

DODATAK I

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

Lijek koji više nije odobren

1. NAZIV LIJEKA

Zoledronatna kiselina Teva Generics 5 mg otopina za infuziju u bočicama

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka bočica sadrži 5 mg zoledronatne kiseline (u obliku hidrata).

Svaki ml otopine sadrži 0,05 mg zoledronatne kiseline (u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za infuziju.

Bistra i bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje osteoporoze

- u žena u postmenopauzi
- u odraslih muškaraca

s povećanim rizikom od prijeloma, uključujući one koji su nedavno imali prijelom kuka nakon slabe traume.

Liječenje osteoporoze povezane s dugotrajnim liječenjem sistemskim glukokortikoidima

- u žena u postmenopauzi
- u odraslih muškaraca

s povećanim rizikom od prijeloma.

Liječenje Pagetove bolesti kosti u odraslih.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Bolesnici moraju biti prikladno hidrirani prije primjene zoledronatne kiseline. To je osobito važno za starije osobe i bolesnike koji primaju diuretsku terapiju.

Uz primjenu zoledronatne kiseline, preporučuje se odgovarajući unos kalcija i vitamina D.

Osteoporoza

Za liječenje osteoporoze u postmenopauzi, osteoporoze u muškaraca i liječenje osteoporoze povezane s dugotrajnim liječenjem sistemskim glukokortikoidima, preporučena doza je jednokratna intravenska infuzija od 5 mg zoledronatne kiseline primijenjena jedanput u godini dana.

Nije utvrđeno optimalno trajanje liječenja bisfosfonatima u bolesnika s osteoporozom. Potrebu za nastavkom liječenja potrebno je ponovno procijeniti periodički na osnovi odnosa koristi i potencijalnih rizika zoledronatne kiseline u svakog pojedinačnog bolesnika, a posebno nakon 5 ili više godina primjene.

U bolesnika s nedavnim prijelomom kuka nakon slabe traume preporučuje se primjena infuzije zoledronatne kiseline najmanje dva tjedna nakon oporavka prijeloma kuka (vidjeti dio 5.1). U bolesnika s nedavnim prijelomom kuka nakon manje traume, preporučuje se prije prve infuzije zoledronatne kiseline dati udarnu dozu od 50 000 do 125 000 IU vitamina D peroralnim ili intramuskularnim putem.

Pagetova bolest

Za liječenje Pagetove bolesti, zoledronatnu kiselinu smiju propisivati samo liječnici koji imaju iskustva u liječenju Pagetove bolesti kosti. Preporučena doza je jedna intravenska infuzija od 5 mg zoledronatne kiseline. U bolesnika s Pagetovom bolešću, snažno se preporučuje osigurati uzimanje odgovarajućeg nadomjestka kalcija, koji odgovara količini od najmanje 500 mg elementarnog kalcija, dvaput dnevno, tijekom najmanje 10 dana nakon primjene zoledronatne kiseline (vidjeti dio 4.4).

Ponovno liječenje Pagetove bolesti: nakon početnog liječenja Pagetove bolesti zoledronatnom kiselinom zapaženo je produljeno razdoblje remisije u bolesnika koji su odgovorili na liječenje. U bolesnika s relapsom ponovno se liječenje sastoji od primjene dodatne intravenske infuzije od 5 mg zoledronatne kiseline nakon intervala od godinu dana ili dulje nakon početnog liječenja. Dostupni su samo ograničeni podaci o ponovnom liječenju Pagetove bolesti (vidjeti dio 5.1).

Posebne populacije

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Zoledronatna kiselina je kontraindicirana u bolesnika s klirensom kreatinina < 35 ml/min (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

U bolesnika s klirensom kreatinina ≥ 35 ml/min nije potrebno prilagođavati dozu.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 5.2).

Starije osobe (≥ 65 godina)

Dozu nije potrebno prilagođavati jer su bioraspoloživost, distribucija i eliminacija bili slični u starijih bolesnika i mlađih ispitanika.

Pedijatrijska populacija

Nisu utvrđene sigurnost i djelotvornost zoledronatne kiseline u djece i adolescenata ispod 18 godina. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Intravenska primjena.

Zoledronatna kiselina (5 mg u 100 ml otopine spremne za infuziju) primjenjuje se putem infuzijske cjevčice s odzračivanjem uz konstantnu brzinu infuzije. Trajanje infuzije ne smije biti kraće od 15 minuta. Za informacije o infuziji zoledronatne kiseline, vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar, bilo koji bisfosfonat ili bilo koju od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Bolesnici s hipokalcijemijom (vidjeti dio 4.4).
- Teško oštećenje funkcije bubrega s klirensom kreatinina < 35 ml/min (vidjeti dio 4.4).

