

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

Ravimil on müügiluba lõppenud

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zoledronic acid Teva Generics 5 mg infusioonilahus pudelis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga pudel sisaldab 5 mg zoledroonhapet (*Acidum zoledronicum*) (monohüdraadina).

Üks ml lahust sisaldab 0,05 mg zoledroonhapet (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahus

Selge ja värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Osteoporoosi ravi

- postmenopausis naistel
- täiskasvanud meestel

suurenenud riskiga luumurdude tekke korral, sh madalast asendist kukkumise tagajärjel tekkinud reieluu proksimaalse osa murru korral.

Süsteemse pikaajalise glükokortikoidraviga seotud osteoporoosi ravi

- postmenopausis naistel
- täiskasvanud meestel

kellel on suurenenud luumurdude tekke risk.

Pageti luutõve ravi täiskasvanutel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Patsiendid peavad olema enne zoledroonhappe manustamist piisavalt hüdreeritud. See on eriti oluline eakate ja diureetilist ravi saavate patsientide puhul.

Zoledroonhappe ravi ajal on soovitatav kasutada piisavas koguses kaltsiumi ja D-vitamiini preparaate.

Osteoporoos

Osteoporoosi raviks postmenopausis naistel, osteoporoosi raviks meestel ja süsteemsest pikaajalisest glükokortikoidravist põhjustatud osteoporoosi raviks on soovitatav annus üks 5 mg zoledroonhappe intravenoosne infusioon manustatuna üks kord aastas.

Optimaalne bisfosfonaatravi kestus osteoporoosi korral ei ole määratud. Ravi jätkamise vajadust tuleb taashinnata perioodiliselt kaaludes võimalikke zoledroonhappe riske ja kasu individuaalsetele patsientidele, eriti viie või enama kasutusaasta järel.

Hiljutise seisvast või madalamast asendist kukkumise tagajärjel tekkinud reieluu proksimaalse osa murruga patsientidele on soovitatav manustada zoledroonhappe infusiooni vähemalt kaks nädalat

pärast reieluu proksimaalse osa murru paranemist (vt lõik 5.1). Hiljutise seisvast või madalamast asendist kukkumise tagajärjel tekkinud reieluu proksimaalse osa murruga patsientidele on enne esimest zoledroonhappe infusiooni soovitatav suukaudselt või intramuskulaarselt manustada löökannusena 50 000 kuni 125 000 RÜ D-vitamiini.

Pageti luutõbi

Pageti luutõve raviks võib zoledroonhapet välja kirjutada vaid arst, kellel on Pageti luutõve ravi kogemused. Soovitatav annus on üks 5 mg zoledroonhappe intravenoosne infusioon. Pageti'i luutõvega patsientidel on soovitatav kasutada piisavas koguses kaltsiumi, mis vastab vähemalt 500 mg-le kaltsiumile kaks korda ööpäevas, vähemalt 10 päeva jooksul pärast zoledroonhappe ravi algust (vt lõik 4.4).

Pageti tõve korduv ravi: Pärast Pageti'i tõve esimest ravikuuri zoledroonhappega on ravivastuse saavutanud patsientidel täheldatud pikaaegset remissiooni. Korduva ravi hulka kuulub täiendav 5 mg zoledroonhappe intravenoosne infusioon pärast üheaastast või pikemat vaheaega esimese ravikuuriga patsientidel, kellel on tekkinud retsidiiv. Pageti tõve korduva ravi kohta on andmed puudulikud (vt lõik 5.1).

Patsientide eripopulatsioonid

Neerukahjustusega patsiendid

Zoledroonhappe on vastunäidustatud patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on <35 ml/min (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Annuse kohaldamine ei ole vajalik patsientidel kreatiniini kliirensiga ≥ 35 ml/min.

Maksakahjustusega patsiendid

Annuse kohaldamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Eakad (≥ 65 aasta)

Annuse kohaldamine ei ole vajalik, sest ravimi biosaadavus, jaotumine ja eliminatsioon on eakatel ja noorematel patsientidel sarnane.

Lapsed

Zoledroonhappe ohutus ja efektiivsus lastel ja alla 18 aasta vanustel noorukitel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Intravenoosne.

Zoledroonhapet (5 mg 100 ml-s manustamisvalmis infusioonilahuses) manustatakse antud püsiva infusioonikiirusega ventileeritava infusioonisüsteemi kaudu. Infusiooni aeg ei tohi olla vähem kui 15 minutit. Zoledroonhappe infusiooni kohta vt informatsiooni lõigus 6.6.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine, mõne bisfosfonaadi või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Hüpokaltseemiaga patsiendid (vt lõik 4.4).
- Raske neerukahjustus kreatiniini kliirensiga <35 ml/min (vt lõik 4.4).
- Rasedus ja rinnaga toitmine (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Neerufunktsioon

Zoledroonhappe kasutamine raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens <35 ml/min) patsientidel on vastunäidustatud suurenenud neerupuudulikkuse riski tõttu selles populatsioonis.

Zoledroonhappe manustamise järel on täheldatud neerufunktsiooni halvenemist (vt lõik 4.8), eriti neerufunktsiooni häire või teiste riskitegurite olemasolul, näiteks kõrge iga, teiste nefrotoksiliste ravimite samaaegne kasutamine, samaaegne ravi diureetikumidega (vt lõik 4.5) või dehüdratsioon pärast zoledroonhappe manustamist. Neerufunktsiooni halvenemist on patsientidel täheldatud ka pärast ühekordset manustamist. Harvadel juhtudel on olemasoleva neerufunktsiooni halvenemise või ülalkirjeldatud riskiteguritega patsientidel täheldatud dialüüsravi nõudnud või surmaga lõppenud neerupuudulikkust.

Renaalsete kõrvaltoimete tekkeriski minimeerimiseks tuleb järgida alljärgnevaid ettevaatusabinõusid:

- Enne iga zoledroonhappe annuse manustamist tuleb Cockcroft-Gault'i valemi järgi arvutada kreatiniini kliirens vastavalt patsiendi tegelikule kehakaalule.
- Olemasoleva neerufunktsiooni häirega patsientidel võib mööduv vere kreatiniinisalduse tõus olla suurem.
- Vastava riskiga patsiendid tuleb kaaluda veres kreatiniinisalduse jälgimise vajadust.
- Zoledroonhappe samaaegsel kasutamisel koos teiste ravimitega, mis võivad halvendada neerufunktsiooni tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.5).
- Patsiendid, eelkõige aga eakad ja diureetikume saavad patsiendid peavad olema enne zoledroonhappe manustamist adekvaatselt hüdreeritud.
- Zoledroonhappe ühekordne annus ei tohi ületada 5 mg ning infusiooni kestus peab olema vähemalt 15 minuti (vt lõik 4.2).

Hüpokaltseemia

Varasem hüpokaltseemia peab enne zoledroonhappe ravi algust olema ravitud adekvaatse koguse kaltsiumi ja D-vitamiini manustamisega (vt lõik 4.3). Ka teised mineraalainete metabolismi häired peavad olema efektiivselt ravitud (nt vähenenud paratüreoidne reserv, kaltsiumi intestinaalne malabsorptsioon). Arstid peavad kaaluma nende patsientide kliinilist jälgimist.

Pageti luutõvele on iseloomulik luukoe kiirenenud ainevahetus. Zoledroonhappe luukoe ainevahetust mõjutava toime kiire alguse tõttu võib esineda mööduvat, mõnikord sümptomaatilist hüpokaltseemiat, seda eriti esimese kümne päeva jooksul pärast zoledroonhappe infusiooni (vt lõik 4.8).

Zoledroonhappe ravi ajal on soovitatav võtta piisavas koguses kaltsiumi ja D-vitamiini preparaate. Lisaks on Pageti tõvega haigetele oluline täiendav kaltsiumi manustamine (annuses, mis vastab vähemalt 500 mg kaltsiumile kaks korda ööpäevas), vähemalt 10 päeva jooksul pärast zoledroonhappe ravi algust (vt lõik 4.2).

Patsiente tuleb informeerida hüpokaltseemia sümptomitest ning neile tuleb tagada adekvaatne monitooring riskiperioodi jooksul. Pageti tõvega haigetel on soovitatav enne zoledroonhappe infusiooni mõõta seerumi kaltsiumisisaldust.

Harva on teatatud bisfosfonaate, sealhulgas zoledroonhapet saavatel patsientidel tugevast ja mõnikord halvavast luu-, liiges- ja/või lihaskahjust (vt lõik 4.8).

Lõualuu osteonekroos

Zoledroonhappega ravitud patsientidel on teatatud lõualuu osteonekroosi juhtudest. Paljud juhud on seotud dentaalsete protseduuridega, näiteks hambaekstraktsioon. Kaasnevate riskifaktoritega (nt kasvaja, kemoteeraapia, antiangiogeensed ravipreparaadid, kortikosteroidid, puudulik suuhügieen) patsientidel tuleb enne bisfosfonaatidega ravi alustamist teostada hammaste ülevaatus ja asjakohane preventiivne hambaravi. Edasise ravi ajal peaksid need patsiendid võimalusel hoiduma invasiivsetest dentaalsetest protseduuridest. Bisfosfonaatidega ravi ajal tekkinud lõualuu osteonekroosi korral võib dentaalkirurgia halvendada patsiendi seisundit. Ei ole teada, kas bisfosfonaatravi katkestamine vähendab lõualuu osteonekroosi tekkeriski patsientidel, kes vajavad dentaalseid protseduure. Igal konkreetsel juhul peab raviarst hindama võimalikku kasu/riski suhet ning lähtudes sellest kavandama edasise tegevuse.

Reieluu atüüpilised murrud

Peamiselt pikaajaliselt osteoporoosi raviks bisfosfonaatravi saavatel patsientidel on teatatud atüüpilistest reieluu subtrohhanteersetest ja diafüüsi murdudest. Need risti- või lühikesed põikimurrud võivad tekkida reieluu igas osas – vahetult allpool väikest pöörli kuni ülalpool põndaülist laienemist. Need murrud tekivad mittetraumaatilistena või pärast minimaalset traumat ning mõned patsiendid kogevad enne täieliku reieluumurru teket nädalaid või kuid kehtvat valu reies või kubemes, millega sageli kaasnevad pingemurru kuvatavad tunnused. Murrud on sageli kahepoolised, mistõttu tuleb reieluu keskosa murruga bisfosfonaatravi saavatel patsientidel uurida ka vastaspoolset reieluud. Teatatud on ka selliste murdude halvast paranemisest. Patsientidel, kellel kahtlustatakse atüüpilist reieluumurdu, tuleb patsiendi seisundi ja individuaalse kasu-riski hindamise järel kaaluda bisfosfonaatravi lõpetamist.

Bisfosfonaatravi ajal tuleb patsiente nõustada, et nad teataksid igasugusest valust reie, puusa või kubeme piirkonnas ja igal nimetatud sümptomitega patsiendil tuleb hinnata võimaliku atüüpilise reieluumurru esinemist.

Üldine

Onkoloogilisteks näidustusteks on saadaval teisi toimeainena zoledroonhapet sisaldavaid ravimeid. Patsiente, keda ravitakse Zoledronic acid Teva Generics'iga, ei tohi ravida samaaegselt nende ravimite või ühegi teise bisfosfonaadiga, sest nende ainete kombineeritud toimed ei ole teada.

Esimese kolme päeva jooksul pärast Zoledronic acid Teva Generics'i manustamist esinevaid manustamisjärgseid sümptomeid saab vähendada, kui manustada parasetamooli või ibuprofeeni vahetult pärast Zoledronic acid Teva Generics'i manustamist.

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) 100 ml kohta, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Uuringuid koostoimete kohta teiste ravimitega ei ole läbi viidud. Zoledroonhape ei metaboliseeru süsteemselt ega mõjuta inimese tsütokroom P450 ensüüme *in vitro* (vt lõik 5.2). Zoledroonhape ei seonu kuigi suurel määral plasmavalkudega (seondub ligikaudu 43...55%) ja seetõttu on koostoimed suure valgusiduvusega ravimite väljatõrjumise tasemel ebatõenäolised.

Zoledroonhape elimineeritakse organismist renaalse ekskretsiooni teel. Seetõttu tuleb olla ettevaatlik zoledroonhappe samaaegsel manustamisel koos ravimitega, mis võivad oluliselt halvendada neerufunktsiooni (nt aminoglükosiidid või diureetikumid, mis võivad põhjustada dehüdratatsiooni) (vt lõik 4.4).

Neerufunktsiooni halvenemisega patsientidel võib samaaegsel kasutamisel suurened peamiselt renaalsel teel eritavate ravimite süsteemne ekspositsioon.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Zoledroonhape on vastunäidustatud raseduse ajal (vt lõik 4.3). Zoledroonhappe kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed zoledroonhappega on näidanud reproduktsioonitoksilisi toimeid, sealhulgas väärangeid (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada.

Imetamine

Zoledroonhape on vastunäidustatud rinnaga toitmise ajal (vt lõik 4.3). On teadamata, kas zoledroonhape eritub inimese rinnapiima.

Rasestuda võivad naised

Zoledroonhapet ei soovitata fertiilses eas naistele.

Fertiilsus

Zoledroonhappe potentsiaali tekitada kõrvaltoimeid fertiilsusele hinnati rottidel vanem- ja F1-põlvkonnas. Tõenäoliselt ühendi poolt esile kutsutud skeletikaltsiumi mobiliseerimise pärssimisega seotult leiti tulemusena liigselt väljendunud farmakoloogiline toime, mis põhjustas bisfosfonaatide klassile omaselt sünnituseelse ja –järgse perioodi hüpokaltseemiat, düstookiat ja uuringu ennetähtaegse lõpetamise. Seega takistasid need tulemused zoledroonhappe kindlalt fertiilsusele avaldava toime lõplikku selgitamist inimestel.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Zoledronic acid Teva Generics'il ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele. Kõrvaltoimed, nagu pearinglus, võivad mõjutada autojuhtimise või masinatega töötamise võimet, kuigi zoledroonhappe vastava toime kohta ei ole uuringuid läbi viidud.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Keskmine patsientide protsent, kellel esinesid kõrvaltoimed, oli peale esimest teist ja kolmandat infusiooni vastavalt 44,7%, 16,7% ja 10,2%. Individuaalsete kõrvaltoimete sagedus peale esimest infusiooni oli: palavik (17,1%), müalgia (7,8%), gripilaadsed sümptomid (6,7%), artralgia (4,8%) ja peavalu (5,1%). Nende nähtude esinemine vähenes märkimisväärselt edasiste zoledroonhappe kord aastast manustatavate annustega. Enamik nendest esinesid esimese kolme päeva jooksul peale zoledroonhappe manustamist. Enamik nendest olid kerged kuni mõõdukad ja lahenesid kolme päeva jooksul alates nähtude tekkest. Väiksemas uuringus, kus kasutati kõrvaltoimete profülaktikat, oli patsientide suhtarv, kellel esinesid kõrvaltoimed, väiksem (pärast esimest, teist ja kolmandat infusiooni vastavalt 19,5%, 10,4% ja 10,7%).

HORIZON'is – Pöördelise tähtsusega luumurru uuring [*Pivotal Fracture Trial* (PFT)] (vt lõik 5.1) oli keskmine kodade fibrillatsiooni esinemine zoledroonhapet ja platseebot saavatel patsientidel vastavalt 2,5% (96 3862-st) ja 1,9% (75 3852-st). Tõsise kõrvaltoimena esineva kodade fibrillatsiooni sagedus tõusis zoledroonhapet saavatel patsientidel (1,3%) (51 3862-st) võrreldes platseebot saavate patsientidega (0,6%) (22 3852-st). Kodade fibrillatsiooni esinemissageduse suurenemise mehhanism on teadmata. Osteoporoosi uuringutes [PFT, HORIZON – korduva luumurru uuring (*Recurrence Fracture Trial*, RFT)] oli kodade fibrillatsiooni esinemissagedus zoledroonhapet saanutel (2,6%) ja platseebot saanutel (2,1%) sarnane. Tõsiste kodade fibrillatsiooni kõrvaltoimete esinemissagedus oli zoledroonhapet saanutel 1,3% ja platseebot saanutel 0,8%.

