό των ασθενών που είχαν λάβει γλυκοκορτικοειδή για 3 μήνες ή λιγότερο πριν την τυχαιοποίηση το zoledronic acid αύξησε την οστική πυκνότητα της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης κατά 2,60% έναντι 0,64% για τη ρισενδρονάτη (μέση διαφορά: 1,96% · $p < 0,001$). Η μελέτη δεν ήταν δυνατόν να δείξει μείωση στα κλινικά κατάγματα σε σύγκριση με τη ρισενδρονάτη. Η συχνότητα εμφάνισης των καταγμάτων ήταν 8 για τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με zoledronic acid έναντι 7 για τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ρισενδρονάτη ($p = 0,8055$).

Κλινική αποτελεσματικότητα στη θεραπεία της οστικής νόσου του Paget

Το zoledronic acid μελετήθηκε σε άρρενες και θήλεις ασθενείς ηλικίας άνω των 30 ετών με κυρίως ήπια ως μέτρια οστική νόσο του Paget (διάμεσο επίπεδο αλκαλικής φωσφατάσης ορού 2,6–3,0 φορές το ανώτερο όριο του ηλικιακά εξειδικευμένου εύρους αναφοράς κατά το χρόνο ένταξης στη μελέτη) επιβεβαιωμένης με ραδιογραφικά στοιχεία.

Η αποτελεσματικότητα της εφάπαξ έγχυσης 5 mg zoledronic acid έναντι καθημερινών δόσεων 30 mg risedronate για 2 μήνες επιδείχθηκε σε δύο εξαμηνιαίες συγκριτικές δοκιμές. Μετά από 6 μήνες, το zoledronic acid έδειξε ποσοστά ανταπόκρισης και ομαλοποίησης της αλκαλικής φωσφατάσης ορού (SAP) 96% (169/176) και 89% (156/176) σε σύγκριση με 74% (127/171) και 58% (99/171) για τη risedronate ($p < 0,001$).

Στα συγκεντρωτικά αποτελέσματα, παρατηρήθηκε μια παρόμοια μείωση στις βαθμολογίες ως προς τη βαρύτητα και την παρεμβολή του άλγους σε σχέση με τα αρχικά επίπεδα, σε διάστημα 6 μηνών για το zoledronic acid και τη risedronate.

Οι ασθενείς οι οποίοι ταξινομήθηκαν ως ανταποκρινόμενοι στο τέλος της εξάμηνης κύριας μελέτης θεωρήθηκαν κατάλληλοι για εισαγωγή σε μία παρατεταμένη περίοδο παρακολούθησης. Από τους 153 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με zoledronic acid και τους 115 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με risedronate και οι οποίοι εισήχθησαν σε μια παρατεταμένη μελέτη παρακολούθησης μετά από μέση διάρκεια παρακολούθησης 3,8 ετών από το χρόνο χορήγησης, το ποσοστό των ασθενών που τερμάτισαν την Περίοδο Παρατεταμένης Παρακολούθησης λόγω ανάγκης επανάληψης της θεραπείας (κλινική απόφαση) ήταν υψηλότερο στο risedronate (48 ασθενείς ή 41,7%) συγκριτικά με το zoledronic acid (11 ασθενείς ή 7,2%). Ο μέσος χρόνος τερματισμού της Περιόδου Παρατεταμένης Παρακολούθησης λόγω ανάγκης επανάληψης της θεραπείας της νόσου Paget από την αρχική δόση ήταν μεγαλύτερος για το zoledronic acid (7,7 έτη) απ' ό,τι για το risedronate (5,1 έτη).

Έξι ασθενείς στους οποίους επετεύχθη θεραπευτική ανταπόκριση 6 μήνες μετά τη θεραπεία με zoledronic acid και αργότερα παρουσίασαν υποτροπή της νόσου κατά την περίοδο παρατεταμένης παρακολούθησης έλαβαν επανάληψη της θεραπείας με zoledronic acid μετά από μέσο χρονικό διάστημα 6,5 ετών από την αρχική θεραπεία έως την επανάληψη της θεραπείας. Πέντε από τους 6 ασθενείς είχαν SAP εντός των φυσιολογικών ορίων τον μήνα 6 (Μεταφορά Τελευταίας Παρατήρησης, LOCF).

Ύστερα από 6 μήνες θεραπείας με 5 mg zoledronic acid διενεργήθηκαν ιστολογικές εξετάσεις οστών σε 7 ασθενείς με νόσο του Paget. Τα αποτελέσματα της βιοψίας οστών έδειξαν φυσιολογική ποιότητα οστών, χωρίς ενδείξεις ελαττωμένης οστικής αναδόμησης ή ατελούς επιμετάλλωσης. Τα αποτελέσματα αυτά ήταν σε συμφωνία με τις ενδείξεις των βιοχημικών δεικτών για ομαλοποίηση του οστικού μεταβολισμού.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που περιέχει zoledronic acid στην οστική νόσο του Paget σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού, την οστεοπόρωση σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να υποστούν κάταγμα, την οστεοπόρωση σε άνδρες που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να υποστούν κάταγμα και την πρόληψη κλινικών καταγμάτων μετά από κάταγμα ισχίου σε άνδρες και γυναίκες (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι μεμονωμένες και πολλαπλές εγχύσεις, διάρκειας 5 και 15 λεπτών, zoledronic acid 2, 4, 8 και 16 mg σε 64 ασθενείς έδωσαν τα ακόλουθα φαρμακοκινητικά δεδομένα, τα οποία βρέθηκε ότι δεν είναι δοσοεξαρτώμενα.

Κατανομή

Μετά την έναρξη της έγχυσης του zoledronic acid, οι συγκεντρώσεις της δραστικής ουσίας στο πλάσμα αυξήθηκαν ταχύτατα, φθάνοντας τις μέγιστες τιμές τους στο τέλος της περιόδου έγχυσης. Ακολούθησε μία ταχεία μείωση σε επίπεδα $< 10\%$ και $< 1\%$ των μεγίστων μετά από 4 και 24 ώρες αντίστοιχα. Στη συνέχεια ακολούθησε μία παρατεταμένη περίοδος πολύ χαμηλών συγκεντρώσεων οι οποίες δεν υπερέβαιναν το 0,1% της μέγιστης.

Αποβολή

Χορηγούμενο ενδοφλεβίως, το zoledronic acid απεκκρίνεται μέσω μίας διαδικασίας τριών φάσεων: ταχεία απομάκρυνση από τη συστηματική κυκλοφορία σε δύο φάσεις, με χρόνους ημίσειας ζωής $t_{1/2\alpha} = 0,24$ και $t_{1/2\beta} = 1,87$ ώρες και, ακολούθως, μία μακρά φάση απομάκρυνσης με χρόνο ημίσειας ζωής τελικής απομάκρυνσης $t_{1/2\gamma} = 146$ ώρες. Δεν υπήρξε συσσώρευση της δραστικής ουσίας στο πλάσμα μετά από τη χορήγηση πολλαπλών δόσεων κάθε 28 ημέρες. Οι αρχικές φάσεις (α και β, με τιμές $t_{1/2}$ που αναφέρθηκαν παραπάνω) πιθανώς να υποδεικνύουν ταχεία απορρόφηση στον ιστό και απέκκριση μέσω των νεφρών.

Το zoledronic acid δε μεταβολίζεται και απεκκρίνεται αμετάβλητο μέσω των νεφρών. Κατά τις πρώτες 24 ώρες, το $39 \pm 16\%$ της χορηγούμενης δόσης απεκκρίνεται στα ούρα, ενώ το υπόλοιπο συνδέεται κυρίως με τον οστίτη ιστό. Η πρόσληψη αυτή στο οστό είναι κοινή για όλα τα διφωσφονικά και είναι πιθανώς μια συνέπεια της δομικής αναλογίας προς τα πυροφωσφορικά. Όπως και με άλλα διφωσφονικά ο χρόνος κατακράτησης του zoledronic acid στα οστά είναι πολύ μακρύς. Από τον οστίτη ιστό απελευθερώνεται πολύ αργά πίσω στη συστηματική κυκλοφορία και απεκκρίνεται μέσω των νεφρών. Ο συνολικός ρυθμός κάθαρσης από το σώμα είναι $5,04 \pm 2,5$ l/h, είναι ανεξάρτητος από τη δόση και δεν επηρεάζεται από το φύλο, την ηλικία, τη φυλή ή το σωματικό βάρος. Η διακύμανση του ρυθμού κάθαρσης του zoledronic acid από το πλάσμα μεταξύ ασθενών και στον ίδιο ασθενή βρέθηκε ότι είναι 36% και 34% αντίστοιχα. Η αύξηση της διάρκειας έγχυσης από 5 σε 15 λεπτά προκάλεσε μείωση της τάξης του 30% στη συγκέντρωση του zoledronic acid στο τέλος της έγχυσης, αλλά δεν επηρέασε την περιοχή κάτω από την καμπύλη της συγκέντρωσης στο πλάσμα έναντι του χρόνου.