- Trudnoća i dojenje (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Bubrežna funkcija

Primjena zoledronatne kiseline u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 35 ml/min) kontraindicirana je zbog povećanog rizika od zatajenja bubrega u toj populaciji.

Nakon primjene zoledronatne kiseline zapaženo je oštećenje funkcije bubrega (vidjeti dio 4.8), osobito u bolesnika s prethodnim poremećajem bubrežne funkcije ili u bolesnika s drugim rizicima uključujući poodmaklu dob, istovremenu primjenu nefrotoksičnih lijekova, istovremenu primjenu diuretskog liječenja (vidjeti dio 4.5) ili dehidraciju koja se pojavljuje nakon primjene zoledronatne kiseline. Oštećenje bubrega zabilježeno je u bolesnika nakon jednokratne primjene. Zatajenje bubrega koje iziskuje dijalizu ili je završilo smrću rijetko se pojavilo u bolesnika s već postojećim oštećenjem bubrega ili bilo kojim od prethodno opisanih čimbenika rizika.

Sljedeće mjere opreza treba uzeti u obzir kako bi se smanjio rizik za bubrežne nuspojave:

- Prije svake doze zoledronatne kiseline treba izračunati klirens kreatinina na temelju stvarne tjelesne težine koristeći Cockcroft-Gaultovu formulu.
- Prolazni porast kreatinina u serumu može biti veći u bolesnika koji imaju predležecu oštećenu funkciju bubrega.
- Praćenje kreatinina u serumu potrebno je uzeti u obzir u bolesnika s rizikom.
- Potreban je oprez kad se zoledronatna kiselina primjenjuje zajedno s drugim lijekovima koji mogu utjecati na bubrežnu funkciju (vidjeti dio 4.5).
- Bolesnici, osobito stariji i oni koji primaju diuretsko liječenje, moraju biti prikladno hidrirani prije primjene zoledronatne kiseline.
- Jednokratna doza zoledronatne kiseline ne smije biti veća od 5 mg, a trajanje infuzije treba biti najmanje 15 minuta (vidjeti dio 4.2).

Hipokalcijemija

Postojeća se hipokalcijemija mora prije uvođenja terapije zoledronatnom kiselinom liječiti odgovarajućim unosom kalcija i vitamina D (vidjeti dio 4.3). Ostali poremećaji metabolizma minerala također se moraju učinkovito liječiti (npr. smanjenje zalihe paratireoidnih žlijezda, intestinalna malapsorpcija kalcija). Liječnici moraju procijeniti potrebu za kliničkim praćenjem u tih bolesnika.

Za Pagetovu bolest kosti karakteristična je povećana pregradnja kosti. Zbog brzog nastupa učinka zoledronatne kiseline na pregradnju kosti, može se razviti prolazna hipokalcijemija, koja je katkada simptomatska, a obično je najjača unutar prvih 10 dana nakon infuzije zoledronatne kiseline (vidjeti dio 4.8).

Uz primjenu zoledronatne kiseline, preporučuje se odgovarajući unos kalcija i vitamina D. Osim toga, u bolesnika s Pagetovom bolešću posebno se savjetuje osigurati uzimanje kalcija u obliku odgovarajućeg dodatka prehrani koji odgovara količini od najmanje 500 mg elementarnog kalcija, dvaput na dan, najmanje tijekom 10 dana nakon primjene zoledronatne kiseline (vidjeti dio 4.2).

Bolesnike je potrebno obavijestiti o simptomima hipokalcijemije te ih tijekom razdoblja rizika odgovarajuće klinički pratiti. U bolesnika s Pagetovom bolešću preporučuje se određivanje kalcija u serumu prije infuzije zoledronatne kiseline.

Manje često su zabilježeni teški, a ponekad i onesposobljavajući bolovi u kostima, zglobovima i/ili mišićima u bolesnika koji uzimaju bisfosfonate, uključujući zoledronatnu kiselinu (vidjeti dio 4.8).

Osteonekroza čeljusti

U bolesnika koji su liječeni zoledronatnom kiselinom prijavljena je osteonekroza čeljusti. Mnogo prijavljenih slučajeva je bilo povezano sa stomatološkim zahvatima, kao što je vađenje zuba. Prije

liječenja bisfosfonatima u bolesnika s istovremeno prisutnim rizičnim faktorima (primjerice rak, kemoterapija, antiangiogeni lijekovi, kortikosteroidi, loša zubna higijena) potrebno je razmotriti potrebu za stomatološkim pregledom i odgovarajućim dentalnim preventivnim zahvatima. Ako je moguće, ovi bolesnici moraju izbjegavati invazivne stomatološke zahvate tijekom liječenja. U bolesnika koji razviju osteonekrozu čeljusti tijekom liječenja bisfosfonatima, stomatološka operacija mogla bi pogoršati stanje. Nema dostupnih podataka koji bi upućivali na to bi li prestanak liječenja bisfosfonatima smanjio rizik od osteonekroze čeljusti u bolesnika kojima su potrebni stomatološki zahvati. Procjena liječnika mora se zasnivati na kliničkom statusu svakog pojedinog bolesnika te individualnoj procjeni koristi i rizika.