Kõrvaltoimed esitatud tabelina

Tabelis 1 on kõrvaltoimed esitatud MedDRA-süsteemi organklasside ja esinemissageduse kategooriate järgi. Esinemissageduse kategooriad on esitatud järgmise konventsiooni kohaselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1

Infektsioonid ja infestatsioonid	<i>Aeg-ajalt</i>	Gripp, nasofarüngiit
Vere ja lümfisüsteemihäired	<i>Aeg-ajalt</i>	Aneemia
Immuunsüsteemi häired	<i>Teadmata**</i>	Ülitundlikkusreaktsioonid, sh harva bronhokonstriksioon, urtikaaria ja angioödeem ning väga harva anafülaktiline reaktsioon/šokk
Ainevahetus- ja toitumishäired	<i>Sage</i> <i>Aeg-ajalt</i>	Hüpokaleemia* Anoreksia, söögiisu vähenemine
Psühhiaatrilised häired	<i>Aeg-ajalt</i>	Insomnia
Närvisüsteemi häired	<i>Sage</i>	Peavalu, pearinglus

	<i>Aeg-ajalt</i>	Letargia, paresteesia, unisus, treemor, süngoop, düsgeusia
Silma kahjustused	<i>Sage</i> <i>Aeg-ajalt</i> <i>Harv</i> <i>Teadmata**</i>	Okulaarne hüpereemia Konjunktiviit, silma valu Uveit, episkleriit, iriit Skleriit ja silmakoopta põletik
Kõrva ja labürindi kahjustused	<i>Aeg-ajalt</i>	Vertiigo
Südame häired	<i>Sage</i> <i>Aeg-ajalt</i>	Kodade fibrillatsioon Palpitatsioon
Vaskulaarsed häired	<i>Aeg-ajalt</i> <i>Teadmata**</i>	Hüpertensioon, õhetus Hüpotensioon (mõnedel olemasolevate riskifaktoritega patsientidel)
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	<i>Aeg-ajalt</i>	Köha, düspnoe
Seedetrakti häired	<i>Sage</i> <i>Aeg-ajalt</i>	Iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus Düspepsia, ülakõhuvalu, kõhuvalu, gastroösofageaalne reflukshaigus, kõhukinnisus, suukuivus, ösofagiit, hambavalu, gastriit
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	<i>Aeg-ajalt</i>	Lööve, hüperhidroos, kihelus, erüteem
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	<i>Sage</i> <i>Aeg-ajalt</i> <i>Harv</i> <i>Teadmata**</i>	Müalgia, artralgia, luuvalu, seljavalu, valu jäsemetes Kaelavalu, lihas-skeleti jäikus, liigeste turse, lihasspasmid, õlavalu, lihas-skeleti rindkerevalu, lihas-skeletivalu, liigeste jäikus, artriit, lihasnõrkus Atüüpilised reieluu subtrochantersed ja diafüüsi murrud† (bisfosfonaatide klassi kõrvaltoime) Lõualuu osteonekroos (vt lõik 4.4 ja lõik 4.8 „Ravimiklassi kõrvaltoimed“)
Neerude ja kuseteede häired	<i>Aeg-ajalt</i> <i>Teadmata**</i>	Vere kreatiniinisalduse suurenemine, pollakisuuria, proteiinuuria Neerukahjustus. Neerufunktsiooni häire ja teiste riskitegurite olemasolul, näiteks kõrge iga, teiste nefrotoksiliste ravimite samaaegne kasutamine, samaaegne ravi diureetikumidega või dehüdratsioon pärast Zoledronic acid Teva Generics'i manustamist (vt lõik 4.4 ja lõik 4.8 „Ravimiklassi kõrvaltoimed“), on harvadel juhtudel teatatud ka dialüüsravi nõudnud või surmaga lõppenud neerupuudulikkusest.
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	<i>Väga sage</i> <i>Sage</i> <i>Aeg-ajalt</i> <i>Teadmata**</i>	Palavik Gripisarnased sümptomid, külmavärinad, väsimus, astenia, valu, halb enesetunne, infusioonikoha reaktsioon Perifeerne ödeem, janu, akuutse faasi reaktsioon, mittekardiaalne rindkerevalu Dehüdratsiooni teke sekundaarselt annustamisjärgsetele sümptomitele, nt palavik, oksendamine ja kõhulahtisus
Uuringud	<i>Sage</i> <i>Aeg-ajalt</i>	C-reaktiivse valgu tõus Hüpokaltseemia

#	Patsientidel, kes manustasid samaaegselt glükokortikosteroide.
*	Sage ainult Pageti tõve puhul.
**	Tugineb turuletulekujärgsetel teadatel. Esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete põhjal.
†	Teatatud turuletulekujärgselt.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Ravimiklassi kõrvaltoimed:

Neerukahjustus

Zoledroonhapet on seostatud neerukahjustusega, mille tulemuseks on neerufunktsiooni halvenemine (nt seerumi kreatiniini taseme tõus) ning harvadel juhtudel äge neerupuudulikkus. Pärast zoledroonhappe manustamist on täheldatud neerukahjustust, eriti eelneva neerufunktsiooni häire või täiendava riskifaktoriga patsientidel (nt kõrge iga, onkoloogilised kemoteraapiat saavad patsiendid, samaaegne ravi nefrotoksiliste ravimitega, samaaegne diureetiline ravi, raske dehüdratsioon jne), kellest enamik said 4 mg annuse iga 3...4 nädala järel, kuid seda on täheldatud patsientidel ka pärast ühekordset manustamist.

Osteoporoosi kliinilises uuringus olid muutused kreatiniini kliirensis (mõõdetuna kord aastas enne manustamist) ja neerupuudulikkuse ning –kahjustuse esinemissagedus võrreldavad nii zoledroonhappe kui ka platseebo grupis kolme aasta jooksul. Mõõduvat seerumi kreatiniini taseme tõusu esines 10 päeva jooksul 1,8% zoledroonhappega ravitud patsientidel *versus* 0,8% platseebot saanud patsientidel.

Hüpokaltseemia

Osteoporoosi kliinilises uuringus esines pärast zoledroonhappe manustamist ligikaudu 0,2% patsientidel märgatavat seerumi kaltsiumisisalduse langust (vähem kui 1,87 mmol/l). Hüpokaltseemia sümptomaatilisi juhte ei täheldatud.

Pageti tõve uuringutes esines sümptomaatilist hüpokaltseemiat ligikaudu 1% patsientidest, kellel kõigil see taandus.

Vastavalt laboratoorsetele analüüsidele esines mahukas kliinilises uuringus zoledroonhappega ravitud patsientide hulgas mõõduvat asümptomaatilist kaltsiumitaseme langust alla normaalse taseme (vähem kui 2,10 mmol/l) 2,3% patsientidest võrreldes 21%-ga zoledroonhappega ravitud patsientidest Pageti tõve uuringute puhul. Hüpokaltseemia sagedus oli palju väiksem peale järgnevaid infusioone.

Kõik Pageti tõve, reieluu proksimaalse osa murrule järgnevate kliiniliste murdude ennetamise ja postmenopausaalse osteoporoosi uuringutes osalenud patsiendid said piisavalt D-vitamiini ja kaltsiumi preparaate (vt ka lõik 4.2). Hiljutisele reieluu proksimaalse osa murrule järgnevate kliiniliste murdude ennetamise uuringus ei määratud D-vitamiini taset rutiinselt, kuid enamik patsiente sai enne zoledroonhappe manustamist lõökannuse D-vitamiini (vt lõik 4.2).

Paiksed reaktsioonid

Mahukas kliinilises uuringus teatati pärast zoledroonhappe manustamist paiksetest reaktsioonidest infusioonikohas (0,7%) nagu näiteks punetus, turse ja/või valu.

Lõualuu osteonekroos

Aeg-ajalt on bisfosfonaatidega, kaasa arvatud zoledroonhappega ravitud patsientidel, peamiselt vähihaigetel, teatatud osteonekroosi (peamiselt lõualuus) tekkest. Paljudel neist patsientidest on esinenud lokaalse infektsiooni tunnused, kaasa arvatud osteomüeliit ning enamik neist juhtudest on tekkinud vähihaigetel hambaekstraktsiooni või muude lõualuul teostatud kirurgiliste protseduuride järgselt. Lõualuu osteonekroosil on mitmeid hästi dokumenteeritud riskifaktoreid, nagu kasvaja, kaasnev ravi (nt kemoteraapia, antiangiogeensed ravimpreparaadid, radioteraapia, kortikosteroidid) ja kaasuvad haigused (nt aneemia, koagulopaatia, infektsioon, suuõõne haigused). Nendel haigetel tuleb paranemisperioodi võimaliku pikenemise vältimiseks hoiduda dentaalkirurgiast (vt lõik 4.4). 7736 patsiendiga mahukas kliinilises uuringus teatati lõualuu osteonekroosist ühel zoledroonhappega ravitud patsiendil ja ühel platseeboga ravitud patsiendil. Mõlemad juhud lahenesid.

Reieluu atüüpilised murrud

Toetudes turuletulekujärgsele kogemusele, on teatatud järgnevatest kõrvaltoimetest (sagedus – harv): Atüüpilised reieluu subtrohhanteersed ja diafüüsi murrud (bisfosfonaatide klassi kõrvaltoime).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilised kogemused üleannustamise korral on limiteeritud. Soovitatust suurema annuse saanud patsiente tuleb hoolikalt jälgida. Kui üleannustamise tagajärjel tekib kliiniliselt oluline hüpokaltseemia, võib saavutada taastumise suukaudse kaltsiumi ja/või kaltsiumglükonaadi intravenoosse infusiooni manustamisega.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: luuhaiguste raviks kasutatavad ained, bisfosfonaadid, ATC-kood: M05BA08.

Toimemehhanism

Zoledroonhape kuulub lämmastikku sisaldavate bisfosfonaatide gruppi ja toimib otseselt luukoosse. Ta on osteoklastide poolt põhjustatud luu resorptsiooni inhibiitor.

Farmakodünaamilised toimed

Bisfosfonaatide selektiivne toime luudele põhineb nende suurel afiinsusel mineraliseerunud luu suhtes.

Zoledroonhappe põhiline molekulaarne sihtmärk osteoklastides on ensüüm farnesüülpürofosfaadi süntaas. Zoledroonhappe pikk toime kestus on tingitud selle suurest afiinsusest farnesüülpürofosfaadi (FPP) süntaasi aktiivse seondumiskoha ja luu mineraalide suhtes.

Zoledroonhappe ravi vähendas kiiresti luukoe ringlust kõrgeenenud postmenopausaalselt tasemelt täheldatud madalaimale resorptsioonimarkerite tasemele 7. päeval ja formatsioonimarkerite tasemele 12 nädalal. Pärast seda stabiliseerusid luumarkerid menopausi eelsele tasemele. Luukoe ringluse progresseeruvat vähenemist korduval kord aastas manustamisel ei täheldatud.

Kliiniline efektiivsus postmenopausaalse osteoporoosi ravis (PFT)

Zoledroonhapet manustati 5 mg üks kord aastas 3. järjestikusel aastal ning selle efektiivsust ja ohutust on demonstreeritud postmenopausis naistel (7736 naist vanuses 65...89 aastat), kellel oli: reieluukaela luu mineraalne tihedus (LMT) T-skooriga $\leq -1,5$ ning vähemalt kaks kerget või üks keskmise raskusega olemasolev lülilmurd; või reieluukaela LMT T-skoor $\leq -2,5$ olemasolevate lülilmurdudega või ilma. 85% patsientidest polnud enne ravitud bisfosfonaadiga. Naised, kellel hinnati lülilmurdude esinemissagedust, ei saanud samaaegset osteoporoosiravi, mis oli lubatud naistele, kes osalesid reieluu proksimaalse osa murdude ja kõigi kliiniliste luumurdude hindamisel. Samaaegne osteoporoosiravi hõlmas järgmisi ravimeid: kaltsitoniin, raloksifeen, tamoksifeen, hormoonasendusravi, tiboloon, kuid välistas teised bisfosfonaadid. Kõik naised said 1000 kuni 1500 mg kaltsiumi ja 400 kuni 1200 RÜ D-vitamiini preparaate iga päev.

Toime morfoomeetrilistele lülilmurdudele

Zoledroonhape vähendas oluliselt ühe või enama uue lülilmurru esinemissagedust kolme aasta jooksul ning juba pärast üheaastast ravi (vt tabel 2).

Tabel 2 Kokkuvõte toimest lülilmurdudele 12, 24 ja 36 kuu möödudes

Tulemusnäitaja	Zoledroonh ape (%)	Platseebo (%)	Luumurdude esinemissageduse absoluutse vähenemise % (CI)	Luumurdude esinemissageduse suhtelise vähenemise % (CI)
Vähemalt üks uus lülilmurd (0...1 aastat)	1,5	3,7	2,2 (1,4, 3,1)	60 (43, 72)**
Vähemalt üks uus lülilmurd (0...2 aastat)	2,2	7,7	5,5 (4,4, 6,6)	71 (62, 78)**
Vähemalt üks uus lülilmurd (0...3 aastat)	3,3	10,9	7,6 (6,3, 9,0)	70 (62, 76)**
** p <0,0001				

75-aastastel ja vanematel patsientidel vähendas zoledroonhappe lülilmurdude tekke riski 60% võrreldes platseeboga (p<0,0001).

Toime reieluu proksimaalse osa murdudele

Zoledroonhappe toime tulemusena vähenes reieluu proksimaalse osa murdude risk järjepidevalt 3 aasta jooksul 41% (95% CI, 17...58%). Reieluu proksimaalse osa murdude esinemissagedus oli 1,44% zoledroonhappega ravitud patsientidel ja 2,49% platseebot saanud patsientidel. Riski vähenemine oli 51% bisfosfonaat-ravi mittesaavatel patsientidel ja 42% patsientidel, kellel oli lubatud samaaegselt võtta osteoporoosi ravi.

Toime kõigile kliinilistele luumurdudele

Kõigi kliiniliste luumurdude diagnoos põhines radioloogilisel ja/või kliinilisel leiul. Tulemuste kokkuvõte on esitatud tabelis 3.

Tabel 3 Põhiliste kliiniliste luumurdude esinemissageduse ravidevaheline võrdlus 3 aasta jooksul

Tulemusnäitaja	Zoledroonh ape (N=3875) esinemis- sagedus (%)	Platseebo (N=3861) esinemis- sagedus (%)	Luumurdude esinemissageduse absoluutne vähenemine % (CI)	Luumurdude esinemissageduse suhtelise riski vähenemine % (CI)
Igasugune kliiniline luumurd (1)	8,4	12,8	4,4 (3,0; 5,8)	33 (23; 42)**
Kliiniline lülilmurd (2)	0,5	2,6	2,1 (1,5; 2,7)	77 (63; 86)**
Mittelülilmurd (1)	8,0	10,7	2,7 (1,4; 4,0)	25 (13; 36)*
*p-väärtus <0,001, **p-väärtus <0,0001 (1) Välja arvatud sõrme-, varba- ja näokolju luude murrud (2) Kaasa arvatud kliinilised rindkere- ja nimmelülide murrud				

Toime luu mineraalsele tihedusele (LMT)

Zoledroonhappe toimel suurenes oluliselt lülisamba nimmeosa, reieluu proksimaalse osa ja radiuse distaalse osa LMT võrreldes platseeboga kõigil ajahetkedel (6, 12, 24 ja 36 kuu möödudes). Ravi zoledroonhappega viis LMT suurenemiseni 6,7% lülisamba nimmeosas; 6,0% reieluu proksimaalses osas; 5,1% reieluukaelas ja 3,2% radiuse distaalses osas 3 aasta jooksul platseeboga võrreldes.

Luu histoloogia

Luubiopsiad niudeluuharjast võeti 1 aasta pärast kolmandat iga-aastast manustamist 152 osteoporoosiga postmenopausis patsiendilt, kes sai zoledroonhappe ravi (N=82) või platseebot (N=70). Histomorfomeetriline analüüs näitas luuainevahetuse 63% vähenemist. Zoledroonhappe ravi saanud patsientidel ei leitud osteomalaatsiat, luuüdi fibroosi ega ebaküpse luu moodustumist. Märgistatud tetratsükliini leiti kõigis zoledroonhappe ravi saanud patsientidelt võetud 82 biopsia

preparaadis peale ühe. Mikrokompjuutertomograafia (μ CT) analüüs näitas suurenenud trabekulaarse luu hulka ja trabekulaarse luu arhitektuuri säilumist zoledroonhappega ravitud patsientidel platseeboga võrreldes.

Luuainevahetuse markerid

Luuspetsiifilise alkaalse fosfataasi (BSAP), seerumi I tüüpi kollageeni N-terminaalse propeptiidi (P1NP) ja seerumi beeta-C-telopeptiidide (b-CTX) sisaldust hinnati perioodiliste intervallide järel kogu uuringu vältel patsientide alamrühmades, kuhu kuulus 517...1246 patsienti. Ravi 5 mg zoledroonhappega aastas vähendas oluliselt BSAP sisaldust 30% algväärtusest 12 kuu möödudes, mis püsis 28% madalam algväärtusest 36 kuu möödudes. P1NP vähenes oluliselt 61% algväärtusest 12 kuu möödudes ja püsis 52% madalam algväärtusest 36 kuu möödudes. B-CTX vähenes oluliselt 61% algväärtusest 12 kuu möödudes ja püsis 55% madalam algväärtusest 36 kuu möödudes. Kogu selle aja jooksul olid luuainevahetuse markerid iga aasta lõpus premenopausile iseloomulikus vahemikus. Korduv annustamine ei viinud luuainevahetuse markerite edasise languseni.

Toime patsiendi pikkusele

Kolmeaastases osteoporoosi uuringus mõõdeti seisvas asendis pikkust kord aastas stadiomeetri abil. zoledroonhappe rühmas oli pikkuse kadu ligikaudu 2,5 mm väiksem kui platseeborühmas (95% CI: 1,6 mm, 3,5 mm) [$p < 0,0001$].

Haiguspäevad

Zoledroonhappe toimel vähenes oluliselt keskmine piiratud aktiivsuse ja seljavalu tõttu voodirežiimil veedetud päevade arv, vastavalt 17,9 päeva ja 11,3 päeva võrra platseeboga võrreldes. Oluliselt vähenes ka keskmine piiratud aktiivsuse ja luumurdude tõttu voodirežiimil veedetud päevade arv, vastavalt 2,9 päeva ja 0,5 päeva võrra platseeboga võrreldes (kõik $p < 0,01$).

Osteoporoosi ravi kliiniline efektiivsus luumurru suurenenud riskiga patsientidel pärast hiljutist reieluu proksimaalse osa murdu (RFT)

Kliiniliste luumurdude, sh lülilmurdude, mitte-lülilmurdude ja reieluu proksimaalse osa murdude esinemissagedust hinnati hiljutise (90 päeva) seisvast või madalamast asendist kukkumise tagajärjel tekkinud reieluu proksimaalse osa murruga 2 127-l 50...95-aastaselt (keskmine vanus 74,5 aastat) mehel ja naisel, keda jälgiti uuringuravimi foonil keskmiselt 2 aastat. Ligikaudu 42%-l patsientidest oli reieluukaela LMT T-skoor alla -2,5 ja umbes 45%-l patsientidest oli reieluukaela LMT T-skoor üle -2,5. Zoledroonhapet manustati üks kord aastas kuni vähemalt 211-l uuringus osalejal oli tekkinud kinnitatud kliiniline luumurd. D-vitamiini taset rutiinselt ei määratud, kuid 2 nädalat enne infusiooni anti enamikele patsientidele lookannus D-vitamiini (50000 kuni 125000 RÜ suu kaudu või lihasesiseselt). Kõik patsiendid said iga päev toidulisandina 1000 kuni 1500 mg kaltsiumi koos 800 kuni 1200 RÜ D-vitamiiniga. 95% patsientidest tehti infusioon kaks või enam nädalat peale reieluu proksimaalse osa murru paranemist ja keskmine infusiooni ajastus oli ligikaudu kuus nädalat peale reieluu proksimaalse osa murru paranemist. Esmane efektiivsusnäitaja oli kliiniliste luumurdude esinemissagedus uuringuperioodi jooksul.

Toime kõikidele kliinilistele luumurdudele

Põhiliste kliiniliste luumurdude esinemissageduste muutused on toodud tabelis 4.

Tabel 4 Põhiliste kliiniliste luumurdude esinemissageduste ravidevaheline võrdlus

Tulemusnäitaja	Zoledroonhappe (N=1065) esinemissagedus (%)	Platseebo (N=1062) esinemissagedus (%)	Luumurdude esinemissageduse absoluutne vähenemine % (CI)	Luumurdude esinemissageduse suhtelise riski vähenemine % (CI)
Igasugune kliiniline luumurd (1)	8,6	13,9	5,3 (2,3;8,3)	35 (16;50)**
Kliiniline lülilmurd (2)	1,7	3,8	2,1 (0,5;3,7)	46 (8;68)**
Mittelülilmurd (1)	7,6	10,7	3,1 (0,3;5,9)	27 (2;45)*

*p-väärtus <0,05, **p-väärtus <0,01

(1) Välja arvatud sõrme-, varba- ja näokolju luude murrud

(2) Kaasa arvatud kliinilised rindkere- ja nimmelülide murrud

Uuring ei olnud kavandatud olulise erinevuse määramiseks reieluu proksimaalse osa murru osas, kuid täheldati uute reieluu proksimaalse osa murdude vähenemist.