Φαρμακοκινητικές/φαρμακοδυναμικές σχέσεις

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αλληλεπίδρασης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα με το zoledronic acid. Καθώς το zoledronic acid δε μεταβολίζεται στον ανθρώπινο οργανισμό και η ουσία βρέθηκε ότι έχει μικρή ή μηδενική ικανότητα άμεσης δράσης και/ή μη αναστρέψιμης εξαρτώμενης από το μεταβολισμό αναστολής του ενζύμου P450, το zoledronic acid δεν είναι πιθανό να μειώσει τη μεταβολική κάθαρση ουσιών που μεταβολίζονται μέσω των ενζυμικών συστημάτων του κυτοχρώματος P450. Το zoledronic acid δεν παρουσιάζει υψηλό βαθμό σύνδεσης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (συνδέεται περίπου το 43-55%) και η σύνδεση είναι ανεξάρτητη από τη συγκέντρωση. Επομένως, δεν είναι πιθανή η εμφάνιση αλληλεπιδράσεων που οφείλονται στον εκτοπισμό φάρμακων που συνδέονται σε υψηλό βαθμό με τις πρωτεΐνες.

Ειδικό πληθυσμοί (βλ. παράγραφο 4.2)

Νεφρική δυσλειτουργία

Ο ρυθμός νεφρικής κάθαρσης του zoledronic acid συσχετίστηκε με την κάθαρση κρεατινίνης, με τη νεφρική κάθαρση να αντιπροσωπεύει το $75 \pm 33\%$ της κάθαρσης κρεατινίνης και η μέση τιμή κάθαρσης υπολογίστηκε σε 84 ± 29 ml/min (εύρος από 22 έως 143 ml/min) στους 64 ασθενείς που μελετήθηκαν. Οι μικρές αυξήσεις που παρατηρήθηκαν στο AUC_(0-24hr), περίπου κατά 30% έως 40% σε περιπτώσεις ήπιας έως μέτριας νεφρικής δυσλειτουργίας, συγκριτικά με κάποιο ασθενή με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, καθώς και η απουσία συσσώρευσης του φαρμάκου ύστερα από

χορήγηση πολλαπλών δόσεων ανεξάρτητα από τη νεφρική λειτουργία, υποδεικνύουν ότι οι αναπροσαρμογές των δόσεων του zoledronic acid σε περιπτώσεις ήπιας ($\text{Clcr} = 50\text{--}80 \text{ ml/min}$) και μέτριας νεφρικής δυσλειτουργίας με κάθαρση κρεατινίνης ως 35 ml/min δεν είναι απαραίτητες. Η χρήση του Zoledronic acid Teva Generics σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης $< 35 \text{ ml/min}$) αντενδείκνυται λόγω του αυξημένου κινδύνου νεφρικής ανεπάρκειας στον πληθυσμό αυτό.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οξεία τοξικότητα

Η υψηλότερη, εφάπαξ, μη θανατηφόρος ενδοφλέβια δόση στους ποντικούς ήταν 10 mg/kg σωματικού βάρους και στους επίμυες $0,6 \text{ mg/kg}$. Στις μελέτες έγχυσης μίας εφάπαξ δόσης σε σκύλους, η δόση του $1,0 \text{ mg/kg}$ (6 φορές μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη θεραπευτική έκθεση για τους ανθρώπους με βάση το AUC) χορηγούμενη σε διάστημα 15 λεπτών ήταν καλά ανεκτή χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες στους νεφρούς.

Υποχρόνια και χρόνια τοξικότητα

Στις μελέτες με ενδοφλέβια έγχυση, η νεφρική ανοχή του zoledronic acid καθιερώθηκε στους επίμυες ύστερα από χορήγηση $0,6 \text{ mg/kg}$ με τη μορφή εγχύσεων διάρκειας 15 λεπτών ανά 3 ημέρες, έξι φορές συνολικά (συνολική δόση που αντιστοιχούσε σε επίπεδα AUC περίπου 6 φορές μεγαλύτερα από την θεραπευτική έκθεση στους ανθρώπους), ενώ, πέντε εγχύσεις $0,25 \text{ mg/kg}$ διάρκειας 15 λεπτών χορηγούμενες σε διαστήματα 2–3 εβδομάδων (συνολική δόση 7 φορές μεγαλύτερη της αντίστοιχης θεραπευτικής έκθεσης στους ανθρώπους) έγιναν καλά ανεκτές σε σκύλους. Στις μελέτες με ενδοφλέβιες ενέσεις, οι δόσεις που ήταν καλά ανεκτές μειώνονταν όσο αυξανόταν η διάρκεια της μελέτης: αν και οι δόσεις των $0,2$ και $0,02 \text{ mg/kg}$ ημερησίως ήταν καλά ανεκτές για 4 εβδομάδες στους επίμυες και τους σκύλους αντίστοιχα, μόνο η χορήγηση δόσεων $0,01 \text{ mg/kg}$ και $0,005 \text{ mg/kg}$ στους επίμυες και τους σκύλους αντίστοιχα, επί 52 εβδομάδες γινόταν καλά ανεκτή.

Η επαναλαμβανόμενη χορήγηση για μεγαλύτερα χρονικά διαστήματα σε συνολική έκθεση που υπερέβαινε επαρκώς τη μέγιστη επιδιωκόμενη έκθεση στους ανθρώπους, είχε οδηγήσει στην εμφάνιση τοξικότητας σε άλλα όργανα, συμπεριλαμβανομένης της γαστρεντερικής οδού και του ήπατος, καθώς και στο σημείο της ενδοφλέβιας χορήγησης. Η κλινική συσχέτιση των ευρημάτων αυτών είναι άγνωστη. Το πιο συχνό εύρημα στις μελέτες με επαναλαμβανόμενες δόσεις ήταν η αύξηση της πρωτογενούς σπογγώδους ουσίας στη μετάφυση των μακρών οστών στα υπό ανάπτυξη ζώα σε όλες σχεδόν τις δόσεις, ένα εύρημα το οποίο αντανάκλα τη φαρμακολογική αντιεπαναρροφητική δράση της ουσίας.

Τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα

Μελέτες τερατογένεσης διεξήχθησαν σε δύο είδη, και στα δύο με υποδόρια χορήγηση. Τερατογένεση με τη μορφή εξωτερικών, σπλαγχνικών και σκελετικών δυσπλασιών παρατηρήθηκε στους επίμυες σε δόσεις $\geq 0,2 \text{ mg/kg}$. Δυστοκία παρατηρήθηκε στην πιο χαμηλή δόση ($0,01 \text{ mg/kg}$ σωματικού βάρους) που δοκιμάστηκε σε επίμυες. Δεν παρατηρήθηκε τερατογένεση ή επίδραση στο έμβρυο σε κουνέλια, παρόλο που σημειώθηκε τοξικότητα στη μητέρα σε δόσεις του $0,1 \text{ mg/kg}$ εξαιτίας των μειωμένων επιπέδων ασβεστίου στον ορό.

Μεταλλαξιογόνος και καρκινογόνος δράση

Το zoledronic acid δεν ήταν μεταλλαξιογόνο κατά τις μελέτες μεταλλαξιογένεσης που διεξήχθησαν, ενώ οι δοκιμασίες για καρκινογένεση δεν παρείχαν αποδείξεις για καρκινογόνο δράση.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μαννιτόλη
Νάτριο κιτρικό

Υδωρ για ενέσιμα

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) στα 100 ml του φιαλιδίου του Zoledronic acid, δηλαδή είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να έρχεται σε επαφή με διαλύματα που περιέχουν ασβέστιο. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται ή να χορηγείται ενδοφλέβια με οποιαδήποτε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

18 μήνες

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει αποδειχθεί για 24 ώρες σε 2 έως 8°C και 25°C. Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Αν δε χρησιμοποιηθεί άμεσα, οι χρόνοι για την αποθήκευσή του προς χρήση και οι συνθήκες πριν τη χρήση είναι ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν πρέπει να ξεπερνούν τις 24 ώρες σε 2 έως 8°C.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C. Για τις συνθήκες διατήρησης μετά το πρώτο άνοιγμα του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Σάκκος πολλαπλού στρώματος πολυολεφίνης/στυρολίου-αιθυλενίου-βουτυλενίου (SEB) με θύρα έγχυσης πολυπροπυλενίου SFC που κλείνει με ελαστικό πώμα εισχώρησης και αποσπώμενο πώμα.

Κάθε σάκκος περιέχει 100 ml διαλύματος.

Το Zoledronic acid Teva Generics διατίθεται σε πολλαπλές συσκευασίες που περιέχουν 5 ή 10 σάκκους.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Για εφάπαξ χρήση μόνο.

Κάθε ακρησιμοποιητό φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. Μόνο διανυγές διάλυμα, ελεύθερο από σωματίδια και δυσχρωματισμό πρέπει να χρησιμοποιείται.

Εάν διατηρηθεί στο ψυγείο, το διάλυμα πρέπει να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου πριν τη χορήγηση. Ασηπτες τεχνικές πρέπει να ακολουθούνται κατά την προετοιμασία της έγχυσης.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031GA Haarlem
Ολλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/912/004
EU/1/14/912/005

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

01/04/2014

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΙ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΙ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παραγωγού(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Ολλανδία

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Táncsics Mihály út 82.,
Gödöllő 2100
Ουγγαρία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2)

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας

Κατά το χρόνο χορήγησης της άδειας κυκλοφορίας, η υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης ασφάλειας δεν απαιτείται για το εν λόγω προϊόν. Ωστόσο, ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα καταθέτει εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω προϊόν εάν το προϊόν περιλαμβάνεται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στο άρθρο 107γ παράγραφος 7 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και έχει δημοσιευθεί στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Εάν η υποβολή μιας ΕΠΠΑ και η επικαιροποίηση του ΣΔΚ συμπίπτουν, δύναται να κατατεθούν ταυτόχρονα.

