

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zoledronic acid Teva Pharma 5 mg infusioonilahus pudelis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks pudel sisaldab 5 mg zoledroonhapet (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 Zoledronic acid Teva Pharma manustamist piisavalt hüdreeritud. See on eriti oluline eakate (≥ 65 aasta) ja diureetilist ravi saavate patsientide puhul.

Zoledronic acid Teva Pharma -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 Zoledronic acid Teva Pharma intravenoosne infusioon manustatuna üks kord aastas.

Optimaalne bisfosfonaatravi kestus osteoporoosi korral ei ole määratud. Ravi jätkamise vajadust tuleb taashinnata perioodiliselt, kaaludes võimalikke Zoledronic acid Teva Pharma 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 Zoledronic acid Teva Pharma't välja kirjutada vaid arst, kellel on Pageti luutõve ravi kogemused. Soovitatav annus on üks 5 mg Zoledronic acid Teva Pharma intravenoosne infusioon. Pageti luutõvega patsientidel on soovitatav kasutada piisavas koguses kaltsiumi, mis vastab vähemalt 500 mg-le kaltsiumile kaks korda ööpäevas, vähemalt 10 päeva jooksul pärast Zoledronic acid Teva Pharma-ravi algust (vt lõik 4.4).

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

Patsientide eripopulatsioonid

Neerukahjustusega patsiendid

Zoledronic acid Teva Pharma 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

Zoledronic acid Teva Pharma ohutus ja efektiivsus lastel ja alla 18 aasta vanustel noorukitel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Intravenoosne.

Zoledronic acid Teva Pharma't manustatakse aeglaselt antud püsiva infusioonikiirusega ventileeritava infusioonisüsteemi kaudu. Infusiooni aeg ei tohi olla vähem kui 15 minutit. Zoledronic acid Teva Pharma infusiooni kohta vt informatsiooni lõigus 6.6.

Zoledronic acid Teva Pharma'ga ravi saavatele patsientidele tuleb anda pakendi infoleht ja patsiendi meeldetuletuskaart.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine, mõne bisfosfonaadi või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine(te) 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

Zoledronic acid Teva Pharma kasutamine raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens <35 ml/min) patsientidel on vastunäidustatud suurenenud neerupuudulikkuse riski tõttu selles patsiendipopulatsioonis.

Zoledroonhappe manustamise järel on täheldatud neerufunktsiooni halvenemist (vt lõik 4.8), eriti neerufunktsiooni häire või teiste riskitegurite olemasolul, nagu 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 Zoledronic acid Teva Pharma 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 patsientidel tuleb kaaluda veres kreatiniinisalduse jälgimise vajadust.
- Zoledronic acid Teva Pharma 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 Zoledronic acid Teva Pharma manustamist adekvaatselt hüdreeritud.
- Zoledronic acid Teva Pharma ühekordne annus ei tohi ületada 5 mg ning infusiooni kestus peab olema vähemalt 15 minutit (vt lõik 4.2).

Hüpokaltseemia

Varasem hüpokaltseemia peab enne Zoledronic acid Teva Pharma 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 Zoledronic acid Teva Pharma infusiooni (vt. lõik 4.8).

Zoledronic acid Teva Pharma-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 päevas), vähemalt 10 päeva jooksul pärast Zoledronic acid Teva Pharma manustamist (vt. lõik 4.2). Patsiente tuleb informeerida hüpokaltseemia sümptomitest ning neile tuleb tagada adekvaatne monitooring riskiperioodi jooksul. Pageti tõvega haigetel on soovitatav enne Zoledronic acid Teva Pharma infusiooni mõõta seerumi kaltsiumisisaldust.

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

Lõualuu osteonekroos

Osteoporoosi näidustusel Zoledronic acid Teva Pharma'ga (zoledroonhape) ravitud patsientidel on turuletulekujärgselt teatatud lõualuu osteonekroosist (vt lõik 4.8).

Uue ravikuuri alustamist tuleb edasi lükata patsientidel, kellel on suuõõnes paranemata pehme koe

kahjustused. Kaasuvate riskifaktoritega patsienditel on soovitatav enne Zoledronic acid Teva Pharma-ravi alustamist teha hammaste läbivaatus koos ennetava hambaraviga ning individuaalne kasu-riski hindamine.

Lõualuu osteonekroosi tekkeriski hindamisel tuleb arvestada järgmist:

- Ravimi luu resorptsiooni inhibeerimise potentsiaal (tugevama toimega ravimite kõrge risk), manustamisviis (parenteraalsetel kõrge risk) ja luu resorptsiooni ravimite kumulatiivne annus.
- Vähtõbi, kaasuvad haigused (nt aneemia, koagulopaatia, infektsioon), suitsetamine.
- Kaasuvad ravid: kortikosteroidid, kemoteraapia, angiogeneesi inhibiitorid, pea- ja kaelapiirkonna kiiritusravi.
- Puudulik suuhügieen, periodondi haigused, halvasti sobivad hambaproteesid, hambahaigused anamneesis, invasiivsed hambaprotseduurid, nt hambaekstraktsioonid.

Kõiki patsiente tuleb julgustada korralikult jälgima suuhügieeni, käima regulaarselt hammaste kontrollis ja zoledroonhappe ravi ajal koheselt teatama mis tahes suuõõnega seotud sümptomite tekkest, nagu hammaste liikumine, valu või turse, suuhaavandite halb paranemine või eritise teke. Ravi ajal tuleb invasiivseid hambaprotseduure läbi viia erilise ettevaatusega ning protseduure vältida zoledroonhappe ravile lähedasel ajal.

Patsientidel tuleb lõualuu osteonekroosi käsitleda tihedas koostöös raviarsti ja hambaarsti või suukirurgiga, kes on pädev lõualuu osteonekroosi ravis. Zoledroonhappe ravi ajutist katkestamist tuleb kaaluda kuni seisundi paranemiseni või kaasuvate riskifaktorite minimeerimiseni, kui see on võimalik.

Väliskuulmekanali osteonekroos

Bifosfonaatide kasutamise korral on teatatud väliskuulmekanali osteonekroosist, peamiselt pikaajalise ravi korral. Väliskuulmekanali osteonekroosi võimalike riskitegurite hulka kuuluvad steroidide kasutamine, keemiaravi ja/või lokaalsed riskitegurid, nagu infektsioon või trauma. Väliskuulmekanali osteonekroosi võimalust tuleb arvesse võtta bifosfonaate saavate patsientide puhul, kellel tekivad kõrvadega seotud sümptomid, sh krooniline kõrvapõletik.

Reieluu atüüpilised murrud

Peamiselt pikaajaliselt osteoporoosi raviks bisfosfonaatravi saavatel patsientidel on teatatud atüüpilistest reieluu subtrohhaantersetest 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

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

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

Abiained

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 Zoledronic acid Teva Pharma samaaegsel manustatakse koos ravimitega, mis võivad oluliselt halvendada neerufunktsiooni (näiteks aminoglükosiidid või diureetikumid, mis võivad põhjustada dehüdratatsiooni) (vt lõik 4.4).

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Zoledronic acid Teva Pharma't ei ole soovitatav kasutada fertiilses eas naistel.

Rasedus

Zoledronic acid Teva Pharma on vastunäidustatud raseduse ajal (vt lõik 4.3). Zoledroonhape 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

Zoledronic acid Teva Pharma on vastunäidustatud rinnaga toitmise ajal (vt lõik 4.3). On teadmata, kas zoledroonhape eritub inimese rinnapiima.

Fertiilsus

Zoledroonhape 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

Kõrvaltoimed, nagu pearinglus, võivad mõjutada autojuhtimise või masinatega töötamise võimet.

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: pürekia (17,1%), müalgia (7,8%), gripilaadne haigus (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%).

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.