Misiganes põhjusega suremus oli 10% (101 patsienti) zoledroonhappe grupis võrreldes 13%-ga (141 patsienti) platseebo-grupis. See vastab misiganes põhjusega surmariski vähenemisele 28% võrra ($p=0,01$).

Reieluu proksimaalse osa murru pikenenud paranemise juhtude esinemissagedus oli zoledroonhappe (34 [3,2%]) ja platseebo-grupis (29 [2,7%]) võrreldav.

Toime luu mineraalsele tihedusele (LMT)

HORIZON-RFT uuringus suurendas zoledroonhappe ravi oluliselt kogu reieluu proksimaalse osa ja reieluukaela LMT-d võrreldes platseeboga kõikidel ajahetkedel. Zoledroonhappe ravi tulemusena suurenes 24 kuu jooksul LMT kogu reieluu proksimaalses osas 5,4% ja reieluukaelas 4,3% võrreldes platseeboga.

Kliiniline efektiivsus meestel

HORIZON-RFT uuringusse kaasati 508 meest ja neist 185-l mõõdeti LMT-d 24 kuu möödumisel. Pärast 24 kuu möödumist täheldati zoledroonhappe ravi saanutel kogu reieluu proksimaalses osas LMT samasugust olulist tõusu 3,6% võrra nagu postmenopausis naistel HORIZON-RFT uuringus. Uuringu valim ei olnud piisav näitamaks kliiniliste luumurdude vähenemist meestel; zoledroonhappe ravi saanud meeste kliiniliste luumurdude esinemissagedus oli 7,5% ja platseebot saanutel 8,7%.

Teises meestel läbi viidud uuringus (uuring CZOL4461M2308) oli kord aastas tehtav zoledroonhappe infusioon mitte parem kui kord nädalas manustatav alendronaat selgroo nimmeosa LMT suurendamisel 24. kuul võrreldes algväärtusega.

Kliiniline efektiivsus süsteemse pikaajalise glükokortikoidraviga seotud osteoporoosi korral

Zoledroonhappe efektiivsust ja ohutust süsteemse pikaajalise glükokortikoidraviga seotud osteoporoosi ravis ja profülaktikas hinnati randomiseeritud, mitmekeskuselises, topeltpimedas, stratifitseeritud, aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud uuringus, kus osales 833 meest ja naist vanuses 18...85 aastat (meeste keskmine vanus 56,4 aastat; naistel 53,5 aastat), kes said ööpäevas >7,5 mg suukaudset prednisolooni (või samaväärset). Enne randomiseerimist stratifitseeriti patsiente glükokortikoidide kasutamise ajal vastavalt (≤ 3 kuud versus >3 kuud). Uuring kestis ühe aasta. Patsiendid randomiseeriti saama zoledroonhapet 5 mg ühekordse infusioonina päevas või suukaudset risedronaati 5 mg päevas ühe aasta jooksul. Kõik osalejad said 1000 mg kaltsiumit pluss 400...1000 RÜ D-vitamiini ööpäevas. Efektiivsus leidis tõestust juhul, kui 12. kuul demonstreeriti järjestikusest samaväärsust risedronaadiga lülisamba nimmeosa LMT protsentuaalse muutuse suhtes algväärtusest vastavalt ravi ja profülaktika alarühmades. Enamus patsiente sai jätkuvalt glükokortikoidide uuringu üheaastase kestuse jooksul.

Toime luu mineraalsele tihedusele (LMT)

12. kuul oli LMT suurenemine lülisamba nimmeosas ja reieluukaelas oluliselt suurem zoledroonhappe ravi rühmas kui risedronaadi puhul (kõik $p<0,03$). Patsientide alarühmas, kes said glükokortikoidide enne randomiseerimist rohkem kui 3 kuud, suurenes lülisamba nimmeosa LMT zoledroonhappe toimel 4,06% ja risedronaadi toimel 2,71% (keskmine erinevus: 1,36%; $p<0,001$). Patsientide alarühmas, kes said glükokortikoidide enne randomiseerimist 3 kuud või vähem, suurenes lülisamba nimmeosa LMT zoledroonhappe toimel 2,60% ja risedronaadi toimel 0,64% (keskmine erinevus: 1,96%, $p<0,001$). Uuringuga ei olnud võimalik demonstreerida kliiniliste luumurdude vähenemist võrreldes risedronaadiga. Luumurdude esinemissagedus oli 8 zoledroonhappega ravitud patsientidel ja 7 risedronaadiga ravitud patsientidel ($p=0,8055$).

Kliiniline efektiivsus Pageti luutõve ravis

Zoledroonhapet uuriti radiograafilise uuringuga kinnitatud, mõõduka kuni keskmise Pageti luutõvega (seerumi alkaalse fosfataasi keskmine tase uuringu alguses 2,6...3 korda üle ea-spetsiifilise ülemise normi piiri) nais- ja meessoost patsientidel vanuses üle 30 aasta.

Kahes 6-kuulises võrdlevas uuringus demonstreeriti 5 mg zoledroonhappe ühe infusiooni efektiivsust võrrelduna 30 mg risedronaadi päevase annusega 2 kuu jooksul. Kuue kuu möödudes oli zoledroonhappe grupi ravivastus ning seerumi alkaalse fosfataasi (SAP) näitajate normaliseerumine vastavalt 96% (169/176) ja 89% (156/176) võrrelduna risedronaadiga 74% (127/171) ja 58% (99/171) (kõikidel $p < 0,001$).

Koondandmetes täheldati nii zoledroonhappe kui ka risedronaadi kasutamisel võrreldavat valu tugevuse ja interferentsi skooride vähenemist 6 kuu jooksul võrrelduna algseisundiga.

Patsiendid, keda määratleti 6 kuulise põhiuuringu lõpuks ravivastuse saanuteks, osutasid sobilikeks kaasamiseks ulatuslikku jätku-uuringusse. Jätku-uuringus osalenud 153 zoledroonhappe ravi saanud ja 115 risedronaadiga ravitud patsiendist oli pärast keskmiselt 3,8 aastat kestnud jälgimisperioodi korduva ravi vajaduse tõttu (kliiniline hinnang) jätku-uuringu lõpetanud patsientide osakaal kõrgem risedronaadi korral (48 patsienti või 41,7%) kui zoledroonhappe korral (11 patsienti või 7,2%). Keskmine aeg Paget'i tõve korduva ravi vajaduse tõttu jätku-uuringu lõpetamiseni alates esialgsest annusest oli zoledroonhappe korral pikem (7,7 aastat) kui risedronhappe korral (5,1 aastat).

6 patsienti, kellel saavutati ravivastus 6 kuud pärast ravi zoledroonhappega ja kellel hiljem esines pikenenud jälgimisperioodi jooksul haiguse ägenemine, raviti zoledroonhappega keskmiselt 6,5 aasta jooksul alates esimesest ravikuurist kuni korduva ravikuurini. Kuuest patsiendist viiel esines 6 kuul SAP normaalvahemikus (Viimane Läbi Viidud Vaatlus, VLVV).

Luu histoloogiat hinnati 6 kuud pärast ravi seitsmel Pageti tõvega patsiendil, keda raviti 5 mg zoledroonhappega. Luu biopsia tulemused näitasid luukoe normaalset kvaliteeti, kusjuures ei täheldatud häireid luu remodelleerumises ning mineralisatsiooni defekte. Need leiud sobisid luu normaliseerunud ainevahetuse biokeemiliste markeritega.

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama zoledroonhappega läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta Pageti luutõve korral, suurenenud murruriskiga postmenopausis naistel, suurenenud murruriskiga osteoporoosiga meestel ning meestel ja naistel kliiniliste murdude ennetamisel pärast reieluu proksimaalse osa murde (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Zoledroonhappe annuste 2, 4, 8 ja 16 mg ühekordse ja korduva 5- ja 15-minutilise infusiooni manustamisel 64 patsiendile saadi järgmised farmakokineetilised andmed, mis osutasid annusest mitesõltuvaks.

Jaotumine

Pärast zoledroonhappe infusiooni algust suureneb aktiivse toimeaine plasmakontsentratsioon kiiresti, saavutades maksimumi infusiooniperioodi lõpuks, millele järgneb kiire langus <10% maksimumist 4 tunni pärast ja <1% 24 tunni pärast, järgneva pika-ajalise perioodiga väga madala kontsentratsiooniga, mis ei ületa 0,1% maksimumi tasemest.

Eritumine

Intravenoosselt manustatud zoledroonhappe elimineerub kolmefaasiliselt: kiire bifaasiline kadumine süsteemsest tsirkulatsioonist poolväärtusajaga $t_{1/2\alpha}$ 0,24 ja $t_{1/2\beta}$ 1,87 tundi, millele järgneb pikk eliminatsioonifaas lõpliku poolväärtusajaga $t_{1/2\gamma}$ 146 tundi. Pärast mitmekordset manustamist iga 28 päeva järel ei kumuleeru toimeaine plasmas. Varastes dispositsiooni faasides (alfa ja beeta, $t_{1/2}$ väärtused eespool) toimub arvatavasti kiire omastamine luukoe poolt ning eritumine neerude kaudu.

Zoledroonhape ei metaboliseeru ja eritatakse muutumatuna neerude kaudu. Esimese 24 tunni möödudes leidub $39 \pm 16\%$ manustatud annusest uriinis, allesjäänud osa seondub luukoega. Seondumine luuga on ühine kõikidele bisfosfonaatidele ja eeldatavasti tingitud struktuurilisest sarnasusest pürofosfaadiga. Sarnaselt teiste bisfosfonaatidega püsib zoledroonhape luudes väga pikka aega. Luukoest vabaneb see tagasi süsteemsesse vereringesse väga aeglaselt ja elimineerub neerude kaudu. Organismi kogukliirens on $5,04 \pm 2,5$ l/h, sõltuvalt annusest ning ei sõltu soost, east, rassist või kehakaalust. Zoledroonhappe plasmakliirensi inter- ja intraindividuaalsed erinevused olid vastavalt 36% ja 34%. Suurendades infusiooni aega 5 minutilt 15 minutile põhjustati infusiooni lõpus zoledroonhappe 30% kontsentratsiooni langus, kuid toimet plasmakontsentratsiooni kõvera alusele pindalale võrreldes ajaga ei ilmnenu.

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

Zoledroonhappega uuringuid koostoitmete kohta teiste ravimitega ei ole läbi viidud. Kuna zoledroonhape inimesel ei metaboliseeru ja aine leiti olevat ensüüm P450 suhtes vähese või olematu toimega, otsetoimiv ja/või pöördumatu metabolismist-sõltuv inhibiitor, siis zoledroonhape tõenäoliselt ei vähenda metaboolset kliirensit ainetel, mis metaboliseeruvad tsütokroom P450 ensüümsüsteemi kaudu. Zoledroonhape ei seonu kuigi suurel määral plasmavalkudega (seondub ligikaudu 43...55%) ja siduvus ei sõltu kontsentratsioonist. Seetõttu on kõrge valgusiduvusega ravimite väljatõrjumisel põhinevad koostoimed ebatõenäolised.

Patsientide eripopulatsioonid (vt lõik 4.2)

Neerukahjustus

Zoledroonhappe neerukliirens korreleerus kreatiniini kliirensiga, neerukliirens oli $75 \pm 33\%$ kreatiniini kliirensist, mille keskmine väärtus 64 uuritud patsiendil oli keskmiselt 84 ± 29 ml/min (vahemikus 22 kuni 143 ml/min). Kerge kuni mõõduka neerukahjustuse korral täheldati $AUC_{(0-24hr)}$ vähest suurenemist, ligikaudu 30...40% võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega ja sõltumata neerufunktsioonist ei täheldatud korduvannustes ravimi kuhjumist, mis viitab sellele, et zoledroonhappe annuse kohaldamine kerge ($Cl_{cr} = 50...80$ ml/min) ja mõõduka neerukahjustuse korral kreatiniinikliirensiga kuni 35 ml/min, ei ole vajalik. Zoledroonhappe kasutamine raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens <35 ml/min) patsientidel on vastunäidustatud suurenenud neerupuudulikkuse riski tõttu selles populatsioonis.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Äge toksilisus

Suurim mitte-letaalne ühekordne intravenoosne annus hiirtel oli 10 mg/kg kehakaalu kohta ja rottidel 0,6 mg/kg. Ühekordse infusiooniannuse uuringus koertel oli hästi talutud annus 1,0 mg/kg (6-kordne soovitatud terapeutiline annus inimesel vastavalt AUC-le) manustatuna 15 minuti jooksul ning kahjulikke toimeid neerudele ei täheldatud.

Subkrooniline ja krooniline toksilisus

Zoledroonhappe renaalse talutavuse uuring viidi läbi rottidel intravenoosse 15-minutilise infusiooniga annuses 0,6 mg/kg 3-päevaste intervallidega, kokku kuus korda (kumuleeruv annus, mis vastab AUC taseme ligikaudu 6-kordsele inimesel kasutatavale terapeutilisele annusele); koertel oli hästi talutav viis 15-minutist infusiooni annuses 0,25 mg/kg manustatuna 2...3 nädalaste intervallidega (kumuleeruv annus, mis vastab ligikaudu 7-kordsele inimesel kasutatavale terapeutilisele annusele). Intravenoosse boolussüste uuringutes vähenesid hästi talutavad annused uuringu edenedes: 0,2 ja 0,02 mg/kg päevas talusid vastavalt rotid ja koerad hästi 4 nädala jooksul, kui aga manustamine toimus 52 nädala jooksul, siis talusid rotid ainult 0,01 mg/kg ning koerad ainult 0,005 mg/kg.

Pikaaegne korduvravi kumulatiivsetes annustes, mis ületas piisavalt maksimaalset inimesel kasutatavat annust, tekitas teiste organite toksikoloogilisi kahjustusi, k.a seedetrakt ja maks, samuti ka intravenoosse süstekoha kahjustuse. Nende leidude kliiniline tähendus ei ole teada. Enamasti kõikide kasutatud annuste sagedasemaks leiuks korduva annusega uuringus oli primaarse käsnaine suurenemine kasvavate loomade pikkade toruluude metafüüsis. See on leid, mis iseloomustab ühendi farmakoloogilist antiresorptiivset aktiivsust.

Reproduktiivne toksilisus

Teratoloogilised uuringud viidi läbi kahel loomaliigil, mõlemal kasutati subkutaanset manustamisviisi. Rottidel täheldati annuses $\geq 0,2$ mg/kg teratogeensust, mis väljendus välises, vistseraalses ja skeleti väärearengus. Düstookiat täheldati kõige väiksema rottidel uuritud annuse kasutamisel (0,01 mg/kg). Küülikutel ei täheldatud teratoloogilisi või embrüo/loote kahjustusi, kuigi toksilisust emasloomale täheldati annuses 0,1 mg/kg kasutamisel vereseerumi alanenud kaltsiumisisalduse tõttu.

Mutageenne ja kartsinogeenne toime

Teostatud mutageensustestides ei leitud zoledroonhappel mutageenseid omadusi ja kartsinogeensustestid ei tõendanud kartsinogeenset toimet.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mannitool
Naatriumtsitraat
Süstevesi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) 100 ml viaali kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

6.2 Sobimatus

See ravimpreparaat ei tohi sattuda kontakti kaltsiumit sisaldava lahusega. Seda ravimpreparaati ei tohi segada või manustada intravenoosselt koos teise ravimiga.

6.3 Kõlblikkusaeg

18 kuud

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2...8°C ja 25°C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel ega tohiks tavaliselt ületada 24 tundi temperatuuril 2...8°C.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.
Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi esmast avamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Tsükloolefiini polümeerist plastikpudel, suletud klorobutüülkummist/butüülkummist korki ja alumiiniumist kaanega plastikust lilla äratõmmatava osaga.

Iga pudel sisaldab 100 ml lahust.

Zoledronic acid Teva Generics'it turustatakse pakendis, milles on 1, 5 või 10 pudelit. Pakendid, milles on 5 või 10 pudelit on saadaval hulgipakenditena.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Ühekordseks kasutamiseks.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele. Kasutada tohib ainult selget, osistevaba ja värvusetut lahust.

Kui lahust on säilitatud külmikus, laske lahusel enne manustamist seista kuni see saavutab toatemperatuuri. Infusioon tuleb ette valmistada aseptilistes tingimustes.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

01/04/2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zoledronic acid Teva Generics 5 mg infusioonilahus kotis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kott sisaldab 5 mg zoledroonhapet (*Acidum zoledronicum*) (monohüdraadina).

Üks ml lahust sisaldab 0,05 mg zoledroonhapet (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahus

Selge ja värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Osteoporoosi ravi

- postmenopausis naistel
- täiskasvanud meestel

suurenenud riskiga luumurdude tekke korral, sh madalast asendist kukkumise tagajärjel tekkinud reieluu proksimaalse osa murru korral.

Süsteemse pikaajalise glükokortikoidraviga seotud osteoporoosi ravi

- postmenopausis naistel
- täiskasvanud meestel

kellel on suurenenud luumurdude tekke risk.

Pageti luutõve ravi täiskasvanutel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Patsiendid peavad olema enne zoledroonhappe manustamist piisavalt hüdreeritud. See on eriti oluline eakate ja diureetilist ravi saavate patsientide puhul.

Zoledroonhappe ravi ajal on soovitatav kasutada piisavas koguses kaltsiumi ja D-vitamiini preparaate.

Osteoporoos

Osteoporoosi raviks postmenopausis naistel, osteoporoosi raviks meestel ja süsteemsest pikaajalisest glükokortikoidravist põhjustatud osteoporoosi raviks on soovitatav annus üks 5 mg zoledroonhappe intravenoosne infusioon manustatuna üks kord aastas.

Optimaalne bisfosfonaatravi kestus osteoporoosi korral ei ole määratud. Ravi jätkamise vajadust tuleb taashinnata perioodiliselt kaaludes võimalikke zoledroonhappe riske ja kasu individuaalsetele patsientidele, eriti viie või enama kasutusaasta järel.