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Ο Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διασφαλίσει ότι το επιμορφωτικό πρόγραμμα το οποίο εφαρμόστηκε για τις εγκεκριμένες ενδείξεις της θεραπείας της οστεοπόρωσης, σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και σε άνδρες που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να υποστούν κάταγμα, περιλαμβανομένων αυτών με ένα πρόσφατο κάταγμα ισχίου μικρής βίας, και της θεραπείας της οστεοπόρωσης που σχετίζεται με μακροχρόνια συστηματική θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και σε άνδρες που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο κατάγματος είναι επικαιροποιημένο. Το επιμορφωτικό πρόγραμμα περιέχει τα ακόλουθα:

- Επιμορφωτικό υλικό για τον γιατρό
- Πακέτο πληροφοριών για τον ασθενή

Το επιμορφωτικό υλικό για το γιατρό θα πρέπει να περιέχει τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:

- Την Περίληψη Των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος
- Υπενθυμιστική κάρτα με τα ακόλουθα βασικά μηνύματα:
 - Την ανάγκη υπολογισμού της κήθαρσης της κρεατινίνης με βάση το πραγματικό σωματικό βάρος χρησιμοποιώντας τον τύπο Cockcroft-Gault πριν από κάθε θεραπεία με Zoledronic acid Teva Generics
 - Αντένδειξη σε ασθενείς με κήθαρση κρεατινίνης < 35 ml/min
 - Αντένδειξη στην εγκυμοσύνη και σε γυναίκες που θηλάζουν λόγω πιθανής ιδιότητας να προκαλεί τερατογένεση
 - Την ανάγκη να διασφαλισθεί επαρκής ενυδάτωση των ασθενών ιδίως των ηλικιωμένων και εκείνων που λαμβάνουν θεραπεία με διουρητικά
 - Την ανάγκη να εγχύεται το Zoledronic acid Teva Generics αργά για ένα διάστημα όχι μικρότερο από 15 λεπτά
 - Θεραπευτικό σχήμα χορήγησης μια φορά το χρόνο
 - Συνίσταται η επαρκής πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D σε συνδυασμό με τη χορήγηση του zoledronic acid
 - Την ανάγκη για κατάλληλη φυσική δραστηριότητα, αποχή από το κάπνισμα και υγιεινή διατροφή
- Πακέτο πληροφοριών για τον ασθενή

Το πακέτο πληροφοριών για τον ασθενή θα πρέπει να παρέχεται και να περιέχει τα ακόλουθα βασικά μηνύματα:

- Το Φύλλο Οδηγιών Χρήσης
- Αντένδειξη σε ασθενείς με σοβαρές νεφρικές παθήσεις
- Αντένδειξη στην εγκυμοσύνη και σε γυναίκες που θηλάζουν
- Την ανάγκη για επαρκή συμπληρωματική λήψη ασβεστίου και βιταμίνης D, κατάλληλη φυσική δραστηριότητα, αποχή από το κάπνισμα και υγιεινή διατροφή
- Βασικά σημεία και συμπτώματα των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών
- Πότε να αναζητηθεί επείγουσα φροντίδα από τους επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ (χωρίς blue box)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zoledronic acid Teva Generics 5 mg διάλυμα για έγχυση σε φιάλες
zoledronic acid

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιάλη περιέχει 5 mg zoledronic acid (ως μονοϋδρικό).
Κάθε ml διαλύματος περιέχει 0,05 mg zoledronic acid (ως μονοϋδρικό).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: Μαννιτόλη, νάτριο κιτρικό και ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Διάλυμα για έγχυση
1 φιάλη των 100 ml
Στοιχείο πολλαπλής συσκευασίας, δεν πωλείται χωριστά.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδοφλέβια χρήση.
Για εφάπαξ χρήση μόνο.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ
Μετά το άνοιγμα: 24 ώρες σε 2°C - 8°C

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

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

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031GA Haarlem
Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/912/001
EU/1/14/912/002
EU/1/14/912/003

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ (με blue box)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zoledronic acid Teva Generics 5 mg διάλυμα για έγχυση σε φιάλες
zoledronic acid

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Μία φιάλη περιέχει 5 mg zoledronic acid (ως μονοϋδρικό).
Κάθε ml διαλύματος περιέχει 0,05 mg zoledronic acid (ως μονοϋδρικό).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: Μαννιτόλη, νάτριο κιτρικό και ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Διάλυμα για έγχυση

πολλαπλή συσκευασία: 5 φιάλες x 100 ml
πολλαπλή συσκευασία: 10 φιάλες x 100 ml

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδοφλέβια χρήση.
Για εφάπαξ χρήση μόνο.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ
Μετά το άνοιγμα: 24 ώρες σε 2°C - 8°C

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

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

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031GA Haarlem
Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/912/001
EU/1/14/912/002
EU/1/14/912/003

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ (με blue box)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zoledronic acid Teva Generics 5 mg διάλυμα για έγχυση σε φιάλες
zoledronic acid

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Μία φιάλη περιέχει 5 mg zoledronic acid (ως μονοϋδρικό).
Κάθε ml διαλύματος περιέχει 0,05 mg zoledronic acid (ως μονοϋδρικό).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: Μαννιτόλη, νάτριο κιτρικό και ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Διάλυμα για έγχυση

1 φιάλη των 100 ml

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδοφλέβια χρήση.
Για εφάπαξ χρήση μόνο.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ
Μετά το άνοιγμα: 24 ώρες σε 2°C - 8°C

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

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

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031GA Haarlem
Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/912/001
EU/1/14/912/002
EU/1/14/912/003

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zoledronic acid Teva Generics 5 mg διάλυμα για έγχυση
zoledronic acid

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Μία φιάλη περιέχει 5 mg zoledronic acid (ως μονοϋδρικό).
Κάθε ml διαλύματος περιέχει 0,05 mg zoledronic acid (ως μονοϋδρικό).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: Μαννιτόλη, νάτριο κιτρικό και ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Διάλυμα για έγχυση
100 ml

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδοφλέβια χρήση.
Για εφάπαξ χρήση μόνο.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΆΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ
Μετά το άνοιγμα: 24 ώρες σε 2°C - 8°C

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031GA Haarlem
Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/912/001
EU/1/14/912/002
EU/1/14/912/003

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΣΑΚΚΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zoledronic acid Teva Generics 5 mg διάλυμα για έγχυση
zoledronic acid

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένας σάκκος περιέχει 5 mg zoledronic acid (ως μονοϋδρικό).
Κάθε ml διαλύματος περιέχει 0,05 mg zoledronic acid (ως μονοϋδρικό).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: Μαννιτόλη, νάτριο κιτρικό και ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Διάλυμα για έγχυση
100 ml

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδοφλέβια χρήση.
Για εφάπαξ χρήση μόνο.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ
Μετά το άνοιγμα: 24 ώρες σε 2°C - 8°C

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031GA Haarlem
Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/912/004
EU/1/14/912/005

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΠΕΡΙΒΛΗΜΑ (χωρίς blue box)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zoledronic acid Teva Generics 5 mg διάλυμα για έγχυση
zoledronic acid

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένας σάκκος περιέχει 5 mg zoledronic acid (ως μονοϋδρικό).
Κάθε ml διαλύματος περιέχει 0,05 mg zoledronic acid (ως μονοϋδρικό).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: Μαννιτόλη, νάτριο κιτρικό και ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Διάλυμα για έγχυση
1 σάκκος των 100 ml
Στοιχείο πολλαπλής συσκευασίας, δεν πωλείται χωριστά.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδοφλέβια χρήση.
Για εφάπαξ χρήση μόνο.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ
Μετά το άνοιγμα: 24 ώρες σε 2°C - 8°C

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031GA Haarlem
Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/912/004
EU/1/14/912/005

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγησή για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΟΥΤΙ (με blue box)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zoledronic acid Teva Generics 5 mg διάλυμα για έγχυση
zoledronic acid

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένας σάκκος περιέχει 5 mg zoledronic acid (ως μονοϋδρικό).
Κάθε ml διαλύματος περιέχει 0,05 mg zoledronic acid (ως μονοϋδρικό).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: Μαννιτόλη, νάτριο κιτρικό και ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Διάλυμα για έγχυση

πολλαπλή συσκευασία: 5 σάκκοι x 100 ml

πολλαπλή συσκευασία: 10 σάκκοι x 100 ml

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδοφλέβια χρήση.