Infektsioonid ja infestatsioonid	Aeg-ajalt	Gripp, nasofarüngiit
Vere ja lümfisüsteemihäired	Aeg-ajalt	Aneemia
Immuunsüsteemi häired	Teadmata**	Ülitundlikkusreaktsioonid, sh harva bronhokonstriktioon, urtikaaria ja angioödeem ning väga harva anafülaktiline reaktsioon/shokk
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage Aeg-ajalt	Hüpokaleemia* Söögiisu vähenemine
Psühhiaatrilised häired	Aeg-ajalt	Insomnia
Närvisüsteemi häired	Sage Aeg-ajalt	Peavalu, pearinglus Letargia, paresteesia, unisus, treemor, sünkoop, düsgeusia
Silma kahjustused	Sage Aeg-ajalt Harv Teadmata**	Okulaarne hüperemeia Konjunktiviit, silmavalu Uveit, episkleriit, iriid Skleriit ja paroftalmia
Kõrva ja labürindi kahjustused	Aeg-ajalt	Vertiigo
Südame häired	Sage Aeg-ajalt	Kodade fibrillatsioon Palpitatsioon
Vaskulaarsed häired	Aeg-ajalt Teadmata**	Hüpertensioon, õhetus Hüpotensioon (mõnedel olemasolevate riskifaktoritega patsientidel)
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Aeg-ajalt	Köha, düspnoe
Seedetrakti häired	Sage Aeg-ajalt	Iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus Düspepsia, ülakõhuvalu, kõhuvalu, gastroösophageaalne refluksiaigus, kõhukinnisus, suukuivus, ösofagiit, [#] hambavalu, gastriit
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Aeg-ajalt	Lööve, liighigistamine, kihelus, erüteem
Lihase-skeleti ja sidekoe kahjustused	Sage Aeg-ajalt Harv	Müalgia, artralgia, luuvalu, seljavaalu, valu jäsemetes Kaelavalu, lihase-skeleti jäikus, liigeste turse, lihasspasmid, õlavalu, lihase-skeleti rindkerevalu, lihase-skeletivalu, liigeste jäikus, artriit, lihasnõrkus Atüüpilised reieluu subtrohhanteersed ja diafüüsi murrud† (bisfosfonaatide klassi

	<i>Väga harv</i> <i>Teadmata**</i>	kõrvaltoime) <u>Väliskuumekanal</u> <u>osteonekroos† (bifosfonaatide</u> <u>klassi kõrvaltoime).</u> Lõualuu osteonekroos (vt lõik 4.4 ja lõik 4.8, klassiefektid)
Neerude ja kuseteede häired	<i>Aeg-ajalt</i> <i>Teadmata**</i>	Vere kreatiniinisalduse suurenemine, pollakisuuria, proteinuuria Neerupuudulikkus. Neerufunktsiooni häire ja teiste riskitegurite olemasolul, nagu näiteks kõrge iga, teiste nefrotoksiliste ravimite samaaegne kasutamine, samaaegne ravi diureetikumidega või dehüdratsioon pärast 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>	Pürektsia Gripisarnane haigus, külmavärinad, väsimus, asteenia, valu, halb enesetunne, infusioonikoha reaktsioon Perifeerne ödeem, janu, akuutse faasi reaktsioon, mittekardiaalne rindkerevalu Dehüdratsiooni teke sekundaarselt annustamisjärgsetele sümptomitele nagu 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 turustamisjärgsetel teadatel. Esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel.

† Teatatud turustamisjärgselt.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kodade fibrillatsioon

HORIZON[®]is – Olulise 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 suurenes 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%.

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 neerude väärtalitluse või täiendava riskifaktoriga patsientidel (nt kõrge eluiga, 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 järgneva infusiooni.

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

Luu resorptsiooni inhibeerivate ravimitega, kaasa arvatud zoledroonhappega ravitud patsientidel, peamiselt vähihaigetel, on teatatud lõualuu osteonekroosi tekkest (vt lõik 4.4). 7736 patsiendiga mahukas kliinilises uuringus teatati lõualuu osteonekroosist ühel Zoledronic acid Teva Pharma'ga ravitud patsiendil ja ühel platseeboga ravitud patsiendil. Zoledronic acid Teva Pharma'ga on turuletulekujärgselt teatatud lõualuu osteonekroosi juhtudest.

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

Ravi zoledroonhappega 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 üks 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: kas 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 puhast kaltsiumi ja 400 kuni 1200 RÜ D-vitamiini preparaate iga päev.

Toime morfoomeetritele lülilmurdudele

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

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

Tulemusnäitaja	Zoledroon- hape (%)	Platseebo (%)	Luumurdude esinemissageduse absoluutse vähenemise % (CI)	Luumurdude esinemissageduse suhtelise vähenemise % (CI)
Vähemalt üks uus lülilmurd (0...1 aasta)	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 kokkuvõtte on esitatud tabelis 3.

Tabel 3 Põhiliste kliiniliste luumurdude esinemissageduse ravidevaheline võrdlus 3 aasta jooksul

Tulemusnäitaja	Zoledroonhappe (N=3875) esinemis- sagedus (%)	Platseebo (N=3861) esinemis- sagedus (%)	Luumurdude esinemissageduse absoluutne vähenemine % (CI)	Luumurdude esinemissageduse suhtelise riski vähenemine % (CI)
Iga 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. Zoledroonhappega ravi saanud patsientidel ei leitud osteomalaatsiat, luuüdi fibroosi ega ebaküpse luu moodustumist. Märgistatud tetratsükliini leiti kõigis zoledroonhappe -ravi saanud patsientidelt võetud 82 biopsia preparaadist 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 (PINP) 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. PINP 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) [$p<0,0001$].

Töövõimetuspäevad

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 aktiivsusega päevade 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 uuringuravi foonil keskmiselt 2 aastat. Ligikaudu 42%-l patsientidest oli reieluukaela LMT T-skoor alla -2,5 ja ligikaudu 45%-l patsientidest oli reieluukaela LMT T-skoor üle -2,5. Zoledroonhapet manustati üks kord aastas kuni vähemalt 211-l uuringus osalejat 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 umbkaudu 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.

Table 4 Põhiliste kliiniliste luumurdude esinemissageduste ravidevaheline võrdlus

Tulemusnäitaja	Zoledroonhappe (N=3,875) esinemissagedus (%)	Platseebo (N=3,861) esinemissagedus (%)	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				

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

Mis tahes 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 üks 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 ravi). Enne randomiseerimist stratifitseeriti patsiendid glükokortikoidide kasutamise ajal vastavalt (≤ 3 kuud versus > 3 kuud). Uuring kestis ühe aasta. Patsiendid randomiseeriti saama zoledroonhappe 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 päevas. 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 ravirühmas kui risedronaadi puhul (kõik $p < 0,03$). Patsientide alarühmas, kes said glükokortikoidide enne randomiseerimist rohkem kui 3 kuud, suurenes lülisamba nimmeosa LMT zoledroonhappe toimetel 4,06% ja risedronaadi toimetel 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 toimetel 2,60% ja risedronaadi toimetel 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

Zoledroonhappe uuriti radiograafilise uuringuga kinnitatud, mõõduka kuni keskmise Pageti luutõvega (seerumi alkaalse fosfataasi keskmine tase uuringu alguses 2,6...3,0 korda üle ea-spetsiifilise ülemise normi piiri) nais- ja meessoost patsientidel vanuses üle 30 aasta.

Kahes 6-kuulises võrdlevas uuringus demonstreeriti 5 mg zoledroonhappe ühekordse infusiooni efektiivsust võrrelduna 30 mg risedronaadi ööpäevase 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, osutusid 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 Pageti 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. Luubiopsia 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 zoledroonhapet sisaldava viidatava ravimiga 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 osutusid 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 (α ja β , $t_{1/2}$ väärtused eespool) toimub arvatavasti kiire omastamine luukoe poolt ning eritumine neerude kaudu.