Atipični prijelomi bedrene kosti

Atipični subtrohanterični i dijafizealni prijelomi bedrene kosti prijavljeni su uz terapiju bisfosfonatima, prvenstveno u bolesnika koji se dugotrajno liječe od osteoporoze. Ti poprečni ili kratki kosi prijelomi mogu nastati bilo gdje na bedrenoj kosti, od neposredno ispod malog trohantera do neposredno iznad suprakondilarnog dijela. Ti prijelomi nastaju nakon minimalne traume ili bez nje, a neki bolesnici osjete bol u bedru ili preponi, često praćenu radiološkim prikazom stres prijeloma i to tjednima, odnosno mjesecima prije potpunog prijeloma bedrene kosti. Prijelomi su često obostrani te se stoga u bolesnika liječenih bisfosfonatima s prijelomom trupa bedrene kosti mora pregledati i bedrena kost na drugoj nozi. Također je zabilježeno slabo zacjeljivanje tih prijeloma. U tijeku evaluacije bolesnika u kojih se sumnja na atipičan prijelom bedrene kosti mora se razmotriti prekid terapije bisfosfonatima na temelju individualne procjene koristi i rizika.

Tijekom liječenja bisfosfonatima bolesnici se moraju uputiti da prijave svaku pojavu boli u bedrima, kukovima ili preponama. U svakog bolesnika s takvim simptomima mora se provjeriti postoji li nepotpuni prijelom bedrene kosti.

Općenito

Ostali lijekovi koji sadrže zoledronatnu kiselinu kao djelatnu tvar dostupni su za onkološke indikacije. Bolesnici koji se liječe zoledronatnom kiselinom ne smiju se istovremeno liječiti tim lijekovima ili nekim drugim bisfosfonatima jer nisu poznati kombinirani učinci tih lijekova.

Incidencija simptoma nakon doze koji se javljaju u roku od prva tri dana nakon primjene zoledronatne kiseline može se smanjiti primjenom paracetamola ili ibuprofena ubrzo nakon primjene zoledronatne kiseline.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po 100 ml, odnosno sadrži zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija s drugim lijekovima. Zoledronatna kiselina se sistemski ne metabolizira i ne utječe na humane enzime citokroma P450 *in vitro* (vidjeti dio 5.2). Zoledronatna kiselina se ne veže u velikoj mjeri na proteine plazme (veže se otprilike 43-55%) pa zbog toga interakcije nastale istiskivanjem lijekova koji se u velikoj mjeri vežu za proteine nisu vjerojatne.

Zoledronatna kiselina se eliminira putem bubrega. Oprez je indiciran kad se zoledronatna kiselina primjenjuje zajedno s lijekovima koji mogu značajno utjecati na bubrežnu funkciju (npr. aminoglikozidi ili diuretici koji mogu uzrokovati dehidraciju) (vidjeti dio 4.4).

U bolesnika s oštećenjem bubrega, može se povećati sistemska izloženost istovremeno primijenjenim lijekovima koji se primarno izlučuju putem bubrega.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Zoledronatna kiselina je kontraindicirana tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3). Nema odgovarajućih podataka o primjeni zoledronatne kiseline u trudnica. Reproductivna ispitivanja na životinjama sa zoledronatnom kiselinom pokazala su reproductivnu toksičnost uključujući pojavu malformacija (vidjeti dio 5.3). Nije poznat potencijalni rizik za ljude.

Dojenje

Zoledronatna kiselina je kontraindicirana tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3). Nije poznato izlučuje li se zoledronatna kiselina u majčino mlijeko.

Žene reproductivne dobi

Zoledronatna kiselina ne preporučuje se ženama reproductivne dobi.