Για εφάπαξ χρήση μόνο.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Μετά το άνοιγμα: 24 ώρες σε 2°C - 8°C

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

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

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031GA Haarlem
Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/912/004
EU/1/14/912/005

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Zoledronic acid Teva Generics 5 mg διάλυμα για έγχυση σε φιάλες zoledronic acid

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Zoledronic acid Teva Generics και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού σας χορηγηθεί το Zoledronic acid Teva Generics
3. Πώς χορηγείται το Zoledronic acid Teva Generics
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Zoledronic acid Teva Generics
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Zoledronic acid Teva Generics και ποια είναι η χρήση του

Το Zoledronic acid Teva Generics περιέχει τη δραστική ουσία zoledronic acid. Ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται διφωσφονικά και χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών και ενηλίκων ανδρών με οστεοπόρωση ή οστεοπόρωση που προκαλείται από θεραπεία με στεροειδή και της οστικής νόσου του Paget σε ενήλικες.

Οστεοπόρωση

Η οστεοπόρωση είναι μια νόσος που αφορά τη λέπτυνση και την εξασθένηση των οστών και είναι συχνή σε γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση, αλλά μπορεί επίσης να παρουσιασθεί και σε άνδρες. Στην εμμηνόπαυση, οι ωοθήκες της γυναίκας σταματούν να παράγουν οιστρογόνα, τις θηλυκές ορμόνες που βοηθούν στο να διατηρούνται τα οστά υγιή. Μετά την εμμηνόπαυση παρατηρείται οστική απώλεια, τα οστά γίνονται πιο αδύναμα και σπάνε πιο εύκολα. Οστεοπόρωση μπορεί επίσης να παρουσιασθεί σε άνδρες και γυναίκες εξ' αιτίας της μακροχρόνιας χρήσης στεροειδών, που μπορεί να επηρεάσουν τη στερεότητα των οστών. Πολλοί ασθενείς με οστεοπόρωση δεν εμφανίζουν κανένα απολύτως σύμπτωμα, αλλά εξακολουθούν να διατρέχουν τον κίνδυνο να σπάσουν κάποιο οστό καθώς η οστεοπόρωση έχει καταστήσει τα οστά τους πιο αδύναμα. Τα μειωμένα επίπεδα στην κυκλοφορία των ορμονών του φύλλου, κυρίως των οιστρογόνων τα οποία προκύπτουν από μετατροπή των ανδρογόνων, παίζουν επίσης ένα ρόλο στην περισσότερη σταδιακή απώλεια οστού που παρατηρείται στους άνδρες. Τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες, το Zoledronic acid Teva Generics δυναμώνει το οστό με αποτέλεσμα να μειώνει την πιθανότητα σπασίματος. Το Zoledronic acid Teva Generics χρησιμοποιείται επίσης σε ασθενείς που έχουν πρόσφατα σπάσει το ισχίο τους σε ένα μικρό τραυματισμό όπως μια πτώση και για το λόγο αυτό διατρέχουν κίνδυνο να υποστούν επακόλουθα σπασίματα των οστών.

Νόσος του Paget των οστών

Είναι φυσιολογικό να απομακρύνεται το παλαιό οστό και να αντικαθίσταται από νέο οστικό υλικό. Η διαδικασία αυτή ονομάζεται αναδόμηση. Στη νόσο του Paget, ο επανασηματισμός του οστού είναι πολύ γρήγορος και το νέο οστό σχηματίζεται με άτακτο τρόπο, γεγονός που το καθιστά πιο αδύναμο από το φυσιολογικό. Αν η νόσος αφεθεί χωρίς θεραπεία, τα οστά μπορεί να εμφανίσουν παραμορφώσεις, να γίνουν επώδυνα και να σπάσουν. Το Zoledronic acid Teva Generics δρα επαναφέροντας τη διαδικασία επαναδόμησης σε φυσιολογική κατάσταση, εξασφαλίζοντας το σχηματισμό φυσιολογικού οστού αποκαθιστώντας με αυτό τον τρόπο την αντοχή του οστού.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού σας χορηγηθεί το Zoledronic acid Teva Generics

Ακολουθήστε προσεκτικά όλες τις οδηγίες που σας έδωσε ο γιατρός, ο φαρμακοποιός ή ο νοσοκόμος σας πριν σας χορηγηθεί Zoledronic acid Teva Generics.

Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί το Zoledronic acid Teva Generics:

- Σε περίπτωση αλλεργίας στο zoledronic acid, σε άλλα διφωσφονικά ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- Εάν έχετε υπασβεσταιμία (αυτό σημαίνει ότι τα επίπεδα ασβεστίου στο αίμα σας είναι πολύ χαμηλά).
- Εάν πάσχετε από σοβαρές νεφρικές παθήσεις.
- Εάν είστε έγκυος.
- Εάν θηλάζετε.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στο γιατρό σας προτού σας χορηγηθεί Zoledronic acid Teva Generics:

- εάν λαμβάνετε θεραπεία με οποιοδήποτε άλλο διφωσφονικό, δεδομένου ότι οι συνδυασμένες δράσεις αυτών των φαρμάκων όταν λαμβάνονται μαζί με το Zoledronic acid Teva Generics δεν είναι γνωστές. Αυτό περιλαμβάνει π.χ. το Zometa ή το Aclasta (φάρμακα που περιέχουν επίσης zoledronic acid και χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ίδιας ασθένειας ή της οστεοπόρωσης και άλλων μη καρκινικών παθήσεων των οστών).
- εάν έχετε ή είχατε στο παρελθόν κάποιο νεφρικό πρόβλημα.
- εάν δεν μπορείτε να λάβετε καθημερινά συμπληρώματα ασβεστίου.
- εάν έχετε αφαιρέσει χειρουργικά ορισμένους ή όλους τους παραθυρεοειδείς αδένες στο λαιμό σας.
- εάν έχουν αφαιρεθεί τμήματα του εντέρου σας.

Προτού υποβληθείτε σε θεραπεία με Zoledronic acid Teva Generics πείτε στο γιατρό σας εάν έχετε ή είχατε στο παρελθόν πόνο, πρήξιμο ή μούδιασμα των ούλων, της γνάθου ή και των δύο ή αν είχατε χάσει κάποιο δόντι.

Προτού υποβληθείτε σε οδοντιατρική θεραπεία ή υποβληθείτε σε οδοντιατρική χειρουργική επέμβαση, πείτε στο γιατρό σας ότι υποβάλλεστε σε θεραπεία με Zoledronic acid Teva Generics.

Εξέταση παρακολούθησης

Ο γιατρός σας πρέπει να κάνει μια εξέταση αίματος για να ελέγξει τη λειτουργία των νεφρών σας (επίπεδα κρεατινίνης) πριν από κάθε χορήγηση του Zoledronic acid Teva Generics. Είναι σημαντικό να πίνετε τουλάχιστον 2 ποτήρια υγρού (όπως νερό), εντός λίγων ωρών πριν από την χορήγηση του Zoledronic acid Teva Generics, σύμφωνα με τις οδηγίες του επαγγελματία υγείας.

Παιδιά και έφηβοι

Το Zoledronic acid Teva Generics δεν συνιστάται για κανένα άτομο κάτω των 18 ετών. Η χρήση του Zoledronic acid Teva Generics σε παιδιά και εφήβους δεν έχει μελετηθεί.

Άλλα φάρμακα και Zoledronic acid Teva Generics

Ενημερώστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να γνωρίζει ο γιατρός σας όλα τα φάρμακα που παίρνετε ιδιαίτερα εάν λαμβάνετε άλλα φάρμακα που είναι γνωστό ότι είναι επιβλαβή για τους νεφρούς σας. (π.χ. αμινογλυκοσίδες) ή διουρητικά που μπορεί να προκαλέσουν αφυδάτωση.

Κύηση και θηλασμός

Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί Zoledronic acid Teva Generics εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί.

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού, του φαρμακοποιού ή του νοσοκόμου σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Το Zoledronic acid Teva Generics δεν έχει καμία ή έχει αμελητέα επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Αν αισθάνεστε ζάλη όσο παίρνετε Zoledronic acid Teva Generics μην οδηγείτε και μην χειρίζεστε μηχανήματα έως ότου αισθανθείτε καλύτερα.

Το Zoledronic acid Teva Generics περιέχει νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά 100 ml, δηλαδή είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς χορηγείται το Zoledronic acid Teva Generics

Ακολουθήστε προσεκτικά όλες τις οδηγίες που σας δίνονται από το γιατρό ή το νοσοκόμο σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό ή το νοσοκόμο σας.

Οστεοπόρωση

Η συνήθης δόση είναι 5 mg χορηγούμενα ως μία έγχυση τον χρόνο στη φλέβα από το γιατρό ή το νοσοκόμο σας. Η έγχυση θα διαρκέσει τουλάχιστον 15 λεπτά.

Σε περίπτωση που έχετε πρόσφατα σπάσει το ισχίο σας, συνιστάται το Zoledronic acid Teva Generics να χορηγείται δύο ή περισσότερες εβδομάδες μετά τη χειρουργική επέμβαση για την αποκατάσταση.

Είναι σημαντικό να λάβετε συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D (για παράδειγμα σε δισκία) σύμφωνα με τις υποδείξεις του γιατρού σας.

Για την οστεοπόρωση, το Zoledronic acid Teva Generics δρα για έναν χρόνο. Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει πότε θα λάβετε την επόμενη δόση σας.