Zoledroonhappe 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 zoledroonhappe 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 zoledroonhappe inimesel ei metaboliseeru ja aine leiti olevat ensüüm P450 suhtes vähese või olematu toimega, otsetoimiv ja/või pöördumatu metabolismist-sõltuv inhibiitor, siis zoledroonhappe tõenäoliselt ei vähenda metaboolset kliirensit ainetel, mis metaboliseeruvad tsütokroom P450 ensüümsüsteemi kaudu. Zoledroonhappe 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 $AUC_{(0...24h)}$ 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 kreatiniini kliirensiga kuni 35 ml/min ei ole vajalik. Zoledronic acid Teva Pharma kasutamine raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens <35 ml/min) patsientidel on vastunäidustatud suurenenud neerupuudulikkuse riski tõttu selles patsiendipopulatsioonis.

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.

Reproduktsioonitoksilisus

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/KM). Kõikidel 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 kartsinogeensusteid ei tõendanud kartsinogeenset toimet.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mannitool
Naatriumtsitraat
Süstevesi

6.2 Sobimatus

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

6.3 Kõlblikkusaeg

18 kuud.

Pärast avamist: kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2...8°C ja kuni 25°C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 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

Tsüklilisest olefiinpolümeerist (COP) plastpudel. Pudelil on klorobutüülkummist kork ja alumiiniumist kaas, millel on lilla äratõmmatav plastkate.
Üks pudel sisaldab 100 ml lahust.

Zoledronic acid Teva Pharma on saadaval pakendis, milles on 1 pudel või hulgipakendis, milles on 5 (5 x 1) või 10 (10 x 1) pudelit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Kasutada tohib ainult selget, osakestevaba ja värvusetut lahust.

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

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/772/001
EU/1/12/772/002
EU/1/12/772/005

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 16. august 2012

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

Ravimil on müügiluba lõppenud

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zoledronic acid Teva Pharma 5 mg infusioonilahus kotis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kott sisaldab 5 mg zoledroonhapet (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 Zoledronic acid Teva Pharma manustamist piisavalt hüdreeritud. See on eriti oluline eakate (≥ 65 aasta) ja diureetilist ravi saavate patsientide puhul.

Zoledronic acid Teva Pharma-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 Zoledronic acid Teva Pharma intravenoosne infusioon manustatuna üks kord aastas.

Optimaalne bisfosfonaatravi kestus osteoporoosi korral ei ole määratud. Ravi jätkamise vajadust tuleb taashinnata perioodiliselt kaaludes võimalikke Zoledronic acid Teva Pharma 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 Zoledronic acid Teva Pharma't välja kirjutada vaid arst, kellel on Pageti luutõve ravi kogemused. Soovitatav annus on üks 5 mg Zoledronic acid Teva Pharma intravenoosne infusioon. Pageti luutõvega patsientidel on soovitatav kasutada piisavas koguses kaltsiumi, mis vastab vähemalt 500 mg-le kaltsiumile kaks korda ööpäevas, vähemalt 10 päeva jooksul pärast Zoledronic acid Teva Pharma-ravi algust (vt lõik 4.4).

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

Patsientide eripopulatsioonid

Neerukahjustusega patsiendid

Zoledronic acid Teva Pharma 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

Zoledronic acid Teva Pharma ohutus ja efektiivsus lastel ja alla 18 aasta vanustel noorukitel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Intravenoosne.

Zoledronic acid Teva Pharma't manustatakse aeglaselt antud püsiva infusioonikiirusega ventileeritava infusioonisüsteemi kaudu. Infusiooni aeg ei tohi olla vähem kui 15 minutit. Zoledronic acid Teva Pharma infusiooni kohta vt informatsiooni lõigus 6.6.

Zoledronic acid Teva Pharma'ga ravi saavatele patsientidele tuleb anda pakendi infoleht ja patsiendi meeldetuletuskaart.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine, mõne bisfosfonaadi või või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine(te) 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

Zoledronic acid Teva Pharma kasutamine raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens <35 ml/min) patsientidel on vastunäidustatud suurenenud neerupuudulikkuse riski tõttu selles patsiendipopulatsioonis.

Zoledroonhappe manustamise järel on täheldatud neerufunktsiooni halvenemist (vt lõik 4.8), eriti neerufunktsiooni häire või teiste riskitegurite olemasolul, nagu 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 Zoledronic acid Teva Pharma 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 patsientidel tuleb kaaluda veres kreatiniinisalduse jälgimise vajadust.
- Zoledronic acid Teva Pharma 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 Zoledronic acid Teva Pharma manustamist adekvaatselt hüdreeritud.
- Zoledronic acid Teva Pharma ühekordne annus ei tohi ületada 5 mg ning infusiooni kestus peab olema vähemalt 15 minutit (vt lõik 4.2).

Hüpokaltseemia

Varasem hüpokaltseemia peab enne Zoledronic acid Teva Pharma 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 Zoledronic acid Teva Pharma infusiooni (vt. lõik 4.8).

Zoledronic acid Teva Pharma-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 päevas), vähemalt 10 päeva jooksul pärast Zoledronic acid Teva Pharma manustamist (vt. lõik 4.2). Patsiente tuleb informeerida hüpokaltseemia sümptomitest ning neile tuleb tagada adekvaatne monitooring riskiperioodi jooksul. Pageti tõvega haigetel on soovitatav enne Zoledronic acid Teva Pharma infusiooni mõõta seerumi kaltsiumisisaldust.

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

Lõualuu osteonekroos

Osteoporoosi näidustusel Zoledronic acid Teva Pharma'ga (zoledroonhappe) ravitud patsientidel on turuletulekujärgselt teatatud lõualuu osteonekroosist (vt lõik 4.8).

Uue ravikuuri alustamist tuleb edasi lükata patsientidel, kellel on suuõõnes paranemata pehme koe kahjustused. Kaasuvate riskifaktoritega patsientidel on soovitatav enne Zoledronic acid Teva Pharma-ravi alustamist teha hammaste läbivaatus koos ennetava hambaraviga ning individuaalne kasu-riski hindamine.

Lõualuu osteonekroosi tekkeriski hindamisel tuleb arvestada järgmist:

- Ravimi luu resorptsiooni inhibeerimise potentsiaal (tugevama toimega ravimitel kõrgem risk), manustamisviis (parenteraalsetel kõrgem risk) ja luu resorptsiooni ravimite kumulatiivne annus.

- Vähtkõbi, kaasuvad haigused (nt aneemia, koagulopaatiaid, infektsioon), suitsetamine.
- Kaasuvad ravid: kortikosteroidid, kemoterapia, angiogeneesi inhibiitorid, pea- ja kaelapiirkonna kiiritusravi.
- Puudulik suuhügieen, periodondi haigused, halvasti sobivad hambaproteesid, hambahaigused anamneesis, invasiivsed hambaprotseduurid, nt hambaekstraktsioonid.

Kõiki patsiente tuleb julgustada korralikult jälgima suuhügieeni, käima regulaarselt hammaste kontrollis ja zoledroonhappe ravi ajal koheselt teatama mis tahes suuõõnega seotud sümptomite tekkest, nagu hammaste liikumine, valu või turse, suuhaavandite halb paranemine või eritise teke. Ravi ajal tuleb invasiivseid hambaprotseduure läbi viia erilise ettevaatusega ning protseduure vältida zoledroonhappe ravile lähedasel ajal.

Patsientidel tuleb lõualuu osteonekroosi käsitleda tihedas koostöös raviarsti ja hambaarsti või suukirurgiga, kes on pädev lõualuu osteonekroosi ravis. Zoledroonhappe ravi ajutist katkestamist tuleb kaaluda kuni seisundi paranemiseni või kaasuvate riskifaktorite minimeerimiseni, kui see on võimalik.