Hiljutise seisvast või madalamast asendist kukkumise tagajärjel tekkinud reieluu proksimaalse osa murruga patsientidele on soovitatav manustada zoledroonhappe infusiooni vähemalt kaks nädalat

pärast reieluu proksimaalse osa murru paranemist (vt lõik 5.1). Hiljutise seisvast või madalamast asendist kukkumise tagajärjel tekkinud reieluu proksimaalse osa murruga patsientidele on enne esimest zoledroonhappe infusiooni soovitatav suukaudselt või intramuskulaarselt manustada löökannusena 50 000 kuni 125 000 RÜ D-vitamiini.

Pageti luutõbi

Pageti luutõve raviks võib zoledroonhapet välja kirjutada vaid arst, kellel on Paget'i luutõve ravi kogemused. Soovitatav annus on üks 5 mg zoledroonhappe intravenoosne infusioon. Paget'i luutõvega patsientidel on soovitatav kasutada piisavas koguses kaltsiumi, mis vastab vähemalt 500 mg-le kaltsiumile kaks korda ööpäevas, vähemalt 10 päeva jooksul pärast zoledroonhappe ravi algust (vt lõik 4.4).

Paget'i tõve korduv ravi: Pärast Paget'i tõve esimest ravikuuri zoledroonhappega on ravivastuse saavutanud patsientidel täheldatud pikaaegset remissiooni. Korduva ravi hulka kuulub täiendav 5 mg zoledroonhappe intravenoosne infusioon pärast üheaastast või pikemat vaheaega esimese ravikuuriga patsientidel, kellel on tekkinud retsidiiv. Paget'i tõve korduva ravi kohta on andmed puudulikud (vt lõik 5.1).

Patsientide eripopulatsioonid

Neerukahjustusega patsiendid

Zoledroonhappe on vastunäidustatud patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on <35 ml/min (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Annuse kohaldamine ei ole vajalik patsientidel kreatiniini kliirensiga ≥ 35 ml/min.

Maksakahjustusega patsiendid

Annuse kohaldamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Eakad (≥ 65 aasta)

Annuse kohaldamine ei ole vajalik, sest ravimi biosaadavus, jaotumine ja eliminatsioon on eakatel ja noorematel patsientidel samane.

Lapsed

Zoledroonhappe ohutus ja efektiivsus lastel ja alla 18 aasta vanustel noorukitel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Intravenoosne.

Zoledroonhapet (5 mg 100 ml-s manustamisvalmis infusioonilahuses) manustatakse antud püsiva infusioonikiirusega ventileeritava infusioonisüsteemi kaudu. Infusiooni aeg ei tohi olla vähem kui 15 minutit. Zoledroonhappe infusiooni kohta vt informatsiooni lõigus 6.6.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine, mõne bisfosfonaadi või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete suhtes.
- Hüpokaltseemiaga patsiendid (vt lõik 4.4).
- Raske neerukahjustus kreatiniini kliirensiga <35 ml/min (vt lõik 4.4).
- Rasedus ja rinnaga toitmine (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Neerufunktsioon

Zoledroonhappe kasutamine raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens <35 ml/min) patsientidel on vastunäidustatud suurenenud neerupuudulikkuse riski tõttu selles populatsioonis.

Zoledroonhappe manustamise järel on täheldatud neerufunktsiooni halvenemist (vt lõik 4.8), eriti neerufunktsiooni häire või teiste riskitegurite olemasolul, näiteks kõrge iga, teiste nefrotoksiliste ravimite samaaegne kasutamine, samaaegne ravi diureetikumidega (vt lõik 4.5) või dehüdratsioon pärast zoledroonhappe manustamist. Neerufunktsiooni halvenemist on patsientidel täheldatud ka pärast ühekordset manustamist. Harvadel juhtudel on olemasoleva neerufunktsiooni halvenemise või ülalkirjeldatud riskiteguritega patsientidel täheldatud dialüüsravi nõudnud või surmaga lõppenud neerupuudulikkust.

Renaalsete kõrvaltoimete tekkeriski minimeerimiseks tuleb järgida alljärgnevaid ettevaatusabinõusid:

- Enne igat zoledroonhappe annuse manustamist tuleb Cockcroft-Gault'i valemi järgi arvutada kreatiniini kliirens vastavalt patsiendi tegelikule kehakaalule.
- Olemasoleva neerufunktsiooni häirega patsientidel võib mööduv vere kreatiniinisalduse tõus olla suurem.
- Vastava riskiga patsiendid tuleb kaaluda veres kreatiniinisalduse jälgimise vajadust.
- Zoledroonhappe samaaegsel kasutamisel koos teiste ravimitega, mis võivad halvendada neerufunktsiooni tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.5).
- Patsiendid, eelkõige aga eakad ja diureetikume saavad patsiendid peavad olema enne zoledroonhappe manustamist adekvaatselt hüdreeritud.
- Zoledroonhappe ühekordne annus ei tohi ületada 5 mg ning infusiooni kestus peab olema vähemalt 15 minuti (vt lõik 4.2).

Hüpokaltseemia

Varasem hüpokaltseemia peab enne zoledroonhappe ravi algust olema ravitud adekvaatse koguse kaltsiumi ja D-vitamiini manustamisega (vt lõik 4.3). Ka teised mineraalainete metabolismi häired peavad olema efektiivselt ravitud (nt vähenenud paratüreoidne reserv, kaltsiumi intestinaalne malabsorptsioon). Arstid peavad kaaluma nende patsientide kliinilist jälgimist.

Paget'i luutõvele on iseloomulik luukoe kiirenenud ainevahetus. Zoledroonhappe luukoe ainevahetust mõjutava toime kiire alguse tõttu võib esineda mööduvat, mõnikord sümptomaatilist hüpokaltseemiat, seda eriti esimese kümne päeva jooksul pärast zoledroonhappe infusiooni (vt lõik 4.8).

Zoledroonhappe ravi ajal on soovitatav võtta piisavas koguses kaltsiumi ja D-vitamiini preparaate. Lisaks on Paget'i tõvega haigetele oluline täiendav kaltsiumi manustamine (annuses, mis vastab vähemalt 500 mg kaltsiumile kaks korda ööpäevas), vähemalt 10 päeva jooksul pärast zoledroonhappe ravi algust (vt lõik 4.2).

Patsiente tuleb informeerida hüpokaltseemia sümptomitest ning neile tuleb tagada adekvaatne monitooring riskiperioodi jooksul. Pageti tõvega haigetel on soovitatav enne zoledroonhappe infusiooni mõõta seerumi kaltsiumisisaldust.

Harva on teatatud bisfosfonaate, sealhulgas zoledroonhapet saavatel patsientidel tugevast ja mõnikord halvavast luu-, liiges- ja/või lihaskahjustusest (vt lõik 4.8).

Lõualuu osteonekroos

Zoledroonhappega ravitud patsientidel on teatatud lõualuu osteonekroosi juhtudest. Paljud juhud on seotud dentaalsete protseduuridega, näiteks hambaekstraktsioon. Kaasnevate riskifaktoritega (nt kasvaja, kemoterapia, antiangiogeensed ravipreparaadid, kortikosteroidid, puudulik suuhügieen) patsientidel tuleb enne bisfosfonaatidega ravi alustamist teostada hammaste ülevaatus ja asjakohane preventiivne hambaravi. Edasise ravi ajal peaksid need patsiendid võimalusel hoiduma invasiivsetest dentaalsetest protseduuridest. Bisfosfonaatidega ravi ajal tekkinud lõualuu osteonekroosi korral võib dentaalkirurgia halvendada patsiendi seisundit. Ei ole teada, kas bisfosfonaatravi katkestamine vähendab lõualuu osteonekroosi tekkeriski patsientidel, kes vajavad dentaalseid protseduure. Igal konkreetsel juhul peab raviarst hindama võimalikku kasu/riski suhet ning lähtudes sellest kavandama edasise tegevuse.

Reieluu atüüpilised murrud

Peamiselt pikaajaliselt osteoporoosi raviks bisfosfonaatravi saavatel patsientidel on teatatud atüüpilistest reieluu subtrohhanteersetest ja diafüüsi murdudest. Need risti- või lühikesed põikimurrud võivad tekkida reieluu igas osas – vahetult allpool väikest pöörli kuni ülalpool põndaülist laienemist. Need murrud tekivad mittetraumaatilistena või pärast minimaalset traumat ning mõned patsiendid kogevad enne täieliku reieluumurru teket nädalaid või kuid kestvat valu reies või kubemes, millega sageli kaasnevad pingemurru kuvatavad tunnused. Murrud on sageli kahepoolsed, mistõttu tuleb reieluu keskosa murruga bisfosfonaatravi saavatel patsientidel uurida ka vastaspoolset reieluud. Teatatud on ka selliste murdude halvast paranemisest. Patsientidel, kellel kahtlustatakse atüüpilist reieluumurdu, tuleb patsiendi seisundi ja individuaalse kasu-riski hindamise järel kaaluda bisfosfonaatravi lõpetamist.

Bisfosfonaatravi ajal tuleb patsiente nõustada, et nad teataksid igasugusest valust reie, puusa või kubeme piirkonnas ja igal nimetatud sümptomitega patsiendil tuleb hinnata võimaliku atüüpilise reieluumurru esinemist.

Üldine

Onkoloogilisteks näidustusteks on saadaval teisi toimeainena zoledroonhapet sisaldavaid ravimeid. Patsiente, keda ravitakse Zoledronic acid Teva Generics'iga, ei tohi ravida samaaegselt nende ravimite või ühegi teise bisfosfonaadiga, sest nende ainete kombineeritud toimed ei ole teada.

Esimese kolme päeva jooksul pärast Zoledronic acid Teva Generics'i manustamist esinevaid manustamisjärgseid sümptomeid saab vähendada, kui manustada paratsetamooli või ibuprofeeni vahetult pärast Zoledronic acid Teva Generics'i manustamist.

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) 100 ml kohta, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Uuringuid koostoimete kohta teiste ravimitega ei ole läbi viidud. Zoledroonhape ei metaboliseeru süsteemselt ega mõjuta inimese tsütokroom P450 ensüüme *in vitro* (vt lõik 5.2). Zoledroonhape ei seonu kuigi suurel määral plasmavalkudega (seondub ligikaudu 43...55%) ja seetõttu on koostoimed suure valgusiduvusega ravimite väljatõrjumise tasemel ebatõenäolised.

Zoledroonhape elimineeritakse organismist renaalse ekskretsiooni teel. Seetõttu tuleb olla ettevaatlik zoledroonhappe samaaegsel manustamisel koos ravimitega, mis võivad oluliselt halvendada neerufunktsiooni (nt aminoglükosiidid või diureetikumid, mis võivad põhjustada dehüdratatsiooni) (vt lõik 4.4).

Neerufunktsiooni halvenemisega patsientidel võib samaaegsel kasutamisel suurened peamiselt renaalsel teel eritavate ravimite süsteemne ekspositsioon.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Zoledroonhape on vastunäidustatud raseduse ajal (vt lõik 4.3). Zoledroonhappe kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed zoledroonhappega on näidanud reproduktsioonitoksilisi toimeid, sealhulgas väärarengud (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada.

Imetamine

Zoledroonhape on vastunäidustatud rinnaga toitmise ajal (vt lõik 4.3). On teadmata, kas zoledroonhape eritub inimese rinnapiima.

Rasestuda võivad naised

Zoledroonhapet ei soovitata fertiilses eas naistele.

Fertiilsus

Zoledroonhappe potentsiaali tekitada kõrvaltoimeid fertiilsusele hinnati rottidel vanem- ja F1-põlvkonnas. Tõenäoliselt ühendi poolt esile kutsutud skeletikaltsiumi mobiliseerimise pärssimisega seotult leiti tulemusena liigselt väljendunud farmakoloogiline toime, mis põhjustas bisfosfonaatide klassile omaselt sünnituseelse ja –järgse perioodi hüpokaltseemiat, düstookiat ja uuringu ennetähtaegse lõpetamise. Seega takistasid need tulemused zoledroonhappe kindlalt fertiilsusele avaldatava toime lõplikku selgitamist inimestel.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Zoledroonhappel ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Kõrvaltoimed, nagu pearinglus, võivad mõjutada autojuhtimise või masinatega töötamise võimet, kuigi Zoledronic acid Teva Generics'i vastava toime kohta ei ole uuringuid läbi viidud.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Keskmine patsientide protsent, kellel esinesid kõrvaltoimed, oli peale esimest teist ja kolmandat infusiooni vastavalt 44,7%, 16,7% ja 10,2%. Individuaalsete kõrvaltoimete sagedus peale esimest infusiooni oli: palavik (17,1%), müalgia (7,8%), gripilaadsed sümptomid (6,7%), aralgia (4,8%) ja peavalu (5,1%). Nende nähtude esinemine vähenes märkimisväärselt edasiste zoledroonhappe kord aastast manustatavate annustega. Enamik nendest esinesid esimese kolme päeva jooksul peale zoledroonhappe manustamist. Enamik nendest olid kerged kuni mõõdukad ja lahenesid kolme päeva jooksul alates nähtude tekkest. Väiksemas uuringus, kus kasutati kõrvaltoimete profülaktikat, oli patsientide suhtarv, kellel esinesid kõrvaltoimed, väiksem (pärast esimest, teist ja kolmandat infusiooni vastavalt 19,5%, 10,4% ja 10,7%).

HORIZON'is – Pöördelise tähtsusega luumurru uuring [*Pivotal Fracture Trial* (PFT)] (vt lõik 5.1) oli keskmine kodade fibrillatsiooni esinemine zoledroonhapet ja platseebot saavatel patsientidel vastavalt 2,5% (96 3862-st) ja 1,9% (75 3852-st). Tõsise kõrvaltoimena esineva kodade fibrillatsiooni sagedus tõusis zoledroonhapet saavatel patsientidel (1,3%) (51 3862-st) võrreldes platseebot saavate patsientidega (0,6%) (22 3852-st). Kodade fibrillatsiooni esinemissageduse suurenemise mehhanism on teadmata. Osteoporoosi uuringutes [PFT, HORIZON – korduva luumurru uuring (*Recurrence Fracture Trial*, RFT)] oli kodade fibrillatsiooni esinemissagedus zoledroonhapet saanutel (2,6%) ja platseebot saanutel (2,1%) sarnane. Tõsiste kodade fibrillatsiooni kõrvaltoimete esinemissagedus oli zoledroonhapet saanutel 1,3% ja platseebot saanutel 0,8%.

Kõrvaltoimed esitatud tabelina

Tabelis 1 on kõrvaltoimed esitatud MedDRA-süsteemi organklasside ja esinemissageduse kategooriate järgi. Esinemissageduse kategooriad on esitatud järgmise konventsiooni kohaselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1

Infektsioonid ja infestatsioonid	<i>Aeg-ajalt</i>	Gripp, nasofarüngiit
Vere ja lümfisüsteemihäired	<i>Aeg-ajalt</i>	Aneemia
Immuunsüsteemi häired	<i>Teadmata**</i>	Ülitundlikkusreaktsioonid, sh harva bronhokonstriksioon, urtikaaria ja angioödeem ning väga harva anafülaktiline reaktsioon/šokk
Ainevahetus- ja toitumishäired	<i>Sage</i> <i>Aeg-ajalt</i>	Hüpokaleemia* Anoreksia, söögiisu vähenemine

Psühhiaatrilised häired	<i>Aeg-ajalt</i>	Insomnia
Närvisüsteemi häired	<i>Sage</i> <i>Aeg-ajalt</i>	Peavalu, pearinglus Letargia, paresteesia, unisus, treemor, süngoop, düsgeusia
Silma kahjustused	<i>Sage</i> <i>Aeg-ajalt</i> <i>Harv</i> <i>Teadmata**</i>	Okulaarne hüperemia Konjunktiviit, silma valu Uveit, episkleriit, iriit Skleriit ja silmakoopa põletik
Kõrva ja labürindi kahjustused	<i>Aeg-ajalt</i>	Vertiigo
Südame häired	<i>Sage</i> <i>Aeg-ajalt</i>	Kodade fibrillatsioon Palpitatsioon
Vaskulaarsed häired	<i>Aeg-ajalt</i> <i>Teadmata**</i>	Hüpertensioon, õhetus Hüpotensioon (mõnedel olemasolevate riskifaktoritega patsientidel)
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	<i>Aeg-ajalt</i>	Kõha, düspnoe
Seedetrakti häired	<i>Sage</i> <i>Aeg-ajalt</i>	Iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus Düspepsia, ülakõhuvalu, kõhuvalu, gastroösofageaalne reflukshaigus, kõhukinnisus, suukuivus, ösofagiit, hambavalu, gastriit [#]
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	<i>Aeg-ajalt</i>	Lööve, hüperhidroos, kihelus, erüteem
Lihase-skeleti ja sidekoe kahjustused	<i>Sage</i> <i>Aeg-ajalt</i> <i>Harv</i> <i>Teadmata**</i>	Müalgia, artralgia, luuvalu, seljavalu, valu jäsemetes Kaelavalu, lihase-skeleti jäikus, liigeste turse, lihasspasmid, õlavalu, lihase-skeleti rindkerevalu, lihase-skeletivalu, liigeste jäikus, artriit, lihase-nõrkus Atüüpilised reieluu subtrochantersed ja diafüüsi murrud† (bisfosfonaatide klassi kõrvaltoime) Lõualuu osteonekroos (vt lõik 4.4 ja lõik 4.8 „Ravimiklassi kõrvaltoimed“)
Neerude ja kuseteede häired	<i>Aeg-ajalt</i> <i>Teadmata**</i>	Vere kreatiniinisalduse suurenemine, pollakisuuria, proteinuuria Neerukahjustus. Neerufunktsiooni häire ja teiste riskitegurite olemasolul, näiteks kõrge iga, teiste nefrotoksiliste ravimite samaaegne kasutamine, samaaegne ravi diureetikumidega või dehüdratsioon pärast Zoledronic acid Teva Generics'i manustamist (vt lõik 4.4 ja lõik 4.8 „Ravimiklassi kõrvaltoimed“), on harvadel juhtudel teatatud ka dialüüsravi nõudnud või surmaga lõppenud neerupuudulikkusest.
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	<i>Väga sage</i> <i>Sage</i> <i>Aeg-ajalt</i> <i>Teadmata**</i>	Palavik Gripisarnased sümptomid, külmavärinad, väsimus, astenia, valu, halb enesetunne, infusioonikoha reaktsioon Perifeerne ödeem, janu, akuutse faasi reaktsioon, mittekardiaalne rindkerevalu Dehüdratsiooni teke sekundaarselt annustamisjärgsetele sümptomitele, nt palavik, oksendamine ja kõhulahtisus
Uuringud	<i>Sage</i>	C-reaktiivse valguga tõus

	Aeg-ajalt	Hüpokaltseemia
#	Patsientidel, kes manustasid samaaegselt glükokortikosteroide.	
*	Sage ainult Pageti tõve puhul.	
**	Tugineb turuletulekujärgsetel teadatel. Esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete põhjal.	
†	Teatatud turuletulekujärgselt.	