Plodnost

Zoledronatna kiselina bila je proučavana u štakora zbog potencijalnih štetnih učinaka na plodnost roditeljske i F1 generacije. U ispitivanju su zabilježeni prenaplašeni farmakološki učinci za koje se smatralo da su povezani s inhibicijom mobilizacije koštanog kalcija uslijed primjene tog spoja. To je dalje dovelo do peripartalne hipokalcijemije, što je poznati učinak lijekova iz skupine bisfosfonata, te zatim distocije i prijevremenog prekida ispitivanja. Stoga su ti rezultati spriječili utvrđivanje definitivnog učinka zoledronatne kiseline na plodnost u ljudi.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Zoledronatna kiselina Teva Generics ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nuspojave, kao što je omaglica, mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima, premda nisu provedena ispitivanja ovog učinka sa zoledronatnom kiselinom.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Ukupan postotak bolesnika koji su imali nuspojave nakon prve, druge, odnosno treće infuzije iznosio je 44,7%, 16,7% odnosno 10,2%. Incidencija pojedinih nuspojava nakon prve infuzije bila je: vrućica (17,1%), mialgija (7,8%), simptomi nalik gripi (6,7%), artralgiya (4,8%) i glavobolja (5,1%). Incidencija tih nuspojava značajno se smanjila sa sljedećim godišnjim dozama zoledronatne kiseline. Većina tih nuspojava pojavila se unutar prva tri dana nakon primjene zoledronatne kiseline. Te nuspojave su većinom bile blage do umjereno teške, a povukle su se unutar tri dana od pojave. Postotak bolesnika koji su imali nuspojave bio je niži u manjoj studiji (19,5%, 10,4%, 10,7% nakon prve, druge, odnosno treće infuzije) kad je bila korištena profilaksa protiv nuspojava kako je opisno u daljnjem tekstu.

U ispitivanju HORIZON – (*Pivotal Fracture Trial* [PFT]) (vidjeti dio 5.1), ukupna incidencija atrijske fibrilacije iznosila je 2,5% (96 od 3862) u bolesnika koji su primali zoledronatnu kiselinu i 1,9% (75 od 3852) u onih koji su primali placebo. Stopa ozbiljnih štetnih događaja fibrilacije atriya bila je veća u bolesnika koji su primali zoledronatnu kiselinu (1,3%) (51 od 3862) nego u onih koji su primali placebo (0,6%) (22 od 3852). Nije poznat mehanizam u pozadini povećane incidencije fibrilacije atriya. U ispitivanjima osteoporoze (PFT, HORIZON - *Recurrent Fracture Trial* [RFT]) ukupna incidencija fibrilacije atriya bila je usporediva kod zoledronatne kiseline (2,6%) i placeba (2,1%). Skupna incidencija ozbiljnih štetnih događaja fibrilacije atriya bila je 1,3% za zoledronatnu kiselinu i 0,8% za placebo.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave navedene u Tablici 1 poredane su po klasifikaciji organskih sustava prema MedDRA-i i po kategoriji učestalosti. Kategorije učestalosti određene su na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), vrlo rijetko

(<1/10 000), nije poznato (ne može se procijeniti na osnovi dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su poredane prema padajućoj ozbiljnosti.

Tablica 1

Infekcije i infestacije	<i>Manje često</i>	Influenca, nazofaringitis
Poremećaji krvi i limfnog sustava	<i>Manje često</i>	Anemija
Poremećaji imunološkog sustava	<i>Nije poznato**</i>	Reakcije preosjetljivosti uključujući rijetke slučajeve bronhokonstrikcije, urtikarije i angioedema, i vrlo rijetko anafilaktičku reakciju/šok
Poremećaji metabolizma i prehrane	<i>Često</i> <i>Manje često</i>	Hipokalcijemija * Anoreksija, smanjen apetit
Psihijatrijski poremećaji	<i>Manje često</i>	Insomnija
Poremećaji živčanog sustava	<i>Često</i> <i>Manje često</i>	Glavobolja, omaglica Letargija, parestezija, somnolencija, tremor, sinkopa, disgeusija
Poremećaji oka	<i>Često</i> <i>Manje često</i> <i>Rijetko</i> <i>Nije poznato**</i>	Hiperemija oka Konjunktivitis, bol u oku Uveitis, episkleritis, iritis Skleritis i upala orbite
Poremećaji uha i labirinta	<i>Manje često</i>	Vrtoglavica
Srčani poremećaji	<i>Često</i> <i>Manje često</i>	Fibrilacija atrija Palpitacije
Krvožilni poremećaji	<i>Manje često</i> <i>Nije poznato**</i>	Hipertenzija, crvenilo uz osjećaj vrućine Hipotenzija (neki od bolesnika s predležecim rizičnim faktorima)
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	<i>Manje često</i>	Kašalj, dispneja
Poremećaji probavnog sustava	<i>Često</i> <i>Manje često</i>	Mučnina, povraćanje, proljev Dispepsija, bol u gornjem dijelu trbuha, bol u trbuhu, gastroezofagealna refluksna bolest, konstipacija, suhoća usta, ezofagitis, zubobolja, gastritis [#]
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	<i>Manje često</i>	Osip, hiperhidroza, svrbež, eritem
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	<i>Često</i> <i>Manje često</i> <i>Rijetko</i> <i>Nije poznato**</i>	Mialgija, artralgijska, bol u kostima, bol u leđima, bol u ekstremitetima Bol u vratu, mišićno-koštana ukočenost, oticanje zglobova, spazam mišića, bol u ramenima, mišićno-koštana bol u prsištu, mišićno-koštana bol, ukočenost zglobova, artritis, slabost mišića Atipični subtrohanterični i dijafizealni prijelomi bedrene kosti † (reakcija na bisfosfonate) Osteonekroza čeljusti (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8 Učinci klase)
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	<i>Manje često</i> <i>Nije poznato**</i>	Povišen kreatinin u krvi, polakizurija, proteinurija Oštećenje funkcije bubrega. Prijavljeni su rijetki slučajevi zatajenja bubrega koji iziskuju dijalizu i rijetki slučajevi sa