Väliskuulmekanali osteonekroos

Bifosfonaatide kasutamise korral on teatatud väliskuulmekanali osteonekroosist, peamiselt pikaajalise ravi korral. Väliskuulmekanali osteonekroosi võimalike riskitegurite hulka kuuluvad steroidide kasutamine, keemiaravi ja/või lokaalsed riskitegurid, nagu infektsioon või trauma. Väliskuulmekanali osteonekroosi võimalust tuleb arvesse võtta bifosfonaate saavate patsientide puhul, kellel tekivad kõrvaldada seotud sümptomid, sh krooniline kõrvapõletik.

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 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

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

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

Abiained

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

seondu kuigi suurel määral plasmavalkudega (seondub ligikaudu 43...55%) ja seetõttu on koostoimed suure valgusiduvusega ravimite väljatõrjumise tasemel ebatõenäolised.

Zoledronhappe elimineeritakse organismist renaalse ekskretsiooni teel. Seetõttu tuleb olla ettevaatlik Zoledronic acid Teva Pharma samaaegsel manustatakse koos ravimitega, mis võivad oluliselt halvendada neerufunktsiooni (näiteks 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

Fertiilses eas naised

Zoledronic acid Teva Pharma't ei ole soovitatav kasutada fertiilses eas naistel.

Rasedus

Zoledronic acid Teva Pharma on vastunäidustatud raseduse ajal (vt lõik 4.3). Zoledronhappe kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed zoledronhappega on näidanud reproduktsoonitoksilisi toimeid, sealhulgas väärengud (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada.

Imetamine

Zoledronic acid Teva Pharma on vastunäidustatud rinnaga toitmise ajal (vt lõik 4.3). On teadmata, kas zoledronhappe eritub inimese rinnapiima.

Fertiilsus

Zoledronhappe 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 zoledronhappe kindlalt fertiilsusele avaldatava toime lõplikku selgitamist inimestel.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Kõrvaltoimed, nagu pearinglus, võivad mõjutada autojuhtimise või masinatega töötamise võimet.

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: püreeksia (17,1%), müalgia (7,8%), gripilaadne haigus (6,7%), artralgia (4,8%) ja peavalu (5,1%). Nende nähtude esinemine vähenes märkimisväärselt edasiste zoledronhappe kord aastast manustatavate annustega. Enamik nendest esinesid esimese kolme päeva jooksul peale zoledronhappe 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%).

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	Aeg-ajalt	Gripp, nasofarüingiit
Vere ja lümfisüsteemihäired	Aeg-ajalt	Aneemia
Immuunsüsteemi häired	Teadmata**	Ülitundlikkusreaktsioonid, sh harva bronhokonstriksioon, urtikaaria ja angioödeem ning väga harva anafülaktiline reaktsioon/shokk
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage Aeg-ajalt	Hüpokaleemia* Söögiisu vähenemine
Psühhiaatrilised häired	Aeg-ajalt	Insomnia
Närvisüsteemi häired	Sage Aeg-ajalt	Peavalu, pearinglus Letargia, paresteesia, unisus, treemor, sünnkoop, düsgeusia
Silma kahjustused	Sage Aeg-ajalt Harv Teadmata**	Okulaarne hüperemia Konjunktiviit, silma valu Uveiid, episkleriit, iriid Skleriit ja paroftalmia
Kõrva ja labürindi kahjustused	Aeg-ajalt	Vertigo
Südame häired	Sage Aeg-ajalt	Kodade fibrillatsioon Palpitatsioon
Vaskulaarsed häired	Aeg-ajalt Teadmata**	Hüpertensioon, õhetus Hüpotensioon (mõnedel olemasolevate riskifaktoritega patsientidel)
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Aeg-ajalt	Köha, düspnoe
Seedetrakti häired	Sage Aeg-ajalt	Iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus Düspepsia, ülakõhuvalu, kõhuvalu, gastroösofageaalne refluksahaigus, kõhukinnisus, suukuivus, ösofagiit, [#] hambavalu, gastriit
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Aeg-ajalt	Lööve, liigihigistamine, kihelus, erüteem
Lihase-skeleti ja sidekoe kahjustused	Sage Aeg-ajalt Harv Väga harv Teadmata**	Müalgia, artralgia, luuvalu, seljalvalu, valu jäsemetes Kaelavalu, lihase-skeleti jäikus, liigeste turse, lihasspasmid, õlavalu, lihase-skeleti rindkerevalu, lihase-skeletivalu, liigeste jäikus, artriit, lihasedõrkus Atüüpilised reieluu subtrochantersed ja diafüüsi murrud† (bisfosfonaatide klassi kõrvaltoime) <u>Väliskuumekanali osteonekroos† (bisfosfonaatide klassi kõrvaltoime).</u> Lõualuu osteonekroos (vt lõik 4.4 ja lõik 4.8, klassiefektid)
Neerude ja kuseteede häired	Aeg-ajalt	Vere kreatiniinisalduse

	<i>Teadmata**</i>	suurenemine, pollakisuuria, proteinuuria Neerupuudulikkus. Neerufunktsiooni häire ja teiste riskitegurite olemasolul, nagu näiteks kõrge iga, teiste nefrotoksiliste ravimite samaaegne kasutamine, samaaegne ravi diureetikumidega või dehüdratsioon pärast 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>	Pürektsia Gripisarnane haigus, külmavärinad, väsimus, astenia, valu, halb enesetunne, infusioonikoha reaktsioon Perifeerne ödeem, janu, akuutse faasi reaktsioon, mittekardiaalne rindkerevalu Dehüdratsiooni teke sekundaarselt annustamisjärgsetele sümptomitele nagu 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 turustamisjärgsetel teadatel. Esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel.

† Teatatud turustamisjärgselt.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kodade fibrillatsioon

HORIZON^{is} – Olulise 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 suurenes 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%.

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 neerude väärtalitluse või

täiendava riskifaktoriga patsientidel (nt kõrge eluiga, 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

Luu resorptsiooni inhibeerivate ravimitega, kaasa arvatud zoledroonhappega ravitud patsientidel, peamiselt vähihaigetel, on teatatud lõualuu osteonekroosi tekkest (vt lõik 4.4). 7736 patsiendiga mahukas kliinilises uuringus teatati lõualuu osteonekroosist ühel Zoledronic acid Teva Pharma'ga ravitud patsiendil ja ühel platseeboga ravitud patsiendil. Zoledronic acid Teva Pharma'ga on turuletulekujärgselt teatatud lõualuu osteonekroosi juhtudest.

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

Ravi zoledroonhappega 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 üks 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: kas 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 ravi olnud 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 puhast kaltsiumi ja 400 kuni 1200 RÜ D-vitamiini preparaate iga päev.

Toime morfomeetrilistele 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	Zoledroon- hape (%)	Platseebo (%)	Luumurdude esinemissageduse absoluutse vähenemise % (CI)	Luumurdude esinemissageduse suhtelise vähenemise % (CI)
Vähemalt üks uus lülilmurd (0...1 aasta)	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 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

väheneb 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	Zoledroonhappe (N=3875) esinemissagedus (%)	Platseebo (N=3861) esinemissagedus (%)	Luumurdude esinemissageduse absoluutne vähenemine % (CI)	Luumurdude esinemissageduse suhtelise riski vähenemine % (CI)
Iga kliiniline luumurd (1)	8,4	12,8	4,4 (3,0; 5,8)	33 (23; 42)**
Kliiniline lülumurd (2)	0,5	2,6	2,1 (1,5; 2,7)	77 (63; 86)**
Mittelülumurd (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% reieluukaenas 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). Histomorfomeetiline analüüs näitas luuainevahetuse 63% vähenemist. Zoledroonhappega ravi saanud patsientidel ei leitud osteomalaatsiat, luuüdi fibroosi ega ebaküpse luu moodustumist. Märgistatud tetratsükliini leiti kõigis zoledroonhappe -ravi saanud patsientidelt võetud 82 biopsia preparaadist peale ühe. Mikrokompuutertomograafia (µCT) 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 (PINP) 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 aastast vähendas oluliselt BSAP sisaldust 30% algväärtusest 12 kuu möödudes, mis püsis 28% madalam algväärtusest 36 kuu möödudes. PINP 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].