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Ravimiklassi kõrvaltoimed:

Neerukahjustus

Zoledroonhapet on seostatud neerukahjustusega, mille tulemuseks on neerufunktsiooni halvenemine (nt seerumi kreatiniini taseme tõus) ning harvadel juhtudel äge neerupuudulikkus. Pärast zoledroonhappe manustamist on täheldatud neerukahjustust, eriti eelneva neerufunktsiooni häire või täiendava riskifaktoriga patsientidel (nt kõrge iga, onkoloogilised kemoteraapiat saavad patsiendid, samaaegne ravi nefrotoksiliste ravimitega, samaaegne diureetiline ravi, raske dehüdratsioon jne), kellest enamik said 4 mg annuse iga 3...4 nädala järel, kuid seda on täheldatud patsientidel ka pärast ühekordset manustamist.

Osteoporoosi kliinilises uuringus olid muutused kreatiniini kliirensis (mõõdetuna kord aastas enne manustamist) ja neerupuudulikkuse ning –kahjustuse esinemissagedus võrreldavad nii zoledroonhappe kui ka platseebo grupis kolme aasta jooksul. Mõõduvat seerumi kreatiniini taseme tõusu esines 10 päeva jooksul 1,8% zoledroonhappega ravitud patsientidel versus 0,8% platseebot saanud patsientidel.

Hüpokaltseemia

Osteoporoosi kliinilises uuringus esines pärast zoledroonhappe manustamist ligikaudu 0,2% patsientidel märgatavat seerumi kaltsiumisisalduse langust (vähem kui 1,87 mmol/l). Hüpokaltseemia sümptomaatilisi juhte ei täheldatud.

Paget'i tõve uuringutes esines sümptomaatilist hüpokaltseemiat ligikaudu 1% patsientidest, kellel kõigil see taandus.

Vastavalt laboratoorsetele analüüsidele esines mahukas kliinilises uuringus zoledroonhappega ravitud patsientide hulgas mõõduvat asümptomaatilist kaltsiumitaseme langust alla normaalse taseme (vähem kui 2,10 mmol/l) 2,3% patsientidest võrreldes 21%-ga zoledroonhappega ravitud patsientidest Pageti tõve uuringute puhul. Hüpokaltseemia sagedus oli palju väiksem peale järgnevaid infusioone.

Kõik Pageti tõve, reieluu proksimaalse osa murrule järgnevate kliiniliste murdude ennetamise ja postmenopausaalse osteoporoosi uuringutes osalenud patsiendid said piisavalt D-vitamiini ja kaltsiumi preparaate (vt ka lõik 4.2). Hiljutisele reieluu proksimaalse osa murrule järgnevate kliiniliste murdude ennetamise uuringus ei määratud D-vitamiini taset rutiinselt, kuid enamik patsiente sai enne zoledroonhappe manustamist löökannuse D-vitamiini (vt lõik 4.2).

Paiksed reaktsioonid

Mahukas kliinilises uuringus teatati pärast zoledroonhappe manustamist paiksetest reaktsioonidest infusioonikohas (0,7%) nagu näiteks punetus, turse ja/või valu.

Lõualuu osteonekroos

Aeg-ajalt on bisfosfonaatidega, kaasa arvatud zoledroonhappega ravitud patsientidel, peamiselt vähihaigetel, teatatud osteonekroosi (peamiselt lõualuus) tekkest. Paljudel neist patsientidest on esinenud lokaalse infektsiooni tunnused, kaasa arvatud osteomüeliit ning enamik neist juhtudest on tekkinud vähihaigetel hambaekstraktsiooni või muude lõualuul teostatud kirurgiliste protseduuride järgselt. Lõualuu osteonekroosil on mitmeid hästi dokumenteeritud riskifaktoreid, nagu kasvaja, kaasnev ravi (nt kemoteraapia, antiangiogeensed ravimpreparaadid, radioteraapia, kortikosteroidid) ja kaasuvad haigused (nt aneemia, koagulopaatia, infektsioon, suuõõne haigused). Nendel haigetel tuleb paranemisperioodi võimaliku pikenemise vältimiseks hoiduda dentaalkirurgiast (vt lõik 4.4).

7736 patsiendiga mahukas kliinilises uuringus teatati lõualuu osteonekroosist ühel zoledroonhappega ravitud patsiendil ja ühel platseeboga ravitud patsiendil. Mõlemad juhud lahenesid.

Reieluu atüüpilised murrud

Toetudes turuletulekujärgsele kogemusele, on teatatud järgnevatest kõrvaltoimetest (sagedus – harv): Atüüpilised reieluu subtrohhanteersed ja diafüüsi murrud (bisfosfonaatide klassi kõrvaltoime).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilised kogemused üleannustamise korral on limiteeritud. Soovitatust suurema annuse saanud patsiente tuleb hoolikalt jälgida. Kui üleannustamise tagajärjel tekib kliiniliselt oluline hüpokaltseemia, võib saavutada taastumise suukaudse kaltsiumi ja/või kaltsiumglükonaadi intravenoosse infusiooni manustamisega.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: luuhaiguste raviks kasutatavad ained, bisfosfonaadid, ATC-kood: M05BA08

Toimemehhanism

Zoledroonhape kuulub lämmastikku sisaldavate bisfosfonaatide gruppi ja toimib otseselt luukoosse. Ta on osteoklastide poolt põhjustatud luu resorptsiooni inhibiitor.

Farmakodünaamilised toimed

Bisfosfonaatide selektiivne toime luudele põhineb nende suurel afiinsusel mineraliseerunud luu suhtes.

Zoledroonhappe põhiline molekulaarne sihtmärk osteoklastides on ensüüm farnesüülpürofosfaadi süntaas. Zoledroonhappe pikk toime kestus on tingitud selle suurest afiinsusest farnesüülpürofosfaadi (FPP) süntaasi aktiivse seondumiskoha ja luu mineraalide suhtes.

Zoledroonhappe ravi vähendas kiiresti luukoe ringlust kõrgenenud postmenopausaalselt tasemelt täheldatud madalaimale resorptsioonimarkerite tasemele 7. päeval ja formatsioonimarkerite tasemele 12 nädalal. Pärast seda stabiliseerusid luumarkerid menopausi eelsele tasemele. Luukoe ringluse progresseeruvat vähenemist korduval kord aastast manustamisel ei täheldatud.

Kliiniline efektiivsus postmenopausaalse osteoporoosi ravis (PFT)

Zoledroonhapet manustati 5 mg üks kord aastas 3. järjestikusel aastal ning selle efektiivsust ja ohutust on demonstreeritud postmenopausis naistel (7736 naist vanuses 65...89 aastat), kellel oli: reieluukaela luu mineraalne tihedus (LMT) T-skooriga $\leq -1,5$ ning vähemalt kaks kerget või üks keskmise raskusega olemasolev lülilmurd; või reieluukaela LMT T-skoor $\leq -2,5$ olemasolevate lülilmurdudega või ilma. 85% patsientidest polnud enne ravitud bisfosfonaadiga. Naised, kellel hinnati lülilmurdude esinemissagedust, ei saanud samaaegset osteoporoosiravi, mis oli lubatud naistele, kes osalesid reieluu proksimaalse osa murdude ja kõigi kliiniliste luumurdude hindamisel. Samaaegne osteoporoosiravi hõlmas järgmisi ravimeid: kaltsitoniin, raloksifeen, tamoksifeen, hormoonasendusravi, tiboloon, kuid välistas teised bisfosfonaadid. Kõik naised said 1000 kuni 1500 mg kaltsiumi ja 400 kuni 1200 RÜ D-vitamiini preparaate iga päev.

Toime morfoomeetrilistele lülilmurdudele

Zoledroonhape vähendas oluliselt ühe või enama uue lülumurru esinemissagedust kolme aasta jooksul ning juba pärast üheaastast ravi (vt tabel 2).

Tabel 2 Kokkuvõte toimest lülilmurdudele 12, 24 ja 36 kuu möödudes

Tulemusnäitaja	Zoledroonh ape (%)	Platseeb o (%)	Luumurdude esinemissageduse absoluutse vähenemise % (CI)	Luumurdude esinemissageduse suhtelise vähenemise % (CI)
Vähemalt üks uus lülimurd (0...1 aasta)	1,5	3,7	2,2 (1,4, 3,1)	60 (43, 72)**
Vähemalt üks uus lülimurd (0...2 aastat)	2,2	7,7	5,5 (4,4, 6,6)	71 (62, 78)**
Vähemalt üks uus lülimurd (0...3 aastat)	3,3	10,9	7,6 (6,3, 9,0)	70 (62, 76)**

** p <0,0001

75-aastastel ja vanematel patsientidel vähendas zoledroonhape lülilmurdude tekke riski 60% võrreldes platseeboga (p<0,0001).

Toime reieluu proksimaalse osa murdudele

Zoledroonhappe toime tulemusena vähenes reieluu proksimaalse osa murdude risk järjepidevalt 3 aasta jooksul 41% (95% CI, 17...58%). Reieluu proksimaalse osa murdude esinemissagedus oli 1,44% zoledroonhappega ravitud patsientidel ja 2,49% platseebot saanud patsientidel. Riski vähenemine oli 51% bisfosfonaat-ravi mittesaavatel patsientidel ja 42% patsientidel, kellel oli lubatud samaaegselt võtta osteoporoosi ravi.

Toime kõigile kliinilistele luumurdudele

Kõigi kliiniliste luumurdude diagnoos põhines radioloogilisel ja/või kliinilisel leiul. Tulemuste kokkuvõtte on esitatud tabelis 3.

Tabel 3 Põhiliste kliiniliste luumurdude esinemissageduse ravidevaheline võrdlus 3 aasta jooksul

Tulemusnäitaja	Zoledroonh ape (N=3875) esinemis- sagedus (%)	Platseebo (N=3861) esinemis- sagedus (%)	Luumurdude esinemissageduse absoluutne vähenemine % (CI)	Luumurdude esinemissageduse suhtelise riski vähenemine % (CI)
Igasugune kliiniline luumurd (1)	8,4	12,8	4,4 (3,0; 5,8)	33 (23; 42)**
Kliiniline lülimurd (2)	0,5	2,6	2,1 (1,5; 2,7)	77 (63; 86)**
Mittelülimurd (1)	8,0	10,7	2,7 (1,4; 4,0)	25 (13; 36)*

*p-väärtus <0,001, **p-väärtus <0,0001

(1) Välja arvatud sõrme-, varba- ja näokolju luude murrud

(2) Kaasa arvatud kliinilised rindkere- ja nimmelülide murrud

Toime luu mineraalsele tihedusele (LMT)

Zoledroonhappe toimel suurenes oluliselt lülisamba nimmeosa, reieluu proksimaalse osa ja radiuse distaalse osa LMT võrreldes platseeboga kõigil ajahetkedel (6, 12, 24 ja 36 kuu möödudes). Ravi zoledroonhappega viis LMT suurenemiseni 6,7% lülisamba nimmeosas; 6,0% reieluu proksimaalses osas; 5,1% reieluukaelas ja 3,2% radiuse distaalses osas 3 aasta jooksul platseeboga võrreldes.

Luu histoloogia

Luubiopsiad niudeluuharjast võeti 1 aasta pärast kolmandat iga-aastast manustamist 152 osteoporoosiga postmenopausis patsiendilt, kes sai zoledroonhappe ravi (N=82) või platseebot

(N=70). Histomorfomeetriline analüüs näitas luuainevahetuse 63% vähenemist. Zoledroonhappe ravi saanud patsientidel ei leitud osteomalaatsiat, luuüdi fibroosi ega ebaküpse luu moodustumist. Märgistatud tetratsükliini leiti kõigis zoledroonhappe ravi saanud patsientidelt võetud 82 biopsia preparaadis peale ühe. Mikrokompuutertomograafia (μ CT) analüüs näitas suurenenud trabekulaarse luu hulka ja trabekulaarse luu arhitektuuri säilumist zoledroonhappega ravitud patsientidel platseeboga võrreldes.

Luuainevahetuse markerid

Luuspetsiifilise alkaalse fosfataasi (BSAP), seerumi I tüüpi kollageeni N-terminaalse propeptiidi (P1NP) ja seerumi beeta-C-telopeptiidide (b-CTX) sisaldust hinnati perioodiliste intervallide järel kogu uuringu vältel patsientide alamrühmades, kuhu kuulus 517...1246 patsienti. Ravi 5 mg zoledroonhappega aastas vähendas oluliselt BSAP sisaldust 30% algväärtusest 12 kuu möödudes, mis püsis 28% madalam algväärtusest 36 kuu möödudes. P1NP vähenes oluliselt 61% algväärtusest 12 kuu möödudes ja püsis 52% madalam algväärtusest 36 kuu möödudes. B-CTX vähenes oluliselt 61% algväärtusest 12 kuu möödudes ja püsis 55% madalam algväärtusest 36 kuu möödudes. Kogu selle aja jooksul olid luuainevahetuse markerid iga aasta lõpus premenopausile iseloomulikus vahemikus. Korduv annustamine ei viinud luuainevahetuse markerite edasise languseni.

Toime patsiendi pikkusele

Kolmeaastases osteoporoosi uuringus mõõdeti seisvas asendis pikkust kord aastas stadiomeetri abil. Zoledroonhappe rühmas oli pikkuse kadu ligikaudu 2,5 mm väiksem kui platseeborühmas (95% CI: 1,6 mm, 3,5 mm) [$p<0,0001$].

Haiguspäevad

Zoledroonhappe toimel vähenes oluliselt keskmine piiratud aktiivsuse ja seljavalu tõttu voodirežiimil veedetud päevade arv, vastavalt 17,9 päeva ja 11,3 päeva võrra platseeboga võrreldes. Oluliselt vähenes ka keskmine piiratud aktiivsuse ja luumurdude tõttu voodirežiimil veedetud päevade arv, vastavalt 2,9 päeva ja 0,5 päeva võrra platseeboga võrreldes (kõik $p<0,01$).

Osteoporoosi ravi kliiniline efektiivsus luumurru suurenenud riskiga patsientidel pärast hiljutist reieluu proksimaalse osa murdu (RFT)

Kliiniliste luumurdude, sh lülilmurdude, mitte-lülilmurdude ja reieluu proksimaalse osa murdude esinemissagedust hinnati hiljutise (90 päeva) seisvast või madalamast asendist kukkumise tagajärjel tekkinud reieluu proksimaalse osa murruga 2127-l 50...95-aastaselt (keskmine vanus 74,5 aastat) mehel ja naisel, keda jälgiti uuringuravimi foonil keskmiselt 2 aastat. Ligikaudu 42%-l patsientidest oli reieluukaela LMT T-skoor alla -2,5 ja umbes 45%-l patsientidest oli reieluukaela LMT T-skoor üle -2,5. Zoledroonhapet manustati üks kord aastas kuni vähemalt 211-l uuringus osalejal oli tekkinud kinnitatud kliiniline luumurd. D-vitamiini taset rutiinselt ei määratud, kuid 2 nädalat enne infusiooni anti enamikele patsientidele löökannus D-vitamiini (50000 kuni 125000 RÜ suu kaudu või lihasesiseselt). Kõik patsiendid said iga päev toidulisandina 1000 kuni 1500 mg kaltsiumi koos 800 kuni 1200 RÜ D-vitamiiniga. 95% patsientidest tehti infusioon kaks või enam nädalat peale reieluu proksimaalse osa murru paranemist ja keskmine infusiooni ajastus oli ligikaudu kuus nädalat peale reieluu proksimaalse osa murru paranemist. Esmane efektiivsusnäitaja oli kliiniliste luumurdude esinemissagedus uuringuperioodi jooksul.

Toime kõikidele kliinilistele luumurdudele

Põhiliste kliiniliste luumurdude esinemissageduste muutused on toodud tabelis 4.

Tabel 4 Põhiliste kliiniliste luumurdude esinemissageduste ravidevaheline võrdlus

Tulemusnäitaja	Zoledroonhappe (N=1065) esinemissagedus (%)	Platseebo (N=1062) esinemissagedus (%)	Luumurdude esinemissageduse absoluutne vähenemine % (CI)	Luumurdude esinemissageduse suhtelise riski vähenemine % (CI)
Igasugune kliiniline luumurd (1)	8,6	13,9	5,3 (2,3; 8,3)	35 (16; 50)**

Kliiniline lülimurd (2)	1,7	3,8	2,1 (0,5; 3,7)	46 (8; 68)**
Mittelülilmurd (1)	7,6	10,7	3,1 (0,3; 5,9)	27 (2; 45)*

*p-väärtus <0,05, **p-väärtus <0,01

(1) Välja arvatud sõrme-, varba- ja näokolju luude murrud

(2) Kaasa arvatud kliinilised rindkere- ja nimmelülide murrud

Uuring ei olnud kavandatud olulise erinevuse määramiseks reieluu proksimaalse osa murru osas, kuid täheldati uute reieluu proksimaalse osa murrude vähenemist.

Misiganes põhjusega suremus oli 10% (101 patsienti) zoledroonhappe grupis võrreldes 13%-ga (141 patsienti) platseebo-grupis. See vastab misiganes põhjusega surmariski vähenemisele 28% võrra ($p=0,01$).

Reieluu proksimaalse osa murru pikenenud paranemise juhtude esinemissagedus oli zoledroonhappe (34 [3,2%]) ja platseebo-grupis (29 [2,7%]) võrreldav.

Toime luu mineraalsele tihedusele (LMT)

HORIZON-RFT uuringus suurendas zoledroonhappe ravi oluliselt kogu reieluu proksimaalse osa ja reieluukaela LMT-d võrreldes platseeboga kõikidel ajahetkedel. Zoledroonhappe ravi tulemusena suurenes 24 kuu jooksul LMT kogu reieluu proksimaalses osas 5,4% ja reieluukaelas 4,3% võrreldes platseeboga.

Kliiniline efektiivsus meestel

HORIZON-RFT uuringusse kaasati 508 meest ja neist 185-l mõõdeti LMT-d 24 kuu möödumisel. Pärast 24 kuu möödumist täheldati zoledroonhappe ravi saanutel kogu reieluu proksimaalses osas LMT samasugust olulist tõusu 3,6% võrra nagu postmenopausis naistel HORIZON-RFT uuringus. Uuringu valim ei olnud piisav näitamaks kliiniliste luumurdude vähenemist meestel; zoledroonhappe ravi saanud meeste kliiniliste luumurdude esinemissagedus oli 7,5% ja platseebot saanutel 8,7%.