		smrtnim ishodom u bolesnika s postojećim poremećajem funkcije bubrega ili u bolesnika s drugim rizicima uključujući poodmaklu dob, istovremenu primjenu nefrotoksičnih lijekova, istovremenu primjenu diuretskog liječenja ili dehidraciju u razdoblju nakon infuzije (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8 Učinci klase)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	<i>Vrlo često</i> <i>Često</i> <i>Manje često</i> <i>Nije poznato**</i>	Vrućica Simptomi nalik gripi, zimica, umor, astenija, bol, malaksalost, reakcija na mjestu primjene infuzije Periferni edem, žeđ, reakcija akutne faze, bol u prsištu koja nije vezana uz srce Dehidracija dodatno uz simptome nakon primjene kao što su vrućica, povraćanje i proljev
Pretrage	<i>Često</i> <i>Manje često</i>	Povišen C-reaktivni protein Snižen kalcij u krvi

Zapaženo u bolesnika koji istovremeno uzimaju glukokortikoide.

* Često samo pri Pagetovoj bolesti.

** Temeljeno na izvješćima poslije stavljanja u promet. Učestalost se ne može procijeniti na osnovi raspoloživih podataka.

† Identificirano poslije stavljanja lijeka u promet.

Opis odabranih nuspojava

Učinci klase:

Oštećenje funkcije bubrega

Zoledronatna kiselina bila je povezana s oštećenjem funkcije bubrega koje se očitivalo kao slabljenje bubrežne funkcije (npr. povišena razina kreatinina u serumu) i u rijetkim slučajevima kao akutno zatajenje bubrega. Oštećenje funkcije bubrega zapaženo je nakon primjene zoledronatne kiseline, osobito u bolesnika s otprije ugroženom bubrežnom funkcijom ili dodatnim rizičnim faktorima (npr. poodmakla dob, onkološki bolesnici na kemoterapiji, istovremena primjena nefrotoksičnih lijekova, istovremena diuretska terapija, teška dehidracija), od kojih je većina primala dozu od 4 mg svaka 3-4 tjedna, no zapaženo je i u bolesnika nakon jednokratne primjene.

U kliničkim ispitivanjima osteoporoze promjena klirensa kreatinina (mjereno jednom godišnje prije doziranja) i incidencija zatajenja i oštećenja bubrega bile su usporedive u skupini liječenoj zoledronatnom kiselinom i u skupini koja je primala placebo tijekom tri godine. Zapaženo je prolazno povećanje kreatinina u serumu unutar 10 dana u 1,8% bolesnika liječenih zoledronatnom kiselinom te u 0,8% bolesnika koji su primali placebo.

Hipokalcijemija

Otprilike 0,2% bolesnika u kliničkom ispitivanju osteoporoze imalo je značajan pad razina kalcija u serumu (manje od 1,87 mmol/l) nakon primjene zoledronatne kiseline. Nisu opaženi simptomatski slučajevi hipokalcijemije.

U kliničkim ispitivanjima Pagetove bolesti u otprilike 1% bolesnika opažena je simptomatska hipokalcijemija, koja se kod svih povukla.

Na osnovi laboratorijske procjene prolazne asimptomatske razine kalcija ispod normalnog referentnog raspona (manje od 2,10 mmol/l) zabilježene su u 2,3% bolesnika liječenih zoledronatnom kiselinom u velikom kliničkom ispitivanju u usporedbi sa 21% bolesnika liječenih zoledronatnom kiselinom u kliničkim ispitivanjima Pagetove bolesti. Učestalost hipokalcijemije bila je znatno niža nakon daljnjih infuzija.