Töövõimetuspäevad

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 aktiivsusega päevade 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 lülimurdude, mitte-lülimurdude 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 uuringuravi foonil keskmiselt 2 aastat. Ligikaudu 42%-l patsientidest oli reieluukaela LMT T-skoor alla -2,5 ja ligikaudu 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 umbkaudu 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.

Table 4 Põhiliste kliiniliste luumurdude esinemissageduste ravidevaheline võrdlus

Tulemusnäitaja	Zoledroonhappe (N=3,875) esinemissagedus (%)	Platseebo (N=3,861) esinemissagedus (%)	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				

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

Mis tahes 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 ravi). Enne randomiseerimist stratifitseeriti patsiendid 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 päevas. 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 toimetel 4,06% ja risedronaadi toimetel 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 toimetel 2,60% ja risedronaadi toimetel 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...3,0 korda üle ea-spetsiifilise ülemise normi piiri) nais- ja meessoost patsientidel vanuses üle 30 aasta.

Kahes 6-kuulises võrdlevas uuringus demonstreeriti 5 mg zoledroonhappe ühekordse infusiooni efektiivsust võrrelduna 30 mg risedronaadi ööpäevase 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, osutusid sobilikeks kaasamiseks ulatuslikku jätku-uuringusse. Jätku-uuringus osalenud 153 zoledroonhappe ravi saanud ja 115 risedronaadiga ravitud patsiendist oli ravivastus 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 tõve korduva ravi vajaduse tõttu jätku-uuringu lõpetamiseni alates esialgselt 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 kohusta esitama zoledroonhapet sisaldava viidatava ravimiga 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 osutusid 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 plasmast. Varastes dispositsiooni faasides (α ja β , $t_{1/2}$ väärtused eespool) toimub arvatavasti kiire omastamine luukoe poolt ning eritumine neerude kaudu.

Zoledroonhappe 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 zoledroonhappe 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 ilmnunud.

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

Zoledroonhappega uuringuid koostoimete kohta teiste ravimitega ei ole läbi viidud. Kuna zoledroonhappe inimesel ei metaboliseeru ja aine leiti olevat ensüüm P450 suhtes vähese või olematu toimega, otsetoimiv ja/või pöördumatu metabolismist-sõltuv inhibiitor, siis zoledroonhappe tõenäoliselt ei vähenda metaboolset kliirensit ainetel, mis metaboliseeruvad tsütokroom P450 ensüümsüsteemi kaudu. Zoledroonhappe 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 $AUC_{(0...24h)}$ 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 kreatiniini kliirensiga kuni 35 ml/min ei ole vajalik. Zoledronic acid Teva Pharma kasutamine raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens <35 ml/min) patsientidel on vastunäidustatud suurenenud neerupuudulikkuse riski tõttu selles patsiendipopulatsioonis.

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.

Reproduktsoonitoksilisus

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/KM). Kүүлikutel 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

6.2 Sobimatus

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

6.3 Kõlblikkusaeg

18 kuud

Pärast avamist: kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2...8°C ja kuni 25°C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 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, millel on SFC polüpropüleenist infusiooniport, mis on suletud kummikorgiga ja äratõmmatava kaanega. Üks kott sisaldab 100 ml lahust.

Zoledronic acid Teva Pharma on saadaval hulgipakendis, milles on 5 (5 x 1) või 10 (10 x 1) kotti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Ühekordseks kasutamiseks.

Kasutada tohib ainult selget, osakestevaba ja värvusetut lahust.

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

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/772/003

EU/1/12/772/004

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 16. august 2012

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

Ravimil on müügiluba lõppenud

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**
- 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 VASTUTAVAD TOOTJAD

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimed ja aadressid

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Táncsics Mihály út 82
HU-2100 Godollo
Ungari

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

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

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

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.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Müügiloa hoidja peab tagama koolituspaketi, mis on suunatud kõigile arstidele, kes eeldatavasti hakkavad välja kirjutama/kasutama Zoledronic acid Teva Pharma't osteoporoosi raviks enne ravimi turuletulekut liikmesriikides. Enne retsepti kirjutaja juhendi levitamist igas liikmesriigis peab müügiloa hoidja kooskõlastama riikliku pädeva asutusega koolitusmaterjalide sisu ja vormi koos kommunikatsiooniplaaniga. Õpetuslik info sisaldab järgmist:

Arsti õppematerjal

- Patsiendi infopakett

Arsti õppematerjal peaks sisaldama järgmisi olulisi elemente:

- Vajadus arvutada Cockcroft-Gault'i valemi järgi vereseerumi kreatiniinisaldus vastavalt patsiendi tegelikult kehakaalule enne igat Zoledronic acid Teva Pharma'ga ravi alustamist
- Vastunäidustus patsientidel, kelle kreatiniinikliirens 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 Pharma't aeglaselt, mitte kiiremini kui 15 minuti jooksul
- Üks kord aastas annustamisrežiim
- Patsiendi infopakett peaks olema arstile antud ja sisaldama järgmist olulist informatsiooni:
 - o Vajalik on piisav kaltsiumi ja D-vitamiini tarbimine, piisav füüsiline aktiivsus, mittersuitsetamine ja tervislik toitumine
 - o Tõsiste kõrvaltoimete põhilised tunnused ja sümptomid
 - o Millal pöörduda arsti poole

Patsiendi infopakett peaks sisaldama järgmist olulist informatsiooni:

- Vastunäidustus raseduse ja rinnaga toitmise suhtes
- Vajalik on piisav kaltsiumi ja D-vitamiini tarbimine, piisav füüsiline aktiivsus, mittersuitsetamine ja tervislik toitumine
- Tõsiste kõrvaltoimete põhilised tunnused ja sümptomid
- Millal pöörduda arsti poole

Lisaks peab patsiendi infopaketis olema:

- Patsiendi infoleht
- Lõualuu osteonekroosi meeldetuletuskaart patsiendile

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

A. PAKENDI MÄRGISTUS

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VAHETU KARP (ILMA "BLUE BOX" ITA)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Zoledronic acid Teva Pharma 5 mg infusioonilahus pudelis
Acidum zoledronicum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 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)

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

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 RAVIMIPREPARAADI 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/1/12/772/001 hulgipakend 5 pudeliga
EU/1/12/772/002 hulgipakend 10 pudeliga

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**HULGIPAKENDI VÄLISKARP (KAASA ARVATUD "BLUE BOX")****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Zoledronic acid Teva Pharma 5 mg infusioonilahus pudelis
Acidum zoledronicum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 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, igas 100 ml
Hulgipakend: 10 pudelit, igas 100 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

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

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 RAVIMIPREPARAADI 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/1/12/772/001 hulgipakend 5 pudeliga
EU/1/12/772/002 hulgipakend 10 pudeliga

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille mitte lisamiseks aktsepteeritud.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**ÜKSIKPAKENDI KARP (KAASA ARVATUD "BLUE BOX")****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Zoledronic acid Teva Pharma 5 mg infusioonilahus
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 pudel – 100 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

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

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 RAVIMIPREPARAADI 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/1/12/772/005 1 pudel

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks aktsepteeritud.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

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

Zoledronic acid Teva Pharma 5 mg infusioonilahus
Acidum zoledronicum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 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)

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

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 RAVIMIPREPARAADI 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/1/12/772/001 hulgipakend 5 pudeliga
EU/1/12/772/002 hulgipakend 10 pudeliga
EU/1/12/772/005 1 pudel

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

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

Zoledronic acid Teva Pharma 5 mg infusioonilahus
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)

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

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

Kõlblik kuni:

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

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI 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/1/12/772/003 hulgipakend 5 kotiga
EU/1/12/772/004 hulgipakend 10 kotiga

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)****17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood****18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KILETASKU

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zoledronic acid Teva Pharma 5 mg infusioonilahus
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)