Teises meestel läbi viidud uuringus (uuring CZOL446M2308) oli kord aastas tehtav zoledroonhappe infusioon mitte parem kui kord nädalas manustatav alendronaat selgroo nimmeosa LMT suurendamisel 24. kuul võrreldes algväärtusega.

Kliiniline efektiivsus süsteemse pikaajalise glükokortikoidraviga seotud osteoporoosi korral

Zoledroonhappe efektiivsust ja ohutust süsteemse pikaajalise glükokortikoidraviga seotud osteoporoosi ravis ja profülaktikas hinnati randomiseeritud, mitmekeskuselises, topeltpimedas, stratifitseeritud, aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud uuringus, kus osales 833 meest ja naist vanuses 18...85 aastat (meeste keskmine vanus 56,4 aastat; naistel 53,5 aastat), kes said ööpäevas >7,5 mg suukaudset prednisolooni (või samaväärset). Enne randomiseerimist stratifitseeriti patsiente glükokortikoidide kasutamise ajal vastavalt (≤ 3 kuud versus > 3 kuud). Uuring kestis ühe aasta. Patsiendid randomiseeriti saama zoledroonhapet 5 mg ühekordse infusioonina päevas või suukaudset risedronaati 5 mg päevas ühe aasta jooksul. Kõik osalejad said 1000 mg kaltsiumit pluss 400...1000 RÜ D-vitamiini ööpäevas. Efektiivsus leidis tõestust juhul, kui 12. kuul demonstreeriti järjestikusest samaväärsust risedronaadiga lülisamba nimmeosa LMT protsentuaalse muutuse suhtes algväärtusest vastavalt ravi ja profülaktika alarühmade. Enamus patsiente sai jätkuvalt glükokortikoidide uuringu üheaastase kestuse jooksul.

Toime luu mineraalsele tihedusele (LMT)

12. kuul oli LMT suurenemine lülisamba nimmeosas ja reieluukaelas oluliselt suurem zoledroonhappe ravi rühmas kui risedronaadi puhul (kõik $p<0,03$). Patsientide alarühmas, kes said glükokortikoidide enne randomiseerimist rohkem kui 3 kuud, suurenes lülisamba nimmeosa LMT zoledroonhappe toimele 4,06% ja risedronaadi toimele 2,71% (keskmine erinevus: 1,36%; $p<0,001$). Patsientide alarühmas, kes said glükokortikoidide enne randomiseerimist 3 kuud või vähem, suurenes lülisamba nimmeosa LMT zoledroonhappe toimele 2,60% ja risedronaadi toimele 0,64% (keskmine erinevus: 1,96%, $p<0,001$).

Uuringuga ei olnud võimalik demonstreerida kliiniliste luumurdude vähenemist võrreldes risedronaadiga. Luumurdude esinemissagedus oli 8 zoledroonhappega ravitud patsientidel ja 7 risedronaadiga ravitud patsientidel ($p=0,8055$).

Kliiniline efektiivsus Pageti luutõve ravis

Zoledroonhapet uuriti radiograafilise uuringuga kinnitatud, mõõduka kuni keskmise Pageti luutõvega (seerumi alkaalse fosfataasi keskmine tase uuringu alguses 2,6...3 korda üle ea-spetsiifilise ülemise normi piiri) nais- ja meessoost patsientidel vanuses üle 30 aasta.

Kahes 6-kuulises võrdlevas uuringus demonstreeriti 5 mg zoledroonhappe ühe infusiooni efektiivsust võrrelduna 30 mg risedronaadi päevase annusega 2 kuu jooksul. Kuue kuu möödudes oli zoledroonhappe grupi ravivastus ning seerumi alkaalse fosfataasi (SAP) näitajate normaliseerumine vastavalt 96% (169/176) ja 89% (156/176) võrrelduna risedronaadiga 74% (127/171) ja 58% (99/171) (kõikidel $p<0,001$).

Koondandmetes täheldati nii zoledroonhappe kui ka risedronaadi kasutamisel võrreldavat valu tugevuse ja interferentsi skooride vähenemist 6 kuu jooksul võrrelduna algseisundiga.

Patsiendid, keda määratleti 6 kuulise põhiuuringu lõpuks ravivastuse saanuteks, osutasid sobilikeks kaasamiseks ulatuslikku jätku-uuringusse. Jätaku-uuringus osalenud 153 zoledroonhappe ravi saanud ja 115 risedronaadiga ravitud patsiendist oli pärast keskmiselt 3,8 aastat kestnud jälgimisperioodi korduva ravi vajaduse tõttu (kliiniline hinnang) jätku-uuringu lõpetanud patsientide osakaal kõrgem risedronaadi korral (48 patsienti või 41,7%) kui zoledroonhappe korral (11 patsienti või 7,2%). Keskmine aeg Pageti'i tõve korduva ravi vajaduse tõttu jätku-uuringu lõpetamiseni alates esialgsest annusest oli zoledroonhappe korral pikem (7,7 aastat) kui risedroonhappe korral (5,1 aastat).

6 patsienti, kellel saavutati ravivastus 6 kuud pärast ravi zoledroonhappega ja kellel hiljem esines pikenenud jälgimisperioodi jooksul haiguse ägenemine, raviti zoledroonhappega keskmiselt 6,5 aasta jooksul alates esimesest ravikuurist kuni korduva ravikuurini. Kuuest patsiendist viiel esines 6 kuul SAP normaalvahemikus (Viimane Läbi Viidud Vaatlus, VLVV).

Luu histoloogiat hinnati 6 kuud pärast ravi seitsmel Pageti tõvega patsiendil, keda raviti 5 mg zoledroonhappega. Luu biopsia tulemused näitasid luukoe normaalset kvaliteeti, kusjuures ei täheldatud häireid luu remodelleerumises ning mineralisatsiooni defekte. Need leiud sobisid luu normaliseerunud ainevahetuse biokeemiliste markeritega.

Euroopa Ravimiamet ei kohnusta esitama zoledroonhappega läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta Pageti'i luutõve korral, suurenenud murruriskiga postmenopausis naistel, suurenenud murruriskiga osteoporoosiga meestel ning meestel ja naistel kliiniliste murdude ennetamisel pärast reieluu proksimaalse osa murde (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Zoledroonhappe annuste 2, 4, 8 ja 16 mg ühekordse ja korduva 5- ja 15-minutilise infusiooni manustamisel 64 patsiendile saadi järgmised farmakokineetilised andmed, mis osutasid annusest mittesõltuvaks.

Jaotumine

Pärast zoledroonhappe infusiooni algust suureneb aktiivse toimeaine plasmakontsentratsioon kiiresti, saavutades maksimumi infusiooniperioodi lõpuks, millele järgneb kiire langus <10% maksimumist 4 tunni pärast ja <1% 24 tunni pärast, järgneva pika-ajalise perioodiga väga madala kontsentratsiooniga, mis ei ületa 0,1% maksimumi tasemest.

Eritumine

Intravenoosselt manustatud zoledroonhappe elimineerub kolmefaasiliselt: kiire bifaasiline kadumine süsteemsest tsirkulatsioonist poolväärtusajaga $t_{1/2\alpha}$ 0,24 ja $t_{1/2\beta}$ 1,87 tundi, millele järgneb pikk eliminatsioonifaas lõpliku poolväärtusajaga $t_{1/2\gamma}$ 146 tundi. Pärast mitmekordset manustamist iga

28 päeva järel ei kumuleeru toimeaine plasmas. Varastes dispositsiooni faasides (alfa ja beeta, $t_{1/2}$ väärtused eespool) toimub arvatavasti kiire omastamine luukoe poolt ning eritumine neerude kaudu.

Zoledroonhape ei metaboliseeru ja eritatakse muutumatuna neerude kaudu. Esimese 24 tunni möödudes leidub $39 \pm 16\%$ manustatud annusest uriinis, allesjäänud osa seondub luukoega. Seondumine luuga on ühine kõikidele bisfosfonaatidele ja eeldatavasti tingitud struktuurilisest sarnasusest pürofosfaadiga. Sarnaselt teiste bisfosfonaatidega püsib zoledroonhape luudes väga pikka aega. Luukoest vabaneb see tagasi süsteemsesse vereringesse väga aeglaselt ja elimineerub neerude kaudu. Organismi kogukliirens on $5,04 \pm 2,5$ l/h, sõltuvalt annusest ning ei sõltu soost, east, rassist või kehakaalust. Zoledroonhappe plasmakliirensi inter- ja intraindividuaalsed erinevused olid vastavalt 36% ja 34%. Suurendades infusiooni aega 5 minutilt 15 minutile põhjustati infusiooni lõpus zoledroonhappe 30% kontsentratsiooni langus, kuid toimet plasmakontsentratsiooni kõvera alusele pindalale võrreldes ajaga ei ilmnenu.

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

Zoledroonhappega uuringuid koostoimete kohta teiste ravimitega ei ole läbi viidud. Kuna zoledroonhape inimesel ei metaboliseeru ja aine leiti olevat ensüüm P450 suhtes vähese või olematu toimega, otsetoimiv ja/või pöördumatu metabolismist-sõltuv inhibiitor, siis zoledroonhape tõenäoliselt ei vähenda metaboolset kliirensit ainetel, mis metaboliseeruvad tsütokroom P450 ensüümsüsteemi kaudu. Zoledroonhape ei seonu kuigi suurel määral plasmavalkudega (seondub ligikaudu 43-55%) ja siduvus ei sõltu kontsentratsioonist. Seetõttu on kõrge valgusiduvusega ravimite väljatõrjumisel põhinevad koostoimed ebatõenäolised.

Patsientide eripopulatsioonid (vt lõik 4.2)

Neerukahjustus

Zoledroonhappe neerukliirens korreleerus kreatiniini kliirensiga, neerukliirens oli $75 \pm 33\%$ kreatiniini kliirensist, mille keskmine väärtus 64 uuritud patsiendil oli keskmiselt 84 ± 29 ml/min (vahemikus 22 kuni 143 ml/min). Kerge kuni mõõduka neerukahjustuse korral täheldati $AUC_{(0-24hr)}$ vähest suurenemist, ligikaudu 30...40% võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega ja sõltumata neerufunktsioonist ei täheldatud korduvannustes ravimi kuhjumist, mis viitab sellele, et zoledroonhappe annuse kohaldamine kerge $Cl_{cr} = 50-80$ ml/min) ja mõõduka neerukahjustuse korral kreatiniinikliirensiga kuni 35 ml/min, ei ole vajalik. Zoledroonhappe kasutamine raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens <35 ml/min) patsientidel on vastunäidustatud suurenenud neerupuudulikkuse riski tõttu selles populatsioonis.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Äge toksilisus

Suurim mitte-letaalne ühekordne intravenoosne annus hiirtel oli 10 mg/kg kehakaalu kohta ja rottidel 0,6 mg/kg. Ühekordse infusiooniannuse uuringus koertel oli hästi talutud annus 1,0 mg/kg (6-kordne soovitatud terapeutiline annus inimesel vastavalt AUC-le) manustatuna 15 minuti jooksul ning kahjulikke toimeid neerudele ei täheldatud.

Subkrooniline ja krooniline toksilisus

Zoledroonhappe renaalse talutavuse uuring viidi läbi rottidel intravenoosse 15-minutilise infusiooniga annuses 0,6 mg/kg 3-päevaste intervallidega, kokku kuus korda (kumuleeruv annus, mis vastab AUC taseme ligikaudu 6-kordsele inimesel kasutatavale terapeutilisele annusele); koertel oli hästi talutav viis 15-minutist infusiooni annuses 0,25 mg/kg manustatuna 2...3 nädalaste intervallidega (kumuleeruv annus, mis vastab ligikaudu 7-kordsele inimesel kasutatavale terapeutilisele annusele). Intravenoosse boolussüste uuringutes vähenesid hästi talutavad annused uuringu edenedes: 0,2 ja 0,02 mg/kg päevas talusid vastavalt rotid ja koerad hästi 4 nädala jooksul, kui aga manustamine toimus 52 nädala jooksul, siis talusid rotid ainult 0,01 mg/kg ning koerad ainult 0,005 mg/kg.

Pikaaegne korduvravi kumulatiivsetes annustes, mis ületas piisavalt maksimaalset inimesel kasutatavat annust, tekitas teiste organite toksikoloogilisi kahjustusi, k.a seedetrakt ja maks, samuti ka intravenoosse süstekoha kahjustuse. Nende leidude kliiniline tähendus ei ole teada. Enamasti kõikide

kasutatud annuste sagedasemaks leiuks korduva annusega uuringus oli primaarse käsnaine suurenemine kasvavate loomade pikkade toruluude metafüüsis. See on leid, mis iseloomustab ühendi farmakoloogilist antiresorptiivset aktiivsust.

Reproduktiivne toksilisus

Teratoloogilised uuringud viidi läbi kahel loomaliigil, mõlemal kasutati subkutaanset manustamisviisi. Rottidel täheldati annuses $\geq 0,2$ mg/kg teratogeensust, mis väljendus välises, vistseraalses ja skeleti väärarengus. Düstookiat täheldati kõige väiksema rottidel uuritud annuse kasutamisel (0,01 mg/kg). Küülikutel ei täheldatud teratoloogilisi või embrüo/loote kahjustusi, kuigi toksilisust emasloomale täheldati annuses 0,1 mg/kg kasutamisel vereseerumi alanenud kaltsiumisisalduse tõttu.

Mutageenne ja kartsinogeenne toime

Teostatud mutageensustestides ei leitud zoledroonhappel mutageenseid omadusi ja kartsinogeensustestid ei tõendanud kartsinogeenset toimet.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mannitool
Naatriumsitraat
Süstevesi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) 100 ml viaali kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

6.2 Sobimatus

See ravimpreparaat ei tohi sattuda kontakti kaltsiumit sisaldava lahusega. Seda ravimpreparaati ei tohi segada või manustada intravenoosselt koos teise ravimiga.

6.3 Kõlblikkusaeg

18 kuud

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2...8°C ja 25°C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel ega tohiks tavaliselt ületada 24 tundi temperatuuril 2...8°C.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi esmast avamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Mitmekihiline polüolefiin/stüreen-etüleen-butüleen (SEB) kott SFC propüleenist infusioonipordiga, mis on suletud kummikorgi ja äratõmmatava osaga.

Iga kott sisaldab 100 ml lahust.

Zoledronic acid Teva Generics'it turustatakse hulgipakendina, milles on 5 või 10 kotti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Ühekordseks kasutamiseks.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele. Kasutada tohib ainult selget, osistevaba ja värvusetut lahust.

Kui lahust on säilitatud külmikus, laske lahusel enne manustamist seista kuni see saavutab toatemperatuuri. Infusioon tuleb ette valmistada aseptilistes tingimustes.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

01/04/2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Müügiloa saamisel ei ole vaja esitada asjaomase ravimi perioodilist ohutusaruannet. Müügiloa hoidja peab esitama ravimi perioodilisi ohutusaruandeid juhul, kui ravim on lisatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punktis 7 sätestatud ja Euroopa ravimite veebiportaalis avaldatud liidu kontrollpäevade loetellu.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamine ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Müügiloa hoidja peab tagama, et õpetuslik info, mis on rakendatud kehtivate näidustuste korral osteoporoosi ravist postmenopausis naistel ja meestel, kellel on suurenenud risk luumurdude tekkeks, sealhulgas madalast asendist kukkumise tagajärjel tekkinud reieluu proksimaalse osa murru tekkeks ja süsteemse pikaajalise glükokortikoidraviga seotud osteoporoosi ravi postmenopausis naistel ja meestel, kellel on suurenenud luumurdude tekke risk, on uuendatud. Õpetuslik info sisaldab järgmist:

- Arsti õppematerjal
- Patsiendi infopakett

Arsti õppematerjal peaks sisaldama järgmisi olulisi elemente:

- Ravimi omaduste kokkuvõte
- Meeldetuletuskaart järgmiste oluliste punktidega:
 - Vajadus arvutada Cockcroft-Gault'i valemi järgi vereseerumi kreatiniinisaldus vastavalt patsiendi tegelikult kehakaalule enne igat Zoledronic acid Teva Generics'iga ravi alustamist
 - Vastunäidustatud patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on <35 ml/min
 - Vastunäidustus raseduse ja rinnaga toitmise suhtes potentsiaalse teratogeensuse tõttu
 - Vajadus tagada patsiendi piisav hüdreeritus, eriti eakatel ja patsientidel, keda ravitakse diureetikumidega
 - Vajadus infundeerida Zoledronic acid Teva Generics'it aeglaselt, mitte kiiremini kui 15 minuti jooksul
 - Üks kord aastas annustamisrežiim
 - Zoledronic acid Teva Generics'i manustamisel on vajalik piisav kaltsiumi ja D-vitamiini tarbimine
 - Vajalik on piisav füüsiline aktiivsus, mittesuitsetamine ja tervislik toitumine
- Patsiendi infopakett

Patsiendi infopakett peaks olema arstile antud ja sisaldama järgmist olulist informatsiooni:

- Pakendi infoleht
- Vastunäidustatud tõsiste neeruprobleemidega patsientidel
- Vastunäidustus raseduse ja rinnaga toitmise suhtes
- Vajalik on piisav kaltsiumi ja D-vitamiini tarbimine, piisav füüsiline aktiivsus, mittesuitsetamine ja tervislik toitumine
- Tõsiste kõrvaltoimete põhilised tunnused ja sümptomid
- Millal pöörduda arsti poole

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

A. PAKENDI MÄRGISTUS

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARTONGPAKEND („BLUE BOX“-ITA)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Zoledronic acid Teva Generics 5 mg infusioonilahus pudelis
Zoledroonhape (Acidum zoledronicum)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga pudel sisaldab 5 mg zoledroonhapet (monohüdraadina).
Üks ml lahust sisaldab 0,05 mg zoledroonhapet (monohüdraadina).

3. ABIAINED

Abiained: mannitool, naatriumtsitraat ja süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahus

1 pudel 100 ml

Hulgipakendi osa, ei müüda eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

Pärast avamist: 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST**

TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE
--

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

Põhjendus Braille mitte lisamiseks.

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**HULGIPAKENDI VÄLINE KARP („BLUE BOX“-IGA)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Zoledronic acid Teva Generics 5 mg infusioonilahus pudelis
Zoledroonhape (Acidum zoledronicum)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga pudel sisaldab 5 mg zoledroonhapet (monohüdraadina).
Üks ml lahust sisaldab 0,05 mg zoledroonhapet (monohüdraadina).