Svi su bolesnici primili odgovarajući dodatak vitamina D i kalcija u ispitivanju osteoporoze u postmenopauzi, prevenciji kliničkih prijeloma nakon ispitivanja prijeloma kuka te ispitivanjima Pagetove bolesti (vidjeti također dio 4.2). U ispitivanju prevencije kliničkih prijeloma nakon nedavnog prijeloma kuka, razine vitamina D nisu se rutinski mjerile, ali je većina bolesnika primila dodatnu dozu vitamina D prije primjene zoledronatne kiseline (vidjeti dio 4.2).

Lokalne reakcije

U velikom kliničkom ispitivanju zabilježene su (0,7%) lokalne reakcije na mjestu infuzije, kao što su crvenilo, oticanje i/ili bol nakon primjene zoledronatne kiseline.

Osteonekroza čeljusti

Manje često, zabilježeni su slučajevi osteonekroze (primarno čeljusti), pretežito u bolesnika s rakom liječenih bisfosfonatima, uključujući zoledronatnu kiselinu. Mnogi od tih bolesnika imali su znakove lokalne infekcije uključujući osteomijelitis, a većina izvješća odnosi se na bolesnike s rakom nakon vađenja zubi ili drugih stomatoloških operacija. U bolesnika s osteonekrozom čeljusti dobro su dokumentirani višestruki rizični faktori koji uključuju dijagnozu raka, istovremene terapije (npr. kemoterapija, antiangiogeni lijekovi, radioterapija, kortikosteroidi) te istodobno prisutne druge bolesti (npr. anemija, koagulopatije, infekcija, već postojeća stomatološka bolest). Razborito je izbjegavati stomatološke operacije jer bi oporavak mogao biti produljen (vidjeti dio 4.4). U velikom kliničkom ispitivanju sa 7736 bolesnika, osteonekroza čeljusti zabilježena je u jednog bolesnika liječenog zoledronatnom kiselinom i u jednog bolesnika koji je primao placebo. Oba su slučaja bila uspješno riješena.

Atipični prijelomi bedrene kosti

Nakon stavljanja lijeka na tržište zabilježene su sljedeće nuspojave (učestalost rijetko): atipični subtrohanterični i dijafizealni prijelomi bedrene kosti (nuspojava kod bisfosfonata).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Klinička iskustva s akutnim predoziranjem su ograničena. Bolesnike koji su primali doze više od preporučenih potrebno je pažljivo pratiti. U slučaju predoziranja koje dovodi do klinički značajne hipokalcijemije, obrat se može postići oralnom primjenom kalcija u obliku dodatka prehrani i/ili intravenskom infuzijom kalcijevog glukonata.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: lijekovi za liječenje bolesti kostiju, bisfosfonati, ATK oznaka: M05BA08

Mehanizam djelovanja

Zoledronatna kiselina pripada skupini bisfosfonata koji sadržavaju dušik i djeluju prvenstveno na kosti. Ona je inhibitor osteoklastične resorpcije kosti.

Farmakodinamički učinci

Selektivno djelovanje bisfosfonata na kost zasniva se na njihovom visokom afinitetu prema mineraliziranoj kosti.

Glavna molekularna meta zoledronatne kiseline u osteoklastu je enzim farnezil pirofosfat sintaza. Dugo trajanje učinka zoledronatne kiseline pripisuje se njenom visokom afinitetu vezanja na aktivno mjesto farnezil pirofosfat (FPP) sintaze i njenom afinitetu snažnog vezanja na mineral kosti.

Liječenje zoledronatnom kiselinom dovelo je do brzog smanjenja stope pregradnje kosti s povišenih razina u postmenopauzi, pri čemu je najniža vrijednost markera resorpcije opažena 7. dana, a markera izgradnje kosti u 12. tjednu. Nakon toga su se koštani markeri stabilizirali unutar premenopauzalnog raspona. Nije opaženo progresivno smanjenje markera koštane pregradnje nakon ponovljene godišnje primjene.

Klinička djelotvornost u liječenju postmenopauzalne osteoporoze (PFT)

Djelotvornost i sigurnost primjene zoledronatne kiseline u dozi od 5 mg jednom na godinu tijekom tri uzastopne godine dokazane su kod žena u postmenopauzi (7736 žena u dobi od 65 do 89 godina) s jednim od dva uvjeta: BMD T-vrijednost vrata bedrene kosti $\leq -1,5$ te najmanje dva blaga ili jedan umjereno teški postojeći vertebralni prijelom; ili BMD T-vrijednost vrata bedrene kosti $\leq -2,5$ sa znakovima postojećeg(ih) vertebralnog(ih) prijeloma ili bez njih. 85% bolesnica do tada nije primalo bisfosfonate. Žene koje su analizirane s obzirom na incidenciju vertebralnih prijeloma nisu primale istodobnu terapiju za osteoporozu, koja je bila dopuštena kod žena koje su sudjelovale u ispitivanju prijeloma kuka i svih kliničkih prijeloma. Istodobna terapija osteoporoze uključivala je: kalcitonin, raloksifen, tamoksifen, hormonsko nadomjesno liječenje i tibolon, međutim, isključeni su ostali bisfosfonati. Sve su žene primale 1000 do 1500 mg elementarnog kalcija uz dodatke prehrani s 400 do 1200 IU vitamina D na dan.