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

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

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

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI 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/1/12/772/003 hulgpakend 5 kotiga
EU/1/12/772/004 hulgpakend 10 kotiga

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)****17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood****18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP (KAASA ARVATUD "BLUE BOX")****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Zoledronic acid Teva Pharma 5 mg infusioonilahus
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, igas 100 ml
Hulgipakend: 10 kotti, igas 100 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

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

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 RAVIMIPREPARAADI 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/1/12/772/003 hulgpakend 5 kotiga
EU/1/12/772/004 hulgpakend 10 kotiga

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks aktsepteeritud.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

B. PAKENDI INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Zoledronic acid Teva Pharma 5 mg infusioonilahus pudelis Zoledroonhape

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 Pharma ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Zoledronic acid Teva Pharma kasutamist
3. Kuidas Zoledronic acid Teva Pharma't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Zoledronic acid Teva Pharma't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1 Mis ravim on Zoledronic acid Teva Pharma ja milleks seda kasutatakse

Zoledronic acid Teva Pharma toimeaine on zoledroonhape. Ravim kuulub bisfosfonaatide ravimigruppi ja seda kasutatakse osteoporoosi raviks täiskasvanud meestel ja postmenopausis naistel või põletiku korral kasutatavast kortikosteroidravist põhjustatud osteoporoosi raviks ja Pageti luutõve raviks täiskasvanutel.

Osteoporoos

Osteoporoos on haigus, mis on seotud luude hõrenemise ja nõrgenemisega ning on sage naistel pärast menopausi, 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-järgulisemas luukaos meestel. Zoledronic acid Teva Pharma muudab luud tugevamaks ning seega vähendab luumurdude tõenäosust nii naistel kui meestel. Zoledronic acid Teva Pharma't 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 Pharma toimel luu modelleerumisprotsess muutub tagasi normaalseks tagades normaalse luutekke ja luu tugevus taastub.

2. Mida on vaja teada enne Zoledronic acid Teva Pharma kasutamist

Enne Zoledronic acid Teva Pharma manustamist järgige hoolikalt kõiki arsti, apteekri või meditsiiniõe ettekirjutusi.

Ärge kasutage Zoledronic acid Teva Pharma't:

- 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 Pharma kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:

- kui te saate ravi mis tahes ravimiga, milles sisaldub zoledroonhappe, mis on samuti Zoledronic acid Teva Pharma toimeaine (zoledroonhappet kasutatakse täiskasvanud patsientidel teatud tüüpi vähi puhul luustikuga seotud kõrvaltoimete vältimiseks või kaltsiumi annuse vähendamiseks).
- kui teil on neeruhaigus või kui teil on ainult üks neer.
- kui te pole võimeline võtma igapäevaselt kaltsiumi preparaate.
- kui teil on kirurgiliselt eemaldatud kogu kõrvalkilpnääre või osa sellest (paikneb kaelas).
- kui teil on eemaldatud osa sooltest.

Zoledronic acid Teva Pharma't (zoledroonhappe) osteoporoosi raviks saanud patsientidel on turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimest, mida nimetatakse lõualuu osteonekroosiks (lõualuu kahjustus). Lõualuu osteonekroos võib tekkida ka pärast ravi lõpetamist.

Lõualuu osteonekroosi kujunemist on oluline püüda ennetada, sest see on valulik seisund ning selle ravi võib olla keeruline. Lõualuu osteonekroosi tekkeriski vähendamiseks on mõned ettevaatusabinõud, mida tuleb teil järgida.

Enne Zoledronic acid Teva Pharma'ga ravi alustamist tuleb arsti, apteekrit või meditsiiniõde teavitada, kui

- teil on esinenud probleeme hammaste või suuõõnega, näiteks puudulik suuhügieen, igemehaigused või eesseisev hamba eemaldamine;
- te ei hoolitse regulaarselt hammaste eest või ei ole pikemat aega käinud hammaste kontrollis;
- te suitsetate (see võib tõsta hambaprobleemide riski);
- teid on varem ravitud bifosfonaadiga (kasutatakse luuhaiguste raviks või ennetamiseks);
- te võtate ravimeid, mida kutsutakse kortikosteroidideks (näiteks prednisoloon või deksametasoon);
- teil on vähktõbi.

Teie arst võib paluda teil enne Zoledronic acid Teva Pharma'ga ravi alustamist käia hambakontrollis.

Zoledronic acid Teva Pharma'ga ravi ajal tuleb teil säilitada korralikku suuhügieeni (sealhulgas regulaarne hammaste pesemine) ning käia regulaarselt hammaste kontrollis. Kui te kasutate hambaproteese, tehke kindlaks, kas need sobivad teile korralikult. Kui teil on käimas hambaravi või lähiajal tulemas kirurgiline hambaravi protseduur (nt hamba eemaldamine), teavitage oma arsti hambaravist ning oma hambaarsti Zoledronic acid Teva Pharma'ga ravist. Teavitage oma arsti ja hambaarsti koheselt, kui teil esinevad mis tahes probleemid suuõõne või hammastega, näiteks lahtine hammas, valu või turse, halvasti paranev suuhaavand või eritise teke, sest need võivad olla lõualuu osteonekroosi nähud.

Jälgimine ravi ajal

Teie arst peab enne iga Zoledronic acid Teva Pharma 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 Pharma kasutamist, nii nagu on tervishoiutöötaja teid juhendanud.

Lapsed ja noorukid

Zoledronic acid Teva Pharma't ei soovitata alla 18-aastastele isikutele. Zoledronic acid Teva Pharma kasutamist lastel ja noorukitel ei ole uuritud.

Muud ravimid ja Zoledronic acid Teva Pharma

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada 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 vedelikupuudust.

Rasedus ja imetamine

Teile ei tohi manustada Zoledronic acid Teva Pharma't, kui te olete rase, imetate, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda.

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

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Kui teil tekib Zoledronic acid Teva Pharma võtmise ajal pearinglus, ärge juhtige autot ega töötage masinatega enne, kui te ennast paremini tunnete.

Zoledronic acid Teva Pharma sisaldab naatriumi

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

3. Kuidas Zoledronic acid Teva Pharma't 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 Pharma't kaks või enam nädalat peale reieluu proksimaalse osa operatsiooni.

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

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

Pageti luutõbi

Pageti luutõve raviks võib Zoledronic acid Teva Pharma't välja kirjutada vaid arst, kellel on Pageti luutõve ravi kogemused.

Tavaline annus on 5 mg, mille manustab arst või õde teile esialgse infusioonina veeni. Infusioon kestab vähemalt 15 minutit. Zoledronic acid Teva Pharma 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 Pharma 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 Pharma koos toidu ja joogiga

Tarbige kindlasti piisavalt vedelikku (vähemalt üks või kaks klaasitäit) enne ravi Zoledronic acid Teva Pharma'ga, nii nagu arst on seda soovitanud. See aitab vältida dehüdratsiooni. Te võite süüa

normaalselt sel päeval, kui saate ravi Zoledronic acid Teva Pharma'ga. See on eriti oluline diureetikume („vee väljaajamise rohtusid”) võtvatel patsientidel ja eakatel patsientidel (vanus 65 aastat ja rohkem).

Kui te unustate Zoledronic acid Teva Pharma't kasutada

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

Enne ravi lõpetamist Zoledronic acid Teva Pharma'ga

Kui te kaalute ravi lõpetamist Zoledronic acid Teva Pharma'ga, 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 Pharma'ga.

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 pärast Zoledronic acid Teva Pharma manustamist. Sümptomid on tavaliselt kerged kuni mõõdukad ja taanduvad kolme päeva jooksul. Teie arst võib kõrvaltoimete vähendamiseks soovitada nõrka valuvaigistit nagu ibuprofeeni või paratsetamooli. Kõrvaltoimete tõenäosus väheneb järgnevate Zoledronic acid Teva Pharma annuste manustamisel.