3. ABIAINED

Abiained: mannitool, naatriumtsitraat ja süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahus

hulgipakend: 5 pudelit x 100ml

hulgipakend: 10 pudelit x 100ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:
Pärast avamist: 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE
--

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

Põhjendus Braille mitte lisamiseks.

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARTONGPAKEND („BLUE BOX“-IGA)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Zoledronic acid Teva Generics 5 mg infusioonilahus pudelis
Zoledroonhape (Acidum zoledronicum)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga pudel sisaldab 5 mg zoledroonhapet (monohüdraadina).
Üks ml lahust sisaldab 0,05 mg zoledroonhapet (monohüdraadina).

3. ABIAINED

Abiained: mannitool, naatriumtsitraat ja süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahus
1 pudel 100 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:
Pärast avamist: 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

Põhjendus Braille mitte lisamiseks.

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI ETIKETT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Zoledronic acid Teva Generics 5 mg infusioonilahus
Zoledroonhape (Acidum zoledronicum)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 pudel sisaldab 5 mg zoledroonhapet (monohüdraadina).
Üks ml lahust sisaldab 0,05 mg zoledroonhapet (monohüdraadina).

3. ABIAINED

Abiained: mannitool, naatriumtsitraat ja süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahus
100 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)****8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:
Pärast avamist: 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille mitte lisamiseks.

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KOTT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Zoledronic acid Teva Generics 5 mg infusioonilahus
Zoledroonhape (Acidum zoledronicum)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kott sisaldab 5 mg zoledroonhapet (monohüdraadina).
Üks ml lahust sisaldab 0,05 mg zoledroonhapet (monohüdraadina).

3. ABIAINED

Abiained: mannitool, naatriumtsitraat ja süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahus
100 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:
Pärast avamist: 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille mitte lisamiseks.

VAHEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ÜMBRISKOTT („BLUE BOX“-ITA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zoledronic acid Teva Generics 5 mg infusioonilahus
Zoledroonhape (Acidum zoledronicum)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kott sisaldab 5 mg zoledroonhapet (monohüdraadina).
Üks ml lahust sisaldab 0,05 mg zoledroonhapet (monohüdraadina).

3. ABIAINED

Abiained: mannitool, naatriumtsitraat ja süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahus

1 kott 100 ml

Hulgipakendi osa, ei müüda eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

Pärast avamist: 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille mitte lisamiseks.

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARTONGPAKEND ("BLUE BOX"-IGA)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Zoledronic acid Teva Generics 5 mg infusioonilahus
Zoledroonhape (Acidum zoledronicum)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kott sisaldab 5 mg zoledroonhapet (monohüdraadina).
Üks ml lahust sisaldab 0,05 mg zoledroonhapet (monohüdraadina)

3. ABIAINED

Abiained: mannitool, naatriumtsitraat ja süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahus

hulgipakend: 5 kotti x 100 ml.

hulgipakend: 10 kotti x 100ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne.

Ainult ühekordseks kasutamiseks

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

Pärast avamist: 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE
--

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

Põhjendus Braille mitte lisamiseks.

B. PAKENDI INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Zoledronic acid Teva Generics 5 mg infusioonilahus pudelis Zoledroonhape (Acidum zoledronicum)

Enne ravimi kasutamist, lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Zoledronic acid Teva Generics ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Zoledronic acid Teva Generics'i kasutamist
3. Kuidas Zoledronic acid Teva Generics'it kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Zoledronic acid Teva Generics'it säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Zoledronic acid Teva Generics ja milleks seda kasutatakse

Zoledronic acid Teva Generics'i toimeaine on zoledroonhape. Ravim kuulub bisfosfonaatide ravimigruppi ja seda kasutatakse osteoporoosi raviks täiskasvanud meestel ja postmenopausis naistel või steroidravist põhjustatud osteoporoosi raviks ja Pageti luutõve raviks täiskasvanutel.

Osteoporoos

Osteoporoos on haigus, mis on seotud luude hõrenemise ja nõrgenemisega ning esineb sageli naistel pärast menopausi, kuid võib esineda ka meestel. Pärast menopausi lõpetavad naiste munasarjad naissuguhormoon östrogeeni tootmise, mis aitab luudel tervena püsida. Pärast menopausi tekib luude hõrenemine, luud muutuvad nõrgemaks ning murduvad kergemini. Osteoporoos võib meestel ja naistel tekkida ka hormoonide pikaajalise kasutamise tõttu, mis võib mõjutada luude tugevust. Paljudel osteoporoosi põdevatel patsientidel ei ole ühtki sümptomit, kuid neil on siiski luumurdude tekke risk, kuna osteoporoosi tõttu on nende luud nõrgemad. Ringlevate suguhormoonide, peamiselt androgeenidest tekkinud östrogeenide taseme langus mängib samuti rolli järk-järgulises luukaos meestel. Zoledronic acid Teva Generics muudab luud tugevamaks ning seega vähendab luumurdude tõenäosust nii naistel kui meestel. Zoledronic acid Teva Generics'it kasutatakse ka patsientidel, kellel on hiljuti väikse trauma, näiteks kukkumise tagajärjel tekkinud reieluu proksimaalse osa murd ning kellel seetõttu on risk järgnevateks luumurdudeks.

Pageti luutõbi

Tavaliselt vana luu eemaldatakse ja see asendatakse uuega. Seda protsessi nimetatakse remodelleerumiseks. Pageti tõve korral toimub remodelleerumine liiga kiiresti, uus luu tekib asemele ebakorrapäraselt ja see muudab luu normaalsest nõrgemaks. Kui haigust ei ravita, võivad luud muutuda deformeerunuks ja valulikuks ning murduda. Zoledronic acid Teva Generics'i toimel muutub luu modelleerumisprotsess tagasi normaalseks tagades normaalse luu tekke ja luu tugevus taastub.

2. Mida on vaja teada enne Zoledronic acid Teva Generics'i kasutamist

Enne Zoledronic acid Teva Generics'i manustamist järgige hoolikalt kõiki arsti, apteekri või meditsiiniõe ettekirjutusi.

Ärge kasutage Zoledronic acid Teva Generics'it

- kui olete zoledroonhappe, mõne bisfosfonaadi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui teil on hüpokaltseemia (see tähendab, et teie vere kaltsiumisisaldus on liiga madal).
- kui teil on tõsised neeruprobleemid.
- kui te olete rase.
- kui te imetate last.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Zoledronic acid Teva Generics'i kasutamist pidage nõu oma arstiga:

- kui te saate ravi mõne muu biofosfonaati sisaldava ravimiga, kuna selliste ravimite koostoime Zoledronic acid Teva Generics'iga on teadmata. See hõlmab nt Zometa't või Alcasta't (ravimid, mis samuti sisaldavad zoledroonhapet ja mida kasutatakse sama haiguse või osteoporoosi või teiste mittevähkkasvajaliste luuhaiguste raviks).
- kui teil on neeruhaigus või kui teil on ainult üks neer.
- kui te pole võimeline võtma igapäevaselt kaltsiumi preparaate.
- kui teil on osa või kogu kõrvalkilpnääre (paikneb kaelas) kirurgiliselt eemaldatud.
- kui teil on osa sooltest eemaldatud.

Enne Zoledronic acid Teva Generics-ravi alustamist tuleb arsti teavitada sellest, kui teil esineb (või on esinenud) igemete, lõualuu või mõlema valu, turset või tuimust, kui teil esineb raskustunne lõualuus või kui teie hambad on muutunud lahtiseks. Enne hambaravi või kirurgilist hambaravi protseduuri tuleb hambaarsti teavitada sellest, et te saate ravi Zoledronic acid Teva Generics'iga.

Jälgimine ravi ajal

Teie arst peab enne iga Zoledronic acid Teva Generics'i annuse manustamist tegema neerufunktsiooni jälgimiseks (kreatiniini tase) vereanalüüsi. Väga oluline on juua vähemalt 2 klaasi vedelikku (näiteks vett) paari tunni jooksul enne Zoledronic acid Teva Generics'i manustamist, nii nagu on tervishoiutöötaja teid juhendanud.

Lapsed ja noorukid

Zoledronic acid Teva Generics'it ei soovitata alla 18 aastastele isikutele. Zoledronic acid Teva Generics'i kasutamist lastel ja noorukitel ei ole uuritud.

Muud ravimid ja Zoledronic acid Teva Generics

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mis tahes muid ravimeid.

Teie arsti jaoks on oluline teada kõiki ravimeid, mida te võtate, iseäranis, kui te võtate mõnd teist ravimit, mis võib teadaolevalt olla kahjulik neerudele (nt aminoglükosiidid) või diureetikumid ("vee väljaajamise rohud"), mis võivad põhjustada organismis veevaegust (dehüdratsiooni).

Rasedus ja imetamine

Teile ei tohi manustada Zoledronic acid Teva Generics'it, kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda.

Enne selle ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Zoledronic acid Teva Generics'il ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele. Kui teil tekib Zoledronic acid Teva Generics'i võtmise ajal pearinglus, ärge juhtige autot ega töötage masinatega enne, kui te ennast paremini tunnete.

Zoledronic acid Teva Generics sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) 100 ml kohta, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba."

3. Kuidas Zoledronic acid Teva Generics'it kasutada

Järgige hoolikalt kõiki Teie arsti või meditsiiniõe poolt antud juhiseid. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Osteoporoos

Tavaline annus on 5 mg, mille manustab arst või õde ühekordse infusioonina veeni üks kord aastas. Infusioon kestab vähemalt 15 minutit.

Kui te olete hiljuti murdnud oma reieluu proksimaalse osa, on soovitatav manustada Zoledronic acid Teva Generics'it kaks või enam nädalat peale reieluu proksimaalse osa operatsiooni.

Oluline on kasutada kaltsiumi ja D-vitamiini preparaate (näiteks tablette) vastavalt arsti soovitustele.

Osteoporoosi puhul kestab Zoledronic acid Teva Generics'i toime üks aasta. Teie arst ütleb teile, millal järgmise annuse saamiseks uuesti tema juurde pöörduda.

Pageti luutõbi

Tavaline annus on 5 mg, mille manustab arst või õde teile esialgse infusioonina veeni. Infusioon kestab vähemalt 15 minutit. Zoledronic acid Teva Generics võib toimida kauem kui üks aasta. Teie arst ütleb Teile, kui uuesti ravi vajate.

Arst soovitab teil kasutada kaltsiumi ja D-vitamiini preparaate (näiteks tablette) vähemalt esimese kümne päeva jooksul pärast Zoledronic acid Teva Generics'i manustamist. Nende soovitude järgimine on oluline, et kaltsiumi sisaldus veres ei langeks liiga madalale infusioonile järgneva aja jooksul. Arst selgitab teile hüpokaltseemia tekkimisel esinevaid sümptomeid.

Zoledronic acid Teva Generics koos toidu ja joogiga

Tarbiges kindlasti piisavalt vedelikku (vähemalt üks või kaks klaasitäit) enne ravi Zoledronic acid Teva Generics'iga, nii nagu arst on seda soovitanud. See aitab vältida dehüdratsiooni. Te võite süüa normaalselt sel päeval, kui saate ravi Zoledronic acid Teva Generics'iga. See on eriti oluline diureetikume („vee väljaajamise rohtusid“) võtvatel patsientidel ja eakatel patsientidel.

Kui te unustate Zoledronic acid Teva Generics'it kasutada

Võtke ühendust oma arsti või haiglaga nii kiiresti kui võimalik ning leppige kokku uus vastuvõtu aeg.

Enne ravi lõpetamist Zoledronic acid Teva Generics'iga

Kui te kaalute ravi lõpetamist Zoledronic acid Teva Generics'iga, siis palun minge oma järgmisele vastuvõtule ja arutage seda arstiga. Arst annab teile nõu ning otsustab, kui kaua te peaksite saama ravi Zoledronic acid Teva Generics'iga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kõrvaltoimed on väga sagedased pärast esimest infusiooni (esinedes rohkem kui 30% patsientidest), kuid järgnevate infusioonidega muutuvad vähem sagedaseks. Enamik kõrvaltoimeid nagu palavik ja külmavärinad, valu lihastes ja liigestes ja peavalu tekivad esimese kolme päeva jooksul peale Zoledronic acid Teva Generics'i manustamist. Sümptomid on tavaliselt kerged kuni mõõdukad ja taanduvad kolme päeva jooksul. Teie arst võib kõrvaltoimete vähendamiseks soovitada nõrka valuvaigistit näiteks ibuprofeeni või paratsetamooli. Kõrvaltoimete tõenäosus väheneb järgnevate Zoledronic acid Teva Generics annustega.

Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised

Sagedased (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10-st)

Südame rütmihäireid (kodade virvendust) on täheldatud patsientidel, kes saavad Zoledronic acid Teva Generics'it postmenopausaalse osteoporoosi raviks. Praegu ei ole selge, kas Zoledronic acid Teva Generics põhjustab neid südame rütmihäireid, ent kui teil tekivad sellised sümptomid pärast Zoledronic acid Teva Generics'i manustamist, peate sellest teatama oma arstile.
Turse ja/või valu infusioonikohas.

Aeg-ajalt esinevad (võivad tekkida kuni 1 inimesel 100-st)

Naha reaktsioonid, nagu punetus.
Silmade turse, punetus, valu, sügelus või valgustundlikkus.

Teadmata esinemissagedusega (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete põhjal)

Suu, hammaste ja lõualuu valu, turse või haavandid suus, tuimus või raskustunne lõualuus või hamba logisemine. Need võivad olla luukahjustuse (osteonekroos) nähud lõualuus. Teavitage oma hambaarsti kohe, kui märkate selliseid nähtusid.

Esineda võib neerukahjustus (nt vähenenud uriinieritus). Teie arst peab enne iga Zoledronic acid Teva Generics annuse manustamist tegema neerufunktsiooni kontrollimiseks vereanalüüsi. Oluline on juua vähemalt 2 klaasi vedelikku (näiteks vett) paari tunni jooksul enne Zoledronic acid Teva Generics'i manustamist, nii nagu on tervishoiutöötaja teid juhendanud.

Kui teil tekib ükskõik milline nendest kõrvaltoimetest, rääkige sellest oma arstile.

Zoledronic acid Teva Generics võib põhjustada ka teisi kõrvaltoimeid

Väga sagedased (võivad tekkida rohkem kui 1 inimesel 10-st)

Palavik

Sagedased (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10-st)

Peavalu, pearinglus, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, lihasvalu, valu luudes ja/või liigestes, valu seljas, kätes või jalgades, gripitaolised sümptomid (nt väsimus, külmavärinad, liiges- ja lihasvalu), külmavärinad, väsimus ja huvipuudus, nõrkus, valu, halb enesetunne.

Pageti tõvega patsientidel on teatatud madalast vere kaltsiumisisaldusest tingitud sümptomitest nagu lihasspasmid, tuimus või kihelustunne, mis esinevad eriti suu ümbruses.

Aeg-ajalt esinevad (võivad tekkida kuni 1 inimesel 100-st)

Gripp, ülemiste hingamisteede infektsioonid, punaste vereliblede arvu langus, isutus, unetus, unisus, mis võib hõlmata tähelepanuvõime languse, surisemistunne või tuimus, väga tugev väsimus, värisemine, mööduv teadvuskadu, silmainfektsioon või ärritus või põletik koos valu ja punetusega, pöörlemistunne, vererõhu tõus, õhetus, köha, õhupuudus, maoärritus, kõhuvalu, kõhukinnisus, suukuivus, kõrvetised, nahalööve, liighigistamine, sügelus, naha punetus, kaelavalu, jäikus lihastes, luudes ja/või liigestes, liigese turse, lihasspasmid, õlavalu, valu rindkerelihastes ja rinnakorvis, liigesepõletik, lihasnõrkus, kõrvalekalded neerufunktsiooni testides, ebanormaalselt sage urineerimine, käte, pahklude või labajalgade turse, janu, hambavalu, maitsetundlikkuse häired.

Harva esinevad (võivad tekkida kuni 1 inimesel 1000-st)

Harva võib esineda reieluu ebaharilik murd, eriti pikaajalist osteoporoosi ravi saavatel patsientidel. Võtke ühendust oma arstiga, kui tunnete valu, nõrkust või ebamugavustunnet reies, puusas või kubemes, kuna see võib olla võimaliku reieluumurru varajane tunnus.

Teadmata esinemissagedusega (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete põhjal)

Tõsised allergilised reaktsioonid, kaasa arvatud pearinglus ja hingamisraskus, peamiselt näo ja kõri turse, vererõhu langus, veetustumine ravimi manustamisele järgnenud sümptomite (palavik, oksendamine ja kõhulahtisus) tagajärjel.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Zoledronic acid Teva Generics'it säilitada

Teie arst, apteeker või meditsiiniõde teab, kuidas Zoledronic acid Teva Generics'it õigesti säilitada.

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil või pudelil pärast „Kõlblik kuni:“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Avamata pudel: See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.
- Pärast pudeli avamist: Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel ega tohiks tavaliselt ületada 24 tundi temperatuuril 2...8°C. Laske külmikus hoitud lahusel enne manustamist seista, kuni see saavutab toatemperatuuri.
- Ärge kasutage ravimit, kui märkate selle värvi muutumist või osakesi lahuses.
- Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Zoledronic acid Teva Generics sisaldab

- Toimeaine on zoledroonhape. Üks pudel 100 ml lahusega sisaldab 5 mg zoledroonhapet (monohüdraadina). Üks milliliiter lahust sisaldab 0,05 mg zoledroonhapet (monohüdraadina).
- Teised koostisosad on mannitool, naatriumtsitraat ja süstevesi.

Kuidas Zoledronic acid Teva Generics välja näeb ja pakendi sisu

Zoledronic acid Teva Generics on selge ja värvitu infusioonilahus. Zoledronic acid Teva Generics on läbipaistvas plastik pudelis. Igas pudelis on 100 ml lahust. Zoledronic acid Teva Generics on saadaval nii üksikpakendites, mis sisaldavad 1, 5 või 10 pudelit ja ka hulgipakendis, milles on viiene või kümnene pakend, igas neis üks pudel.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

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

България

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

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 78 00

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.

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

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

Tel: +39 0289 17981

Puh/Tel: +358 20 180 5900

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E.