Učinak na morfometrijske vertebralne prijelome

Zoledronatna kiselina značajno je smanjila incidenciju jednog ili više novih vertebralnih prijeloma tijekom tri godine i najranije već tijekom prve godine (vidjeti Tablicu 2).

Tablica 2 Sažetak djelotvornosti s obzirom na vertebralne prijelome u 12., 24. i 36. mjesecu

Ishod	Zoledronatna kiselina (%)	Placebo (%)	Apsolutno smanjenje incidencije prijeloma% (CI)	Relativno smanjenje incidencije prijeloma % (CI)
Najmanje jedan novi vertebralni prijelom (0–1 godina)	1,5	3,7	2,2 (1,4; 3,1)	60 (43, 72)**
Najmanje jedan novi vertebralni prijelom (0–2 godine)	2,2	7,7	5,5 (4,4; 6,6)	71 (62, 78)**
Najmanje jedan novi vertebralni prijelom (0–3 godine)	3,3	10,9	7,6 (6,3; 9,0)	70 (62, 76)**
** p <0,0001				

U bolesnica u dobi od 75 godina i više koje su primale zoledronatnu kiselinu zabilježen je smanjen rizik od prijeloma za 60% u usporedbi s bolesnicama koje su primale placebo (p<0,0001).

Učinak na prijelom kuka

Zoledronatna kiselina pokazala je konzistentne učinke tijekom 3 godine, što je dovelo do smanjenja rizika od prijeloma kuka za 41% (95% CI, 17% do 58%). Stopa prijeloma kuka iznosila je 1,44% u bolesnika koji su liječeni zoledronatnom kiselinom u usporedbi s 2,49% u onih koji su primali placebo. Snižanje rizika iznosilo je 51% u bolesnika koji ranije nisu dobivali bisfosfonate i 42% u bolesnika kojima je bilo dopušteno istovremeno uzimati lijekove za liječenje osteoporoze.

Učinak na sve kliničke prijelome

Svi klinički prijelom bili su potvrđeni na osnovi radiološkog i/ili kliničkog dokaza. Sažetak rezultata prikazan je u Tablici 3.

Tablica 3 Usporedbe ispitivanih skupina s obzirom na incidenciju ključnih varijabli kliničkih prijeloma tijekom 3 godine

Ishod	Zoledronatna kiselina (N=3875) stopa događaja (%)	Placebo (N=3861) stopa događaja (%)	Apsolutno smanjenje stope događaja za prijelome % (CI)	Relativno smanjenje rizika od incidencije prijeloma % (CI)
Bilo koji klinički prijelom (1)	8,4	12,8	4,4 (3,0; 5,8)	33 (23, 42)**
Klinički vertebralni prijelom (2)	0,5	2,6	2,1 (1,5; 2,7)	77 (63, 86)**
Nevertebralni prijelom (1)	8,0	10,7	2,7 (1,4; 4,0)	25 (13, 36)*
*p-vrijednost <0,001, **p-vrijednost <0,0001 (1) isključujući prijelom prsta ruke, prsta noge i lica (2) uključujući kliničke torakalne i kliničke lumbalne vertebralne prijelome				

Učinak na mineralnu gustoću kostiju (BMD)

Zoledronatna kiselina je značajno povećala BMD lumbalne kralježnice, kuka i distalnog dijela palčane kosti u usporedbi s liječenjem placebom i to u svim vremenskim točkama (6, 12, 24 i 36 mjeseci). Liječenje zoledronatnom kiselinom dovelo je do porasta BMD-a lumbalne kralježnice od 6,7%, ukupnog BMD-a kuka od 6,0%, BMD-a vrata bedrene kosti od 5,1% i distalnog dijela palčane kosti od 3,2% tijekom 3 godine u usporedbi s placebom.

Histologija kosti

Godinu dana nakon treće godišnje doze biopsijom su uzeti uzorci iz grebena ilijačne kosti od 152 bolesnice u postmenopauzi s osteoporozom liječene zoledronatnom kiselinom (N=82) ili placebom (N=70). Histomorfometrijska analiza pokazala je smanjenje koštane pregradnje od 63%. U bolesnica liječenih zoledronatnom kiselinom nisu otkriveni osteomalacija, fibroza srži niti stvaranje ne-lamelarne kosti. Tetraciklinsko obilježavanje otkriveno je kod svih osim jednog od 82 uzorka uzetih biopsijom od bolesnica na zoledronatnoj kiselini. Analiza mikrokompjuteriziranom tomografijom (μ CT) pokazala je povećani volumen trabekularne kosti i očuvanje arhitekture trabekularne kosti u bolesnica liječenih zoledronatnom kiselinom u usporedbi s onima koje su primale placebo.