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't postmenopausaalse osteoporoosi raviks. Praegu ei ole selge, kas Zoledronic acid Teva põhjustab neid südame rütmihäireid, ent kui teil tekivad sellised sümptomid pärast Zoledronic acid Teva manustamist, peate sellest teatama oma arstile.

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

Silmade turse, punetus, valu, sügelus või valgustundlikkus.

Väga harva esinevad (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10 000-st)

Pidage nõu oma arstiga, kui teil on kõrvavalu, eritis kõrvast ja/või kõrvapõletik. Need võivad olla kõrva luukahjustuse nähud.

Teadmata esinemissagedusega (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete põhjal)

Suu ja/või lõualuu valu, turse või halvasti paranevad haavandid suuõõnes või lõuaosas, eritise teke, tuimus või raskustunne lõualuus või hamba logisemine; need võivad olla luukahjustuse (osteonekroos) nähud lõualuus. Teavitage oma raviarsti ja hambaarsti kohe, kui märkate Zoledronic acid Teva Pharma'ga ravi ajal või pärast ravi lõpetamist selliseid nähtusid.

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

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

Zolderonic acid Teva Pharma võib põhjustada ka teisi kõrvaltoimeid

Väga sage: võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st

Palavik

Sage: võib esineda 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, liigese- ja lihasvalu), külmavärinad, väsimus ja huvipuudus, nõrkus, valu, halb enesetunne, turse ja/või valu infusioonikohas.

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

Aeg-ajalt: võib esineda kuni 1 inimesel 100-st

Gripp, ülemiste hingamisteede infektsioonid, punaste vereliblede arvu langus, isutus, unetus, unisus, mis võib hõlmata tähelepanuvõime ja teadvustaseme langust, surisemistunne või tuimus, väga tugev väsimus, värisemine, mööduv teadvuskadu, silmainfektsioon või ärritus või põletik koos valu ja punetusega, pöörlemistunne, vererõhu tõus, õhetus, kõha, õhupuudus, maoärritus, kõhuvalu, kõhukinnisus, suukuivus, kõrvetised, nahalööve, liighigistamine, sügelus, naha punetus, kaelavalu, jäikus lihastes, luudes ja/või liigestes, liigese turse, lihasspasmid, õlavalu, valu rinnakerelihastes ja rinnakorvis, liigesepõletik, lihasnõrkus, kõrvalekalded neerufunktsiooni testides, ebanormaalselt sage urineerimine, käte, pahkluu 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 reieluu murru 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 Pharma't säilitada

Teie arst, apteeker või meditsiiniõde teab, kuidas Zoledronic acid Teva Pharma't õigesti säilitada.

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja pudeli sildil pärast „Kõlblik kuni:“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi
- Pärast pudeli avamist: kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2...8°C ja kuni 25°C. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2...8°C. Kui lahust on säilitatud külmikus, laske lahusel enne manustamist seista, kuni see saavutab toatemperatuuri.
- Ärge kasutage seda ravimit, kui märkate lahuses värvuse muutust või sadestumist.
- 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 Pharma sisaldab

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

Kuidas Zoledronic acid Teva Pharma välja näeb ja pakendi sisu

Zoledronic acid Teva Pharma on selge ja värvitu lahus. Ravim on saadaval 100 ml läbipaistvast plastist pudelis. Iga pudel sisaldab 100 ml lahust. Ravim on saadaval pakendites, mis sisaldavad kas 1, 5 või 10 pudelit. Pakendid, mis sisaldavad 5 ja 10 pudelit, on saadaval ainult hulgipakendis, mis sisaldab 5 või 10 üksikpakendit, igas 1 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
H-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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland, L-Irlanda
Tel: +353 51 321740

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

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

Eesti**Norge**

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, Finnland
Sími: +358 20 180 5900

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

UAB "Sicor Biotech" filiāle Latvijā
Tel: +371 673 23 666

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

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

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: +351 214 235 910

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1323 501 111

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Kuidas Zoledronic acid Teva Pharma't ette valmistada ja manustada

- Zoledronic acid Teva Pharma 5 mg infusioonilahus on kasutamiseks valmis.

Ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata jäänud lahus tuleb hävitada. Kasutada tohib ainult selget, osistevaba ja värvusetut lahust. Zoledronic acid Teva Pharma't 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 Pharma 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 Pharma't säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja pudelil pärast „Kõlblik kuni“.
- Avamata pudelid ei vaja säilitamisel eritingimusi.
- Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2...8°C. Kui lahust on säilitatud külmikus, laske lahusel enne manustamist seista, kuni see saavutab toatemperatuuri.

Ravimil on müügiluba lõppenud

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Zoledronic acid Teva Pharma 5 mg infusioonilahus kotis zoledroonhape

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 Pharma ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Zoledronic acid Teva Pharma kasutamist
3. Kuidas Zoledronic acid Teva Pharma't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Zoledronic acid Teva Pharma't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

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

Zoledronic acid Teva Pharma toimeaine on zoledroonhape. Ravim kuulub bisfosfonaatide ravimigruppi ja seda kasutatakse osteoporoosi raviks täiskasvanud meestel ja postmenopausis naistel või põletiku korral kasutatavast kortikosteroidravist põhjustatud osteoporoosi raviks ja Pageti luutõve raviks täiskasvanutel.

Osteoporoos

Osteoporoos on haigus, mis on seotud luude hõrenemise ja nõrgenemisega ning on sage naistel pärast menopausi, võib esineda ka meestel. Pärast menopausi lõpetavad naiste munasarjad naissuguhormoon östrogeni 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 östrogenide taseme langus mängib samuti rolli järk-järgulisemas luukaos meestel. Zoledronic acid Teva Pharma muudab luud tugevamaks ning seega vähendab luumurdude tõenäosust nii naistel kui meestel. Zoledronic acid Teva Pharma't 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 Pharma toimel muutub luu modelleerumisprotsess tagasi normaalseks tagades normaalse luu tekke ja luu tugevus taastub.

2. Mida on vaja teada enne Zoledronic acid Teva Pharma kasutamist

Enne Zoledronic acid Teva Pharma manustamist järgige hoolikalt kõiki arsti, apteekri või meditsiiniõe ettekirjutusi.

Ärge kasutage Zoledronic acid Teva Pharma't:

- 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 Pharma kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:

- kui te saate ravi mis tahes ravimiga, milles sisaldub zoledroonhappe, mis on samuti Zoledronic acid Teva Pharma toimeaine (zoledroonhappet kasutatakse täiskasvanud patsientidel teatud tüüpi vähi puhul luustikuga seotud kõrvaltoimete vältimiseks või kaltsiumi annuse vähendamiseks).
- kui teil on neeruhaigus või kui teil on ainult üks neer.
- kui te pole võimeline võtma igapäevaselt kaltsiumi preparaate.
- kui teil on kirurgiliselt eemaldatud kogu kõrvalkilpnääre või osa sellest (paikneb kaelas).
- kui teil on eemaldatud osa sooltest.

Zoledronic acid Teva Pharma't (zoledroonhappe) osteoporoosi raviks saanud patsientidel on turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimest, mida nimetatakse lõualuu osteonekroosiks (lõualuu kahjustus). Lõualuu osteonekroos võib tekkida ka pärast ravi lõpetamist.

Lõualuu osteonekroosi kujunemist on oluline püüda ennetada, sest see on valulik seisund ning selle ravi võib olla keeruline. Lõualuu osteonekroosi tekkeriski vähendamiseks on mõned ettevaatusabinõud, mida tuleb teil järgida.

Enne Zoledronic acid Teva Pharma'ga ravi alustamist tuleb arsti, apteekrit või meditsiiniõde teavitada, kui

- teil on esinenud probleeme hammaste või suuõõnega, näiteks puudulik suuhügieen, igemehaigused või eesmisev hamba eemaldamine;
- te ei hoolitse regulaarselt hammaste eest või ei ole pikemat aega käinud hammaste kontrollis;
- te suitsetate (see võib tõsta hambaprobleemide riski);
- teid on varem ravitud bifosfonaadiga (kasutatakse luuhaiguste raviks või ennetamiseks);
- te võtate ravimeid, mida kutsutakse kortikosteroidideks (näiteks prednisoloon või deksametasoon);
- teil on vähktõbi.