Τηλ: +30 210 72 79 099

Sverige

Teva Sweden AB

Tel: +46 42 12 11 00

Latvija

Sicor Biotech filiāle Latvijā

Tel: +371 67 323 666

United Kingdom

Teva UK Limited

Tel: +44 1977 628 500

Infoleht on viimati uuendatud (KK/AAAA)

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>

INFORMATSIOON TERVISHOIUTÖÖTAJALE

Järgnev teave on ainult meditsiinipersonalile või tervishoiutöötajatele :

Kuidas Zoledronic acid Teva Generics'it ette valmistada ja manustada

- Zoledronic acid Teva Generics 5 mg kasutamisvalmis infusioonilahus.

Ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata jäänud lahus tuleb hävitada. Kasutada tohib ainult selget, osistevaba ja värvusetut lahust. Zoledronic acid Teva Generics'it ei tohi segada või manustada intravenoosselt mistahes teise ravimiga ning seda tuleb manustada püsiva infusioonikiirusega eraldi ventileeritava infusioonisüsteemi kaudu. Infusiooni aeg peab olema vähemalt 15 minutit. Zoledronic acid Teva Generics ei tohi sattuda kontakti kaltsiumit sisaldava lahusega. Kui lahust säilitatakse külmikus, laske lahusel enne manustamist seista, kuni see saavutab toatemperatuuri. Infusiooni ettevalmistamisel on vaja järgida aseptika nõudeid. Infusioon tuleb manustada vastavalt tavapärastele meditsiinipraktika nõuetele.

Kuidas Zoledronic acid Teva Generics'it säilitada

- Hoiuke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil või pudelil pärast „Kõlblik kuni“.
- Avamata pudel. See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.
- Pärast pudeli avamist: Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel ega tohiks tavaliselt ületada 24 tundi temperatuuril 2...8°C. Laske külmikus hoitud lahusel enne manustamist seista, kuni see saavutab toatemperatuuri.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Zoledronic acid Teva Generics 5 mg infusioonilahus kotis Zoledroonhape (Acidum zoledronicum)

Enne ravimi kasutamist, lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Zoledronic acid Teva Generics ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Zoledronic acid Teva Generics'i kasutamist
3. Kuidas Zoledronic acid Teva Generics'it kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Zoledronic acid Teva Generics'it säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Zoledronic acid Teva Generics ja milleks seda kasutatakse

Zoledronic acid Teva Generics'i toimeaine on zoledroonhape. Ravim kuulub bisfosfonaatide ravimigruppi ja seda kasutatakse osteoporoosi raviks täiskasvanud meestel ja postmenopausis naistel või steroidravist põhjustatud osteoporoosi raviks ja Paget'i luutõve raviks täiskasvanutel.

Osteoporoos

Osteoporoos on haigus, mis on seotud luude hõrenemise ja nõrgenemisega ning esineb sageli naistel pärast menopausi, kuid võib esineda ka meestel. Pärast menopausi lõpetavad naiste munasarjad naissuguhormoon östrogeeni tootmise, mis aitab luudel tervena püsida. Pärast menopausi tekib luude hõrenemine, luud muutuvad nõrgemaks ning murduvad kergemini. Osteoporoos võib meestel ja naistel tekkida ka hormoonide pikaajalise kasutamise tõttu, mis võib mõjutada luude tugevust. Paljudel osteoporoosi põdevatel patsientidel ei ole ühtki sümptomit, kuid neil on siiski luumurdude tekke risk, kuna osteoporoosi tõttu on nende luud nõrgemad. Ringlevate suguhormoonide, peamiselt androgeenidest tekkinud östrogeenide taseme langus mängib samuti rolli järk-järgulises luukaos meestel. Zoledronic acid Teva Generics muudab luud tugevamaks ning seega vähendab luumurdude tõenäosust nii naistel kui meestel. Zoledronic acid Teva Generics'it kasutatakse ka patsientidel, kellel on hiljuti väikse trauma, näiteks kukkumise tagajärjel tekkinud reieluu proksimaalse osa murd ning kellel seetõttu on risk järgnevateks luumurdudeks.

Pageti luutõbi

Tavaliselt vana luu eemaldatakse ja see asendatakse uuega. Seda protsessi nimetatakse remodelleerumiseks. Paget'i tõve korral toimub remodelleerumine liiga kiiresti, uus luu tekib asemele ebakorrapäraselt ja see muudab luu normaalsest nõrgemaks. Kui haigust ei ravita, võivad luud muutuda deformeerunuks ja valulikuks ning murduda. Zoledronic acid Teva Generics'i toimel muutub luu modelleerumisprotsess tagasi normaalseks tagades normaalse luu tekke ja luu tugevus taastub.

2. Mida on vaja teada enne Zoledronic acid Teva Generics'i kasutamist

Enne Zoledronic acid Teva Generics'i manustamist järgige hoolikalt kõiki arsti, apteekri või meditsiiniõe ettekirjutusi.

Ärge kasutage Zoledronic acid Teva Generics'it

- kui olete zoledroonhappe, mõne bisfosfonaadi või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui teil on hüpokaltseemia (see tähendab, et teie vere kaltsiumisisaldus on liiga madal).
- kui teil on tõsised neeruprobleemid.
- kui te olete rase.
- kui te imetate last.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Zoledronic acid Teva Generics'i kasutamist pidage nõu oma arstiga:

- kui te saate ravi mõne muu biofosfonaati sisaldava ravimiga, kuna selliste ravimite koostoime Zoledronic acid Teva Generics'iga on teadmata. See hõlmab nt Zometa't või Alcasta't (ravimid, mis samuti sisaldavad zoledroonhapet ja mida kasutatakse sama haiguse või osteoporoosi või teiste mittevähkkasvajaliste luuhaiguste raviks).
- kui teil on neeruhaigus või kui teil on ainult üks neer.
- kui te pole võimeline võtma igapäevaselt kaltsiumi preparaate.
- kui teil on osa või kogu kõrvalkilpnääre (paikneb kaelas) kirurgiliselt eemaldatud.
- kui teil on osa sooltest eemaldatud.

Enne Zoledronic acid Teva Generics-ravi alustamist tuleb arsti teavitada sellest, kui teil esineb (või on esinenud) igemete, lõualuu või mõlema valu, turset või tuimust, kui teil esineb raskustunne lõualuus või kui teie hambad on muutunud lahtiseks. Enne hambaravi või kirurgilist hambaravi protseduuri tuleb hambaarsti teavitada sellest, et te saate ravi Zoledronic acid Teva Generics'iga.

Jälgimine ravi ajal

Teie arst peab enne iga Zoledronic acid Teva Generics'i annuse manustamist tegema neerufunktsiooni jälgimiseks (kreatiniini tase) vereanalüüsi. Väga oluline on juua vähemalt 2 klaasi vedelikku (näiteks vett) paari tunni jooksul enne Zoledronic acid Teva Generics'i manustamist, nii nagu on tervishoiutöötaja teid juhendanud.

Lapsed ja noorukid

Zoledronic acid Teva Generics'it ei soovitata alla 18 aastastele isikutele. Zoledronic acid Teva Generics'i kasutamist lastel ja noorukitel ei ole uuritud.

Muud ravimid ja Zoledronic acid Teva Generics

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mis tahes muid ravimeid.

Teie arsti jaoks on oluline teada kõiki ravimeid, mida te võtate, iseäranis, kui te võtate mõnd teist ravimit, mis võib teadaolevalt olla kahjulik neerudele (nt aminoglükosiidid) või diureetikumid ("vee väljaajamise rohud"), mis võivad põhjustada organismis veevaegust (dehüdratsiooni).

Rasedus ja imetamine

Teile ei tohi manustada Zoledronic acid Teva Generics'it, kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda.

Enne selle ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Zoledronic acid Teva Generics'il ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Kui teil tekib Zoledronic acid Teva Generics'i võtmise ajal pearinglus, ärge juhtige autot ega töötage masinatega enne, kui te ennast paremini tunnete.

Zoledronic acid Teva Generics sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) 100 ml kohta, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba."

3. Kuidas Zoledronic acid Teva Generics'it kasutada

Järgige hoolikalt kõiki Teie arsti või meditsiiniõe poolt antud juhiseid. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Osteoporoos

Tavaline annus on 5 mg, mille manustab arst või õde ühekordse infusioonina veeni üks kord aastas. Infusioon kestab vähemalt 15 minutit.

Kui te olete hiljuti murdnud oma reieluu proksimaalse osa, on soovitatav manustada Zoledronic acid Teva Generics'it kaks või enam nädalat peale reieluu proksimaalse osa operatsiooni.

Oluline on kasutada kaltsiumi ja D-vitamiini preparaate (näiteks tablette) vastavalt arsti soovitustele.

Osteoporoosi puhul kestab Zoledronic acid Teva Generics'i toime üks aasta. Teie arst ütleb teile, millal järgmise annuse saamiseks uuesti tema juurde pöörduda.

Pageti luutõbi

Tavaline annus on 5 mg, mille manustab arst või õde teile esialgse infusioonina veeni. Infusioon kestab vähemalt 15 minutit. Zoledronic acid Teva Generics võib toimida kauem kui üks aasta. Teie arst ütleb Teile, kui uuesti ravi vajate.

Arst soovitab teil kasutada kaltsiumi ja D-vitamiini preparaate (näiteks tablette) vähemalt esimese kümne päeva jooksul pärast Zoledronic acid Teva Generics'i manustamist. Nende soovitude järgimine on oluline, et kaltsiumi sisaldus veres ei langeks liiga madalale infusioonile järgneva aja jooksul. Arst selgitab teile hüpokaltseemia tekkimisel esinevaid sümptomeid.

Zoledronic acid Teva Generics koos toidu ja joogiga

Tarbiges kindlasti piisavalt vedelikku (vähemalt üks või kaks klaasitäit) enne ravi Zoledronic acid Teva Generics'iga, nii nagu arst on seda soovitanud. See aitab vältida dehüdratsiooni. Te võite süüa normaalselt sel päeval, kui saate ravi Zoledronic acid Teva Generics'iga. See on eriti oluline diureetikume („vee väljaajamise rohtusid“) võtvatel patsientidel ja eakatel patsientidel.

Kui te unustate Zoledronic acid Teva Generics'it kasutada

Võtke ühendust oma arsti või haigla nii kiiresti kui võimalik ning leppige kokku uus vastuvõtu aeg.

Enne ravi lõpetamist Zoledronic acid Teva Generics'iga

Kui te kaalute ravi lõpetamist Zoledronic acid Teva Generics'iga, siis palun minge oma järgmisele vastuvõtule ja arutage seda arstiga. Arst annab teile nõu ning otsustab, kui kaua te peaksite saama ravi Zoledronic acid Teva Generics'iga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kõrvaltoimed on väga sagedased pärast esimest infusiooni (esinedes rohkem kui 30% patsientidest), kuid järgnevate infusioonidega muutuvad vähem sagedaseks. Enamik kõrvaltoimeid nagu palavik ja külmavärinad, valu lihastes ja liigestes ja peavalu tekivad esimese kolme päeva jooksul peale Zoledronic acid Teva Generics'i manustamist. Sümptomid on tavaliselt kerged kuni mõõdukad ja taanduvad kolme päeva jooksul. Teie arst võib kõrvaltoimete vähendamiseks soovitada nõrka valuvaigistit näiteks ibuprofeeni või paratsetamooli. Kõrvaltoimete tõenäosus väheneb järgnevate Zoledronic acid Teva Generics annustega.

Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised

Sagedased (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10-st)

Südame rütmihäireid (kodade virvendust) on täheldatud patsientidel, kes saavad Zoledronic acid Teva Generics'it postmenopausaalse osteoporoosi raviks. Praegu ei ole selge, kas Zoledronic acid Teva Generics põhjustab neid südame rütmihäireid, ent kui teil tekivad sellised sümptomid pärast Zoledronic acid Teva Generics'i manustamist, peate sellest teatama oma arstile.
Turse ja/või valu infusioonikohas.

Aeg-ajalt esinevad (võivad tekkida kuni 1 inimesel 100-st)

Naha reaktsioonid, nagu punetus.
Silmade turse, punetus, valu, sügelus või valgustundlikkus.

Teadmata esinemissagedusega (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete põhjal)

Suu, hammaste ja lõualuu valu, turse või haavandid suus, tuimus või raskustunne lõualuus või hamba logisemine. Need võivad olla luukahjustuse (osteonekroos) nähud lõualuus. Teavitage oma hambaarsti kohe, kui märkate selliseid nähtusid.

Esineda võib neerukahjustus (nt vähenenud uriinieritus). Teie arst peab enne iga Zoledronic acid Teva Generics annuse manustamist tegema neerufunktsiooni kontrollimiseks vereanalüüsi. Oluline on juua vähemalt 2 klaasi vedelikku (näiteks vett) paari tunni jooksul enne Zoledronic acid Teva Generics'i manustamist, nii nagu on tervishoiutöötaja teid juhendanud.

Kui teil tekib ükskõik milline nendest kõrvaltoimetest, rääkige sellest oma arstile.

Zoledronic acid Teva Generics võib põhjustada ka teisi kõrvaltoimeid

Väga sagedased (võivad tekkida rohkem kui 1 inimesel 10-st)

Palavik

Sagedased (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10-st)

Peavalu, pearinglus, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, lihasvalu, valu luudes ja/või liigestes, valu seljas, kätes või jalgades, gripitaolised sümptomid (nt väsimus, külmavärinad, liiges- ja lihasvalu), külmavärinad, väsimus ja huvipuudus, nõrkus, valu, halb enesetunne.

Paget'i tõvega patsientidel on teatatud madalast vere kaltsiumisisaldusest tingitud sümptomitest nagu lihasspasmid, tuimus või kihelustunne, mis esinevad eriti suu ümbruses.

Aeg-ajalt esinevad (võivad tekkida kuni 1 inimesel 100-st)

Gripp, ülemiste hingamisteede infektsioonid, punaste vereliblede arvu langus, isutus, unetus, unisus, mis võib hõlmata tähelepanuvõime languse, surisemistunne või tuimus, väga tugev väsimus, värisemine, mööduv teadvuskadu, silmainfektsioon või ärritus või põletik koos valu ja punetusega, pöörlemistunne, vererõhu tõus, õhetus, köha, õhupuudus, maoärritus, kõhuvalu, kõhukinnisus, suukuivus, kõrvetised, nahalööve, liighigistamine, sügelus, naha punetus, kaelavalu, jäikus lihastes, luudes ja/või liigestes, liigese turse, lihasspasmid, õlavalu, valu rindkerelihastes ja rinnakorvis, liigesepõletik, lihasnõrkus, kõrvalekalded neerufunktsiooni testides, ebanormaalselt sage urineerimine, käte, pahklude või labajalgade turse, janu, hambavalu, maitsetundlikkuse häired.

Harva esinevad (võivad tekkida kuni 1 inimesel 1000-st)

Harva võib esineda reieluu ebaharilik murd, eriti pikaajalist osteoporoosi ravi saavatel patsientidel. Võtke ühendust oma arstiga, kui tunnete valu, nõrkust või ebamugavustunnet reies, puusas või kubemes, kuna see võib olla võimaliku reieluumurru varajane tunnus.

Teadmata esinemissagedusega (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete põhjal)

Tõsised allergilised reaktsioonid, kaasa arvatud pearinglus ja hingamisraskus, peamiselt näo ja kõri turse, vererõhu langus, veetustumine ravimi manustamisele järgnenud sümptomite (palavik, oksendamine ja kõhulahtisus) tagajärjel.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Zoledronic acid Teva Generics'it säilitada

Teie arst, apteeker või meditsiiniõde teab, kuidas Zoledronic acid Teva Generics'it õigesti säilitada.

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil või pudelil pärast – „Kõlblik kuni:“ Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Hoida temperatuuril kuni 30°C.
- Pärast koti avamist: Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel ega tohiks tavaliselt ületada 24 tundi temperatuuril 2...8°C. Laske külmikus hoitud lahusel enne manustamist seista, kuni see saavutab toatemperatuuri.
- Ärge kasutage ravimit, kui märkate selle värvi muutumist või osakesi lahuses.
- Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Zoledronic acid Teva Generics sisaldab

- Toimeaine on zoledroonhape. Üks kott sisaldab 5 mg zoledroonhapet (monohüdraadina). Üks milliliiter lahust sisaldab 0,05 mg zoledroonhapet (monohüdraadina).
- Teised koostisosad on mannitool, naatriumtsitraat ja süstevesi.

Kuidas Zoledronic acid Teva Generics välja näeb ja pakendi sisu

Zoledronic acid Teva Generics on selge ja värvitu infusioonilahus. Zoledronic acid Teva Generics on polüolefiin/stüreen-etüleen-butüleen (SEB) fooliumkotis koos ümbriskotiga. Igas kotis on 100 ml lahust. Zoledronic acid Teva Generics i turustatakse hulgi pakendis, mis sisaldab 5 või 10 kotti .

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

Lietuva

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

България

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

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 0289 17981

Κύπρος

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

Luxembourg/Luxemburg

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

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 Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

Latvija
Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666

United Kingdom
Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628500

Infoleht on viimati uuendatud (KK/AAAA)

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>

INFORMATSIOON TERVISHOIUTÖÖTAJALE

Järgnev teave on ainult meditsiinipersonalile või tervishoiutöötajatele :

Kuidas ette valmistada ja manustada Zoledronic acid Teva Generics'it kottides

- Zoledronic acid Teva Generics 5 mg kasutamiskõlblik infusioonilahus kottides.

Ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata jäänud lahus tuleb hävitada. Kasutada tohib ainult selget, osistevaba ja värvusetut lahust. Zoledronic acid Teva Generics'it ei tohi segada või manustada intravenoosselt mistahes teise ravimiga ning seda tuleb manustada püsiva infusiooni kiirusega eraldi ventileeritava infusioonisüsteemi kaudu. Infusiooni aeg peab olema vähemalt 15 minutit. Zoledronic acid Teva Generics ei tohi sattuda kontakti kaltsiumi sisaldava lahusega. Kui lahust säilitatakse külmikus, laske lahusel enne manustamist seista, kuni see saavutab toatemperatuuri. Infusiooni ettevalmistamisel on vaja järgida aseptika nõudeid. Infusioon tuleb manustada vastavalt tavapärastele meditsiinipraktika nõuetele.

Kuidas Zoledronic acid Teva Generics'it säilitada

- Hoiu aeg seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ära kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil või pudelil pärast „Kõlblik kuni“.
- Hoida temperatuuril kuni 30°C.
- Keemiline ja füüsikaline stabiilsus kasutamisel on 24 tundi temperatuuridel 2...8°C ja 25°C . Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutuses ega tohiks tavaliselt ületada 24 tundi temperatuuril 2...8°C.