Νόσος του Paget

Η συνήθης δόση είναι 5 mg και σας χορηγείται ως μια αρχική έγχυση σε μία φλέβα από το γιατρό ή το νοσοκόμο σας. Η έγχυση θα διαρκέσει το λιγότερο 15 λεπτά. Το Zoledronic acid Teva Generics μπορεί να δρα για περισσότερο από έναν χρόνο και ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει αν εάν χρειάζεται να επαναλάβετε τη θεραπεία.

Ο γιατρός σας μπορεί να σας συμβουλέψει να πάρετε συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D (π.χ. δισκία) τουλάχιστον για τις πρώτες δέκα ημέρες μετά τη χορήγηση του Zoledronic acid Teva Generics ώστε να μην μειωθούν πάρα πολύ τα επίπεδα του ασβεστίου στο αίμα σας κατά την περίοδο μετά την έγχυση. Ο γιατρός σας θα σας δώσει πληροφορίες σχετικά με τα συμπτώματα που σχετίζονται με την υποασβεσταιμία.

Το Zoledronic acid Teva Generics με τροφές και ποτά

Βεβαιωθείτε ότι πίνετε αρκετά υγρά (τουλάχιστον ένα ή δύο ποτήρια) πριν και μετά τη θεραπεία με Zoledronic acid Teva Generics, σύμφωνα με τις υποδείξεις του γιατρού σας. Αυτό θα βοηθήσει ώστε να αποτραπεί η αφυδάτωση. Μπορείτε να τρώτε κανονικά την ημέρα που σας χορηγείται η θεραπεία με Zoledronic acid Teva Generics. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό για ασθενείς που παίρνουν διουρητικά και για ηλικιωμένους ασθενείς.

Εάν παραλείψετε μια δόση του Zoledronic acid Teva Generics

Επικοινωνήστε με το γιατρό ή το νοσοκομείο όσο το δυνατόν πιο σύντομα για να προγραμματίσετε νέο ραντεβού.

Προτού διακόψετε τη θεραπεία με Zoledronic acid Teva Generics

Εάν σκέφτεστε να διακόψετε τη θεραπεία με Zoledronic acid Teva Generics, παρακαλείσθε να το συζητήσετε στο επόμενο ραντεβού με το γιατρό σας. Ο γιατρός σας θα σας συμβουλευτεί και θα αποφασίσει για πόσο διάστημα πρέπει να λάβετε θεραπεία με Zoledronic acid Teva Generics.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου ρωτήστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ανεπιθύμητες ενέργειες που συνδέονται με την πρώτη έγχυση είναι πολύ συχνές (παρουσιάζονται σε περισσότερο από 30% των ασθενών) αλλά είναι λιγότερο συχνές μετά τις επόμενες εγχύσεις. Η πλειονότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών όπως πυρετός και ρίγη, πόνος στους μυς και στις αρθρώσεις και πονοκέφαλος, παρουσιάζονται κατά τις πρώτες τρεις ημέρες μετά τη χορήγηση του Zoledronic acid Teva Generics. Τα συμπτώματα είναι συνήθως ελαφριάς ως μέτριας βαρύτητας και υποχωρούν μέσα σε τρεις ημέρες. Ο γιατρός σας μπορεί να σας συστήσει κάποιο ελαφρύ αναλγητικό όπως ιβουπροφαίνη ή παρακεταμόλη για να μειώσει αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Η πιθανότητα εμφάνισης αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών μειώνεται με τις επόμενες δόσεις του Zoledronic acid Teva Generics.

Κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες πιθανόν να είναι σοβαρές

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

Ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός (κολλική μαρμαρυγή) έχει εμφανισθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν Zoledronic acid Teva Generics για μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση. Δεν είναι ξεκάθαρο προς το παρόν αν το Zoledronic acid Teva Generics προκαλεί αυτό τον ακανόνιστο καρδιακό ρυθμό, όμως αν παρουσιάσετε τέτοια συμπτώματα μετά τη λήψη του Zoledronic acid Teva Generics θα πρέπει να το αναφέρετε στον γιατρό σας.

Οίδημα και/ή πόνος στο σημείο της έγχυσης μπορεί να εμφανισθούν.

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

Δερματικές αντιδράσεις όπως ερυθρότητα.

Οίδημα, ερυθρότητα, πόνος και φαγούρα στα μάτια ή ευαισθησία των ματιών στο φως.

Μη γνωστές (η συχνότητά τους δεν μπορεί να υπολογισθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Πόνος στο στόμα, τα δόντια και τη γνάθο, οίδημα ή έλκη μέσα στο στόμα, μούδιασμα ή αίσθημα βάρους στην γνάθο ή χαλάρωση ενός δοντιού. Αυτά μπορεί να είναι σημάδια προσβολής της γνάθου (οστεονέκρωση). Ενημερώστε αμέσως τον οδοντογιατρό σας σε περίπτωση που εμφανίσετε τέτοια συμπτώματα.

Νεφρικές διαταραχές (π.χ. μειωμένη παραγωγή ούρων) μπορεί να εμφανισθούν. Ο γιατρός σας πρέπει να κάνει μια εξέταση αίματος για να ελέγξει τη λειτουργία των νεφρών σας πριν από κάθε χορήγηση του Zoledronic acid Teva Generics. Είναι σημαντικό να πίνετε τουλάχιστον 2 ποτήρια υγρού (όπως νερό), μέσα σε λίγες ώρες πριν από την χορήγηση του Zoledronic acid Teva Generics, σύμφωνα με τις οδηγίες του επαγγελματία υγείας.

Εάν παρουσιάσετε οποιαδήποτε από τις παραπάνω ανεπιθύμητες ενέργειες, πρέπει να επικοινωνήσετε αμέσως με τον γιατρό σας.

Το Zoledronic acid Teva Generics μπορεί επίσης να προκαλέσει και άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

Πυρετός

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

Πονοκέφαλος, ζάλη, ναυτία έμετος, διάρροια, πόνος στους μυς, πόνος στα κόκαλα και/ή τις αρθρώσεις, πόνος στην πλάτη, τα χέρια ή τα πόδια, συμπτώματα σαν της γρίπης, (π.χ. κόπωση, ρίγη, πόνος στις αρθρώσεις και τους μυς) ρίγη, αίσθημα κόπωσης και έλλειψη ενδιαφέροντος, αδυναμία, πόνος, αδιαθεσία.

Στους ασθενείς με νόσο του Paget έχουν αναφερθεί συμπτώματα λόγω χαμηλών επιπέδων ασβεστίου στο αίμα, όπως μυϊκοί σπασμοί ή μούδιασμα ή αίσθημα καύσου ιδιαίτερα στην περιοχή γύρω από το στόμα.

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

Γρίπη, λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού, μειωμένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων, απώλεια της όρεξης, αυπνία, υπνηλία που μπορεί να περιλαμβάνει ελαττωμένη εγρήγορση και επαγρύπνηση, αίσθημα μυρμηγκιάσματος ή μούδιασμα, υπερβολική κούραση, τρεμούλα, προσωρινή απώλεια συνείδησης, οφθαλμική λοίμωξη ή ερεθισμός ή φλεγμονή με πόνο και ερυθρότητα, αίσθημα περιστροφής, αυξημένη αρτηριακή πίεση, έξαψη, βήχας, δύσπνοια, ανακάτεμα στο στομάχι, πόνος στην κοιλιά, δυσκοιλιότητα, ξηροστομία, καούρα, δερματικό εξάνθημα, υπερβολική εφίδρωση, φαγούρα, ερυθρότητα του δέρματος, πόνος στον αυχένα, δυσκαμψία στους μυς, τα οστά και/ή τις αρθρώσεις, οίδημα των αρθρώσεων, μυϊκοί σπασμοί, πόνος στον ώμο, πόνος στους μυς του θώρακα και τα πλευρά, φλεγμονή των αρθρώσεων, μυϊκή αδυναμία, μη φυσιολογικές δοκιμασίες νεφρικής λειτουργίας, μη φυσιολογική συχνουρία, οίδημα των χεριών, των αστραγάλων ή των ποδιών, δίψα, οδονταλγία, διαταραχές της γεύσης.

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα)

Μη σύνθετες κατάγματα του μηριαίου οστού, ιδιαίτερα σε ασθενείς σε μακροχρόνια θεραπεία για οστεοπόρωση, μπορεί να εμφανισθεί σπάνια. Επικοινωνήστε με το γιατρό σας εάν νιώσετε πόνο, αδυναμία ή ενόχληση στο μηρό σας, στο ισχίο σας ή στη βουβωνική σας χώρα, καθώς αυτό μπορεί να αποτελεί πρόωμη ένδειξη ενός πιθανού κατάγματος του μηριαίου οστού.

Μη γνωστές (η συχνότητά τους δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις που περιλαμβάνουν ζάλη και δυσκολία στην αναπνοή, οίδημα κυρίως στο πρόσωπο και το λαιμό, ελαττωμένη αρτηριακή πίεση, αφυδάτωση οφειλόμενη στα συμπτώματα που ακολουθούν τη χορήγηση όπως πυρετός, έμετος και διάρροια.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το/τη νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσεται το Zoledronic acid Teva Generics

Ο γιατρός, ο φαρμακοποιός ή ο νοσοκόμος σας γνωρίζει πώς να φυλάξει σωστά το Zoledronic acid Teva Generics.