Teie arst võib paluda teil enne Zoledronic acid Teva Pharma'ga ravi alustamist käia hambakontrollis.

Zoledronic acid Teva Pharma'ga ravi ajal tuleb teil säilitada korralikku suuhügieeni (sealhulgas regulaarne hammaste pesemine) ning käia regulaarselt hammaste kontrollis. Kui te kasutate hambaproteese, tehke kindlaks, kas need sobivad teile korralikult. Kui teil on käimas hambaravi või lähiajal tulemas kirurgiline hambaravi protseduur (nt hamba eemaldamine), teavitage oma arsti hambaravist ning oma hambaarsti Zoledronic acid Teva Pharma'ga ravist. Teavitage oma arsti ja hambaarsti koheselt, kui teil esinevad mis tahes probleemid suuõõne või hammastega, näiteks lahtine hammas, valu või turse, halvasti paranev suuhaavand või eritise teke, sest need võivad olla lõualuu osteonekroosi nähud.

Jälgimine ravi ajal

Teie arst peab enne iga Zoledronic acid Teva Pharma 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 Pharma kasutamist, nii nagu on tervishoiutöötaja teid juhendanud.

Lapsed ja noorukid

Zoledronic acid Teva Pharma't ei soovitata alla 18-aastastele isikutele. Zoledronic acid Teva Pharma kasutamist lastel ja noorukitel ei ole uuritud.

Muud ravimid ja Zoledronic acid Teva Pharma

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada 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 vedelikupuudust.

Rasedus ja imetamine

Teile ei tohi manustada Zoledronic acid Teva Pharma't, kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete raseduda.

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

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Kui teil tekib Zoledronic acid Teva Pharma võtmise ajal pearinglus, ärge juhtige autot ega töötage masinatega enne, kui te ennast paremini tunnete.

Zoledronic acid Teva Pharma sisaldab naatriumi

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

3. Kuidas Zoledronic acid Teva Pharma't 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 Pharma't kaks või enam nädalat peale reieluu proksimaalse osa operatsiooni

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

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

Pageti luutõbi

Pageti luutõve raviks võib Zoledronic acid Teva Pharma't välja kirjutada vaid arst, kellel on Pageti luutõve ravi kogemused.

Tavaline annus on 5 mg, mille manustab arst või õde teile esialgse infusioonina veeni. Infusioon kestab vähemalt 15 minutit. Zoledronic acid Teva Pharma 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 Pharma 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 Pharma koos toidu ja joogiga

Tarbige kindlasti piisavalt vedelikku (vähemalt üks või kaks klaasitäit) enne ravi Zoledronic acid Teva Pharma'ga, nii nagu arst on seda soovitanud. See aitab vältida dehüdratsiooni. Te võite süüa normaalselt sel päeval, kui saate ravi Zoledronic acid Teva Pharma'ga. See on eriti oluline diureetikume („vee väljaajamise rohtusid”) võtvatel patsientidel ja eakatel patsientidel (vanus 65 aastat ja rohkem).

Kui te unustate Zoledronic acid Teva Pharma't kasutada

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

Enne ravi lõpetamist Zoledronic acid Teva Pharma'ga

Kui te kaalute ravi lõpetamist Zoledronic acid Teva Pharma'ga, 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 Pharma'ga.

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 pärast Zoledronic acid Teva Pharma manustamist. Sümptomid on tavaliselt kerged kuni mõõdukad ja taanduvad kolme päeva jooksul. Teie arst võib kõrvaltoimete vähendamiseks soovitada nõrka valuvaigistit nagu ibuprofeeni või paratsetamooli. Kõrvaltoimete tõenäosus väheneb järgnevate Zoledronic acid Teva Pharma annuste manustamisel.

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 Pharma't postmenopausaalse osteoporoosi raviks. Praegu ei ole selge, kas Zoledronic acid Teva Pharma põhjustab neid südame rütmihäireid, ent kui teil tekivad sellised sümptomid pärast Zoledronic acid Teva Pharma manustamist, peate sellest teatama oma arstile.

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

Silmade turse, punetus, valu, sügelus või valgustundlikkus.

Väga harva esinevad (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10 000-st)

Pidage nõu oma arstiga, kui teil on kõrvavalu, eritis kõrvast ja/või kõrvapõletik. Need võivad olla kõrva luukahjustuse nähud.

Teadmata esinemissagedusega (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete põhjal)

Suu ja/või lõualuu valu, turse või halvasti paranevad haavandid suuõõnes või lõuaosas, eritise teke, tuimus või raskustunne lõualuus või hamba logisemine; need võivad olla luukahjustuse (osteonekroos) nähud lõualuus. Teavitage oma raviarsti ja hambaarsti kohe, kui märkate Zoledronic acid Teva Pharma'ga ravi ajal või pärast ravi lõpetamist selliseid nähtusid.

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

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

Zoledronic acid Teva Pharma võib põhjustada ka teisi kõrvaltoimeid

Väga sage: võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st
Palavik

Sage: võib esineda 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, liigese- ja lihasvalu), külmavärinad, väsimus ja huvipuudus, nõrkus, valu, halb enesetunne, turse ja/või valu infusioonikohas.

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

Aeg-ajalt: võib esineda kuni 1 inimesel 100-st

Griip, ülemiste hingamisteede infektsioonid, punaste vereliblede arvu langus, isutus, unetus, unisus, mis võib hõlmata tähelepanuvõime ja teadvustaseme 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 rindkerelihasest ja rinnakorvis, liigesepõletik, lihasnõrkus, kõrvalekalde 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 peeringlus 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 Pharma't säilitada

Teie arst, apteeker või meditsiiniõde teab, kuidas Zoledronic acid Teva Pharma't õigesti säilitada.

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja kotil pärast „Kõlblik kuni:“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Hoida temperatuuril kuni 30°C.
- Pärast koti avamist: kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsust on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2...8°C ja kuni 25°C. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2...8°C. Kui lahust on säilitatud külmikus, laske lahusel enne manustamist seista, kuni see saavutab toatemperatuuri.
- Ärge kasutage seda ravimit, kui märkate lahuses värvuse muutust või sadestumist.

- 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 Pharma sisaldab

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

Kuidas Zoledronic acid Teva Pharma välja näeb ja pakendi sisu

Zoledronic acid Teva Pharma on selge ja värvitu lahus. Ravim on saadaval mitmekihilises polüolefiin/stüreen-etüleen-butüleen (SEB) kilekotis, mis on omakorda välises kiletaskus. Iga kott sisaldab 100 ml lahust. Ravim on saadaval hulgipakendis, 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
H-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

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland, L-Irlanda
Tel: +353 51 321740

Deutschland

Nederland

TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Eesti
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, Finnland
Sími: +358 20 180 5900

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

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

Latvija
UAB "Sicor Biotech" filiāle Latvijā
Tel: +371 673 23 666

Infoleht on viimati uuendatud.

Muud teabeallikad

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

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Kuidas Zoledronic acid Teva Pharma't ette valmistada ja manustada

- Zoledronic acid Teva Pharma 5 mg infusioonilahus on kasutamiseks valmis.

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: +351 214 235 910

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

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

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

Suomi/Finland
ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige
Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom
Teva UK Limited
Tel: +44 1323 501 111

Ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata jäänud lahus tuleb hävitada. Kasutada tohib ainult selget, osistevaba ja värvusetut lahust. Zoledronic acid Teva Pharma't 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 Pharma 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 Pharma't säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja kotil pärast „Kõlblik kuni“.
- Hoida temperatuuril kuni 30°C.
- Pärast koti avamist: kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2...8°C ja kuni 25°C. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2...8°C.