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη φιάλη και στο κουτί μετά τη «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.
- Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για την κλειστή φιάλη.
- Μετά το άνοιγμα της φιάλης, η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει αποδειχθεί

για 24 ώρες σε 2 έως 8°C και 25°C. Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Αν δε χρησιμοποιηθεί άμεσα, οι χρόνοι για την αποθήκευσή του προς χρήση και οι συνθήκες πριν τη χρήση είναι ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν πρέπει να ξεπερνούν τις 24 ώρες σε 2 έως 8°C. Αφήστε το διάλυμα να φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου πριν από τη χορήγηση.

- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε δυσχρωματισμό ή σωματίδια στο διάλυμα.
- Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης (ή στα σκουπίδια). Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Zoledronic acid Teva Generics

- Η δραστική ουσία είναι το zoledronic acid. Μία φιάλη περιέχει 5 mg zoledronic acid (ως μονοϋδρικό). Κάθε ml διαλύματος περιέχει 0,05 mg zoledronic acid (ως μονοϋδρικό).
- Τα άλλα συστατικά είναι μαννιτόλη, νάτριο κιτρικό και ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του Zoledronic acid Teva Generics και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Zoledronic acid Teva Generics είναι ένα διαυγές και άχρωμο διάλυμα για έγχυση. Διατίθεται σε διαφανή πλαστική φιάλη. Κάθε φιάλη περιέχει 100 ml διαλύματος. Κυκλοφορεί σε συσκευασίες των 1, 5 και 10. Οι συσκευασίες των 5 και 10 είναι διαθέσιμες μόνο ως πολλαπλές συσκευασίες που αποτελούνται από 5 ή 10 συσκευασίες, η κάθε μία από τις οποίες περιέχει 1 φιάλη.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031GA Haarlem
Ολλανδία

Παραγωγός

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Táncsics Mihály út 82
2100 Gödöllő
Ουγγαρία

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Ολλανδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél: +32 3 820 73 73

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech Eesti
filiaal
Tel: +372 661 0801

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España

Teva Pharma S.L.U.
Tél: +34 91 387 32 80

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Ísland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

Sicor Biotech filiāle Latvijā

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt
Tel.: +36 1 288 64 00

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland Tel: +353 51 321 740

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

ratiopharm Arzenimittel
Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97007-0

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 476 75 50

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 21 230 65 24

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5726 7911

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΕΣ ΤΟΥ ΤΟΜΕΑ ΥΓΕΙΟΝΟΜΙΚΗΣ ΠΕΡΙΘΑΛΨΗΣ

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης:

Τρόπος παρασκευής και χορήγησης του Zoledronic acid Teva Generics

- Το Zoledronic acid Teva Generics 5 mg διάλυμα για έγχυση είναι έτοιμο για χρήση.

Για εφάπαξ χρήση μόνο. Τυχόν αχρησιμοποίητο διάλυμα πρέπει να απορρίπτεται. Μόνο διαυγές διάλυμα, ελεύθερο από σωματίδια και δυσχρωματισμό πρέπει να χρησιμοποιείται. Το Zoledronic acid Teva Generics δεν πρέπει να αναμειγνύεται ή να χορηγείται ενδοφλέβια με οποιοδήποτε άλλο φαρμακευτικό προϊόν και πρέπει να χορηγείται με χωριστή ανοικτή γραμμή έγχυσης υπό σταθερό ρυθμό έγχυσης. Ο χρόνος έγχυσης δεν πρέπει να είναι μικρότερος από 15 λεπτά. Το Zoledronic acid Teva Generics δεν πρέπει να έρχεται σε επαφή με διαλύματα που περιέχουν ασβέστιο. Εάν διατηρηθεί στο ψυγείο, το διάλυμα πρέπει να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου πριν τη χορήγηση. Άσηπτες τεχνικές πρέπει να ακολουθούνται κατά την προετοιμασία της έγχυσης. Η έγχυση πρέπει να πραγματοποιείται σύμφωνα με την καθιερωμένη ιατρική πρακτική.

Πώς να φυλάσσετε το Zoledronic acid Teva Generics

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Να μην χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και τη φιάλη μετά την «ΛΗΞΗ».
- Η κλειστή φιάλη δεν απαιτεί ειδικές συνθήκες φύλαξης.
- Μετά το άνοιγμα της φιάλης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως για να αποφευχθεί μικροβιακή μόλυνση. Αν δε χρησιμοποιηθεί άμεσα, οι χρόνοι για την αποθήκευσή του προς χρήση και οι συνθήκες πριν τη χρήση είναι ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν πρέπει να ξεπερνούν τις 24 ώρες σε 2°C - 8°C. Το διάλυμα πρέπει να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου πριν τη χορήγηση.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Zoledronic acid Teva Generics 5 mg διάλυμα για έγχυση σε σάκκους zoledronic acid

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Zoledronic acid Teva Generics και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού σας χορηγηθεί το Zoledronic acid Teva Generics
3. Πώς χορηγείται το Zoledronic acid Teva Generics
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Zoledronic acid Teva Generics
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Zoledronic acid Teva Generics και ποια είναι η χρήση του

Το Zoledronic acid Teva Generics περιέχει τη δραστική ουσία zoledronic acid. Ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται διφωσφονικά και χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών και ενηλίκων ανδρών με οστεοπόρωση ή οστεοπόρωση που προκαλείται από θεραπεία με στεροειδή και της οστικής νόσου του Paget σε ενήλικες.

Οστεοπόρωση

Η οστεοπόρωση είναι μια νόσος που αφορά τη λέπτυνση και την εξασθένηση των οστών και είναι συχνή σε γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση, αλλά μπορεί επίσης να παρουσιασθεί και σε άνδρες. Στην εμμηνόπαυση, οι ωοθήκες της γυναίκας σταματούν να παράγουν οιστρογόνα, τις θηλυκές ορμόνες που βοηθούν στο να διατηρούνται τα οστά υγιή. Μετά την εμμηνόπαυση παρατηρείται οστική απώλεια, τα οστά γίνονται πιο αδύναμα και σπάνε πιο εύκολα. Οστεοπόρωση μπορεί επίσης να παρουσιασθεί σε άνδρες και γυναίκες εξ' αιτίας της μακροχρόνιας χρήσης στεροειδών, που μπορεί να επηρεάσουν τη στερεότητα των οστών. Πολλοί ασθενείς με οστεοπόρωση δεν εμφανίζουν κανένα απολύτως σύμπτωμα, αλλά εξακολουθούν να διατρέχουν τον κίνδυνο να σπάσουν κάποιο οστό καθώς η οστεοπόρωση έχει καταστήσει τα οστά τους πιο αδύναμα. Τα μειωμένα επίπεδα στην κυκλοφορία των ορμονών του φύλλου, κυρίως των οιστρογόνων τα οποία προκύπτουν από μετατροπή των ανδρογόνων, παίζουν επίσης ένα ρόλο στην περισσότερη σταδιακή απώλεια οστού που παρατηρείται στους άνδρες. Τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες, το Zoledronic acid Teva Generics δυναμώνει το οστό με αποτέλεσμα να μειώνει την πιθανότητα σπασίματος. Το Zoledronic acid Teva Generics χρησιμοποιείται επίσης σε ασθενείς που έχουν πρόσφατα σπάσει το ισχίο τους σε ένα μικρό τραυματισμό όπως μια πτώση και για το λόγο αυτό διατρέχουν κίνδυνο να υποστούν επακόλουθα σπασίματα των οστών.

Νόσος του Paget των οστών

Είναι φυσιολογικό να απομακρύνεται το παλαιό οστό και να αντικαθίσταται από νέο οστικό υλικό. Η διαδικασία αυτή ονομάζεται αναδόμηση. Στη νόσο του Paget, ο επανασηματισμός του οστού είναι πολύ γρήγορος και το νέο οστό σχηματίζεται με άτακτο τρόπο, γεγονός που το καθιστά πιο αδύναμο από το φυσιολογικό. Αν η νόσος αφεθεί χωρίς θεραπεία, τα οστά μπορεί να εμφανίσουν παραμορφώσεις, να γίνουν επώδυνα και να σπάσουν. Το Zoledronic acid Teva Generics δρα επαναφέροντας τη διαδικασία επαναδόμησης σε φυσιολογική κατάσταση, εξασφαλίζοντας το σχηματισμό φυσιολογικού οστού αποκαθιστώντας με αυτό τον τρόπο την αντοχή του οστού.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού σας χορηγηθεί το Zoledronic acid Teva Generics

Ακολουθήστε προσεκτικά όλες τις οδηγίες που σας έδωσε ο γιατρός, ο φαρμακοποιός ή ο νοσοκόμος σας πριν σας χορηγηθεί Zoledronic acid Teva Generics.

Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί το Zoledronic acid Teva Generics:

- Σε περίπτωση αλλεργίας στο zoledronic acid, σε άλλα διφωσφονικά ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- Εάν έχετε υπασβεσταιμία (αυτό σημαίνει ότι τα επίπεδα ασβεστίου στο αίμα σας είναι πολύ χαμηλά).
- Εάν πάσχετε από σοβαρές νεφρικές παθήσεις.
- Εάν είστε έγκυος.
- Εάν θηλάζετε.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στο γιατρό σας προτού σας χορηγηθεί Zoledronic acid Teva Generics:

- εάν λαμβάνετε θεραπεία με οποιοδήποτε άλλο διφωσφονικό, δεδομένου ότι οι συνδυασμένες δράσεις αυτών των φαρμάκων όταν λαμβάνονται μαζί με το Zoledronic acid Teva Generics δεν είναι γνωστές. Αυτό περιλαμβάνει π.χ. το Zometa ή το Aclasta (φάρμακα που περιέχουν επίσης zoledronic acid και χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ίδιας ασθένειας ή της οστεοπόρωσης και άλλων μη καρκινικών παθήσεων των οστών).
- εάν έχετε ή είχατε στο παρελθόν κάποιο νεφρικό πρόβλημα.
- εάν δεν μπορείτε να λάβετε καθημερινά συμπληρώματα ασβεστίου.
- εάν έχετε αφαιρέσει χειρουργικά ορισμένους ή όλους τους παραθυρεοειδείς αδένες στο λαιμό σας.
- εάν έχουν αφαιρεθεί τμήματα του εντέρου σας.

Προτού υποβληθείτε σε θεραπεία με Zoledronic acid Teva Generics πείτε στο γιατρό σας εάν έχετε ή είχατε στο παρελθόν πόνο, πρήξιμο ή μούδιασμα των ούλων, της γνάθου ή και των δύο ή αν είχατε χάσει κάποιο δόντι.

Προτού υποβληθείτε σε οδοντιατρική θεραπεία ή υποβληθείτε σε οδοντιατρική χειρουργική επέμβαση, πείτε στο γιατρό σας ότι υποβάλλεστε σε θεραπεία με Zoledronic acid Teva Generics.

Εξέταση παρακολούθησης

Ο γιατρός σας πρέπει να κάνει μια εξέταση αίματος για να ελέγξει τη λειτουργία των νεφρών σας (επίπεδα κρεατινίνης) πριν από κάθε χορήγηση του Zoledronic acid Teva Generics. Είναι σημαντικό να πίνετε τουλάχιστον 2 ποτήρια υγρού (όπως νερό), εντός λίγων ωρών πριν από την χορήγηση του Zoledronic acid Teva Generics, σύμφωνα με τις οδηγίες του επαγγελματία υγείας.

Παιδιά και εφηβοί

Το Zoledronic acid Teva Generics δεν συνιστάται για κανένα άτομο κάτω των 18 ετών. Η χρήση του Zoledronic acid Teva Generics σε παιδιά και εφήβους δεν έχει μελετηθεί.

Άλλα φάρμακα και Zoledronic acid Teva Generics

Ενημερώστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να γνωρίζει ο γιατρός σας όλα τα φάρμακα που παίρνετε ιδιαίτερα εάν λαμβάνετε άλλα φάρμακα που είναι γνωστό ότι είναι επιβλαβή για τους νεφρούς σας. (π.χ. αμινογλυκοσίδες) ή διουρητικά που μπορεί να προκαλέσουν αφυδάτωση.

Κόση και θηλασμός

Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί Zoledronic acid Teva Generics εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί.

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού, του φαρμακοποιού ή του νοσοκόμου σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Το Zoledronic acid Teva Generics δεν έχει καμία ή έχει αμελητέα επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Αν αισθάνεστε ζάλη όσο παίρνετε Zoledronic acid Teva Generics μην οδηγείτε και μην χειρίζεστε μηχανήματα έως ότου αισθανθείτε καλύτερα.

Το Zoledronic acid Teva Generics περιέχει νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά 100 ml, δηλαδή είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς χορηγείται το Zoledronic acid Teva Generics

Ακολουθήστε προσεκτικά όλες τις οδηγίες που σας δίνονται από το γιατρό ή το νοσοκόμο σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό ή το νοσοκόμο σας.

Οστεοπόρωση

Η συνήθης δόση είναι 5 mg χορηγούμενα ως μία έγχυση τον χρόνο στη φλέβα από το γιατρό ή το νοσοκόμο σας. Η έγχυση θα διαρκέσει τουλάχιστον 15 λεπτά.

Σε περίπτωση που έχετε πρόσφατα σπάσει το ισχίο σας, συνιστάται το Zoledronic acid Teva Generics να χορηγείται δύο ή περισσότερες εβδομάδες μετά τη χειρουργική επέμβαση για την αποκατάσταση.

Είναι σημαντικό να λάβετε συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D (για παράδειγμα σε δισκία) σύμφωνα με τις υποδείξεις του γιατρού σας.

Για την οστεοπόρωση, το Zoledronic acid Teva Generics δρα για έναν χρόνο. Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει πότε θα λάβετε την επόμενη δόση σας.

Νόσος του Paget

Η συνήθης δόση είναι 5 mg και σας χορηγείται ως μια αρχική έγχυση σε μία φλέβα από το γιατρό ή το νοσοκόμο σας. Η έγχυση θα διαρκέσει το λιγότερο 15 λεπτά. Το Zoledronic acid Teva Generics μπορεί να δρα για περισσότερο από έναν χρόνο και ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει αν εάν χρειάζεται να επαναλάβετε τη θεραπεία.

Ο γιατρός σας μπορεί να σας συμβουλέψει να πάρετε συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D (π.χ. δισκία) τουλάχιστον για τις πρώτες δέκα ημέρες μετά τη χορήγηση του Zoledronic acid Teva Generics ώστε να μην μειωθούν πάρα πολύ τα επίπεδα του ασβεστίου στο αίμα σας κατά την περίοδο μετά την έγχυση. Ο γιατρός σας θα σας δώσει πληροφορίες σχετικά με τα συμπτώματα που σχετίζονται με την υποασβεσταιμία.

Το Zoledronic acid Teva Generics με τροφές και ποτά

Βεβαιωθείτε ότι πίνετε αρκετά υγρά (τουλάχιστον ένα ή δύο ποτήρια) πριν και μετά τη θεραπεία με Zoledronic acid Teva Generics, σύμφωνα με τις υποδείξεις του γιατρού σας. Αυτό θα βοηθήσει ώστε να αποτραπεί η αφυδάτωση. Μπορείτε να τρώτε κανονικά την ημέρα που σας χορηγείται η θεραπεία με Zoledronic acid Teva Generics. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό για ασθενείς που παίρνουν διουρητικά και για ηλικιωμένους ασθενείς.

Εάν παραλείψετε μια δόση του Zoledronic acid Teva Generics

Επικοινωνήστε με το γιατρό ή το νοσοκομείο όσο το δυνατόν πιο σύντομα για να προγραμματίσετε νέο ραντεβού.

Προτού διακόψετε τη θεραπεία με Zoledronic acid Teva Generics

Εάν σκέφτεστε να διακόψετε τη θεραπεία με Zoledronic acid Teva Generics, παρακαλείσθε να το συζητήσετε στο επόμενο ραντεβού με το γιατρό σας. Ο γιατρός σας θα σας συμβουλευθεί και θα αποφασίσει για πόσο διάστημα πρέπει να λάβετε θεραπεία με Zoledronic acid Teva Generics.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου ρωτήστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ανεπιθύμητες ενέργειες που συνδέονται με την πρώτη έγχυση είναι πολύ συχνές (παρουσιάζονται σε περισσότερο από 30% των ασθενών) αλλά είναι λιγότερο συχνές μετά τις επόμενες εγχύσεις. Η πλειονότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών όπως πυρετός και ρίγη, πόνος στους μυς και στις αρθρώσεις και πονοκέφαλος, παρουσιάζονται κατά τις πρώτες τρεις ημέρες μετά τη χορήγηση του Zoledronic acid Teva Generics. Τα συμπτώματα είναι συνήθως ελαφριάς ως μέτριας βαρύτητας και υποχωρούν μέσα σε τρεις ημέρες. Ο γιατρός σας μπορεί να σας συστήσει κάποιο ελαφρύ αναλγητικό όπως ιβουπροφαίνη ή παρακεταμόλη για να μειώσει αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Η πιθανότητα εμφάνισης αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών μειώνεται με τις επόμενες δόσεις του Zoledronic acid Teva Generics.

Κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες πιθανόν να είναι σοβαρές

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

Ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός (κολπική μαρμαρυγή) έχει εμφανισθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν Zoledronic acid Teva Generics για μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση. Δεν είναι ξεκάθαρο προς το παρόν αν το Zoledronic acid Teva Generics προκαλεί αυτό τον ακανόνιστο καρδιακό ρυθμό, όμως αν παρουσιάσετε τέτοια συμπτώματα μετά τη λήψη του Zoledronic acid Teva Generics θα πρέπει να το αναφέρετε στον γιατρό σας.

Οίδημα και/ή πόνος στο σημείο της έγχυσης μπορεί να εμφανισθούν.

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

Δερματικές αντιδράσεις όπως ερυθρότητα.

Οίδημα, ερυθρότητα, πόνος και φαγούρα στα μάτια ή ευαισθησία των ματιών στο φως.

Μη γνωστές (η συχνότητά τους δεν μπορεί να υπολογισθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Πόνος στο στόμα, τα δόντια και τη γνάθο, οίδημα ή έλκη μέσα στο στόμα, μούδιασμα ή αίσθημα βάρους στην γνάθο ή χαλάρωση ενός δοντιού. Αυτά μπορεί να είναι σημάδια προσβολής της γνάθου (οστεονέκρωση). Ενημερώστε αμέσως τον οδοντογιατρό σας σε περίπτωση που εμφανίσετε τέτοια συμπτώματα.

Νεφρικές διαταραχές (π.χ. μειωμένη παραγωγή ούρων) μπορεί να εμφανισθούν. Ο γιατρός σας πρέπει να κάνει μια εξέταση αίματος για να ελέγξει τη λειτουργία των νεφρών σας πριν από κάθε χορήγηση του Zoledronic acid Teva Generics. Είναι σημαντικό να πίνετε τουλάχιστον 2 ποτήρια υγρού (όπως νερό), μέσα σε λίγες ώρες πριν από την χορήγηση του Zoledronic acid Teva Generics, σύμφωνα με τις οδηγίες του επαγγελματία υγείας.

Εάν παρουσιάσετε οποιαδήποτε από τις παραπάνω ανεπιθύμητες ενέργειες, πρέπει να επικοινωνήσετε αμέσως με τον γιατρό σας.

Το Zoledronic acid Teva Generics μπορεί επίσης να προκαλέσει και άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

Πυρετός

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

Πονοκέφαλος, ζάλη, ναυτία έμετος, διάρροια, πόνος στους μυς, πόνος στα κόκαλα και/ή τις αρθρώσεις, πόνος στην πλάτη, τα χέρια ή τα πόδια, συμπτώματα σαν της γρίπης, (π.χ. κόπωση, ρίγη, πόνος στις αρθρώσεις και τους μυς) ρίγη, αίσθημα κόπωσης και έλλειψη ενδιαφέροντος, αδυναμία, πόνος, αδιαθεσία.

Στους ασθενείς με νόσο του Paget έχουν αναφερθεί συμπτώματα λόγω χαμηλών επιπέδων ασβεστίου στο αίμα, όπως μυϊκοί σπασμοί ή μούδιασμα ή αίσθημα καύσου ιδιαίτερα στην περιοχή γύρω από το στόμα.

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

Γρίπη, λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού, μειωμένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων, απώλεια της όρεξης, αύπνια, υπνηλία που μπορεί να περιλαμβάνει ελαττωμένη εγρήγορση και επαγρύπνηση, αίσθημα μυρμηγκιάσματος ή μούδιασμα, υπερβολική κούραση, τρεμούλα, προσωρινή απώλεια συνείδησης, οφθαλμική λοίμωξη ή ερεθισμός ή φλεγμονή με πόνο και ερυθρότητα, αίσθημα περιστροφής, αυξημένη αρτηριακή πίεση, έξαψη, βήχας, δύσπνοια, ανακάτεμα στο στομάχι, πόνος στην κοιλιά, δυσκοιλιότητα, ξηροστομία, καούρα, δερματικό εξάνθημα, υπερβολική εφίδρωση, φαγούρα, ερυθρότητα του δέρματος, πόνος στον αυχένα, δυσκαμψία στους μυς, τα οστά και/ή τις αρθρώσεις, οίδημα των αρθρώσεων, μυϊκοί σπασμοί, πόνος στον ώμο, πόνος στύς μυς του θώρακα και τα πλευρά, φλεγμονή των αρθρώσεων, μυϊκή αδυναμία, μη φυσιολογικές δοκιμασίες νεφρικής λειτουργίας, μη φυσιολογική συχνουρία, οίδημα των χεριών, των αστραγάλων ή των ποδιών, δίψα, οδονταλγία, διαταραχές της γεύσης.

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα)

Μη σύνηθες κάταγμα του μηριαίου οστού, ιδιαίτερα σε ασθενείς σε μακροχρόνια θεραπεία για οστεοπόρωση, μπορεί να εμφανισθεί σπάνια. Επικοινωνήστε με το γιατρό σας εάν νιώσετε πόνο, αδυναμία ή ενόχληση στο μηρό σας, στο ισχίο σας ή στη βουβωνική σας χώρα, καθώς αυτό μπορεί να αποτελεί πρόωμη ένδειξη ενός πιθανού κατάγματος του μηριαίου οστού.

Μη γνωστές (η συχνότητά τους δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις που περιλαμβάνουν ζάλη και δυσκολία στην αναπνοή, οίδημα κυρίως στο πρόσωπο και το λαιμό, ελαττωμένη αρτηριακή πίεση, αφυδάτωση οφειλόμενη στα συμπτώματα που ακολουθούν τη χορήγηση όπως πυρετός, έμετος και διάρροια.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το/τη νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσεται το Zoledronic acid Teva Generics

Ο γιατρός, ο φαρμακοποιός ή ο νοσοκόμος σας γνωρίζει πώς να φυλάξει σωστά το Zoledronic acid Teva Generics.

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο σάκκο και στο κουτί μετά τη «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.
- Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.
- Μετά το άνοιγμα της φιάλης, η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει αποδειχθεί για 24 ώρες σε 2 έως 8°C και 25°C. Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν πρέπει να

χρησιμοποιείται αμέσως. Αν δε χρησιμοποιηθεί άμεσα, οι χρόνοι για την αποθήκευσή του προς χρήση και οι συνθήκες πριν τη χρήση είναι ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν πρέπει να ξεπερνούν τις 24 ώρες σε 2 έως 8°C. Αφήστε το διάλυμα να φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου πριν από τη χορήγηση.

- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε δυσχρωματισμό ή σωματίδια στο διάλυμα.
- Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης (ή στα σκουπίδια). Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Zoledronic acid Teva Generics

- Η δραστική ουσία είναι το zoledronic acid. Ένας σάκκος περιέχει 5 mg zoledronic acid (ως μονοϋδρικό). Κάθε ml διαλύματος περιέχει 0,05 mg zoledronic acid (ως μονοϋδρικό).
- Τα άλλα συστατικά είναι μαννιτόλη, νάτριο κιτρικό και ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του Zoledronic acid Teva Generics και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Zoledronic acid Teva Generics είναι ένα διαυγές και άχρωμο διάλυμα για έγχυση. Διατίθεται σε σάκκο από φύλλο πολυολεφίνης/στυρολίου-αιθυλενίου-βουτυλενίου (SEB) με εξωτερικό περίβλημα φύλλου αλουμινίου. Κάθε σάκκος περιέχει 100 ml διαλύματος. Κυκλοφορεί σε πολλαπλές συσκευασίες που περιέχουν 5 ή 10 σάκκους.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031GA Haarlem
Ολλανδία

Παραγωγός

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Táncsics Mihály út 82
2100 Gödöllő
Ουγγαρία

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Ολλανδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél: +32 3 820 73 73

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España

Teva Pharma S.L.U.
Tél: +34 91 387 32 80

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o
Tel: + 385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Ísland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt
Tel.: +36 1 288 64 00

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

ratiopharm Arzenimittel
Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97007-0

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 476 75 50

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +40 21 230 65 24

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5726 7911

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628500

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΕΣ ΤΟΥ ΤΟΜΕΑ ΥΓΕΙΟΝΟΜΙΚΗΣ ΠΕΡΙΘΑΛΨΗΣ

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης:

Τρόπος παρασκευής και χορήγησης του Zoledronic acid Teva Generics σε σάκκους

- Το Zoledronic acid Teva Generics 5 mg διάλυμα για έγχυση σε σάκκους είναι έτοιμο για χρήση.

Για εφάπαξ χρήση μόνο. Τυχόν αχρησιμοποίητο διάλυμα πρέπει να απορρίπτεται. Μόνο διαυγές διάλυμα, ελεύθερο από σωματίδια και δυσχρωματισμό πρέπει να χρησιμοποιείται. Το Zoledronic acid Teva Generics δεν πρέπει να αναμειγνύεται ή να χορηγείται ενδοφλέβια με οποιοδήποτε άλλο φαρμακευτικό προϊόν και πρέπει να χορηγείται με χωριστή ανοικτή γραμμή έγχυσης υπό σταθερό ρυθμό έγχυσης. Ο χρόνος έγχυσης δεν πρέπει να είναι μικρότερος από 15 λεπτά. Το Zoledronic acid Teva Generics δεν πρέπει να έρχεται σε επαφή με διαλύματα που περιέχουν ασβέστιο. Εάν διατηρηθεί στο ψυγείο, το διάλυμα πρέπει να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου πριν τη χορήγηση. Άσηπτες τεχνικές πρέπει να ακολουθούνται κατά την προετοιμασία της έγχυσης. Η έγχυση πρέπει να πραγματοποιείται σύμφωνα με την καθιερωμένη ιατρική πρακτική.

Πώς να φυλάσσετε το Zoledronic acid Teva Generics

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Να μην χρησιμοποιείτε το Zoledronic acid Teva Generics μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο σάκκο.
- Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.
- Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει αποδειχθεί για 24 ώρες σε 2 έως 8°C και 25°C. Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Αν δε χρησιμοποιηθεί άμεσα, οι χρόνοι για την αποθήκευσή του προς χρήση και οι συνθήκες πριν τη χρήση είναι ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν πρέπει να ξεπερνούν τις 24 ώρες σε 2 έως 8°C.