Markeri koštane pregradnje

Tijekom ispitivanja u periodičnim su razmacima analizirani koštano specifična alkalna fosfataza (BSAP), serumski N-terminalni propeptid kolagena tipa I (P1NP) i serumski beta-C-telopeptidi (b-CTx) u podskupinama u rasponu od 517 do 1246 bolesnica. Liječenje godišnjom dozom od 5 mg zoledronatne kiseline značajno je smanjilo BSAP za 30% nakon 12 mjeseci u odnosu na početnu vrijednost, a to je smanjenje održano na 28% ispod početnih razina nakon 36 mjeseci. P1NP je bio značajno smanjen za 61% ispod početnih razina nakon 12 mjeseci, a to je smanjenje održano na 52% ispod početnih razina nakon 36 mjeseci. B-CTx je bio značajno smanjen za 61% ispod početnih razina nakon 12 mjeseci, a to je smanjenje održano na 55% ispod početnih razina nakon 36 mjeseci. Tijekom čitavog razdoblja markeri koštane pregradnje bili su unutar premenopauzalnog raspona na kraju svake godine. Ponovljeno doziranje nije dovelo do dodatnog smanjenja markera koštane pregradnje.

Učinak na visinu

U trogodišnjem ispitivanju osteoporoze, jednom na godinu mjerena je visina u stojećem položaju uz pomoć stadiometra. Skupina na zoledronatnoj kiselini pokazala je otprilike 2,5 mm manji gubitak tjelesne visine u usporedbi s placebom (95% CI: 1,6 mm, 3,5 mm) [$p<0,0001$].

Broj dana fizičke onesposobljenosti

Zoledronatna kiselina značajno je smanjila srednju vrijednost broja dana s ograničenom aktivnošću za 17,9 dana u usporedbi s placebom, odnosno srednju vrijednost broja dana s ograničenom aktivnošću zbog prijeloma za 2,9 i broja dana provedenih u krevetu zbog prijeloma za 0,5 dana u odnosu na placebo (za sve $p<0,01$).

Klinička djelotvornost u liječenju osteoporoze u bolesnika s povećanim rizikom za prijelom nakon nedavnog prijeloma kuka

Incidencija kliničkih prijeloma, uključujući vertebralne prijelome, nevertebralne prijelome i prijelome kuka, bila je procijenjena u 2127 muškaraca i žena u dobi od 50 do 95 godina (srednja dob 74,5 godina) s nedavnim (unutar 90 dana) prijelomom kuka nakon slabe traume koji su praćeni u prosjeku 2 godine tijekom liječenja ispitivanim lijekom. Približno 42% bolesnika je imalo BMD T-zbroj vrata bedrene kosti ispod -2,5 a 45% bolesnika je imalo BMD T-zbroj vrata bedrene kosti iznad -2,5. Zoledronatna kiselina je primijenjena jedanput godišnje dok u barem 211 bolesnika u ispitivanoj populaciji nisu potvrđeni klinički prijelomi. Razine vitamina D nisu se rutinski mjerile, ali većina bolesnika je primila dodatnu dozu vitamina D (50 000 do 125 000 IU peroralno ili intramuskularno) 2 tjedna prije infuzije. Svi su bolesnici dobili 1000 do 1500 mg elementarnog kalcija plus 800 do 1200 IU nadomjestka vitamina D na dan. Devedesetpet posto bolesnika je primilo svoju infuziju dva ili više tjedana nakon oporavka prijeloma kuka, a medijan vremena infuzije bio je približno šest tjedana nakon oporavka prijeloma kuka. Primarna varijabla djelotvornosti bila je incidencija kliničkih prijeloma tijekom trajanja ispitivanja.

Učinak na sve kliničke prijelome

Stope incidencije ključnih varijabli kliničkih prijeloma prikazane su u Tablici 4.

Tablica 4 Usporedbe incidencije ključnih varijabli kliničkog prijeloma između liječenja

Ishod	Zoledronatna kiselina (N=1065) stopa događaja (%)	Placebo (N=1062) stopa događaja (%)	Apsolutno smanjenje stopa događaja kod prijeloma % (CI)	Smanjene relativnog rizika u incidenciji prijeloma % (CI)
Bilo koji klinički prijelom (1)	8,6	13,9	5,3 (2,3; 8,3)	35 (16; 50)**
Vertebralni prijelom (2)	1,7	3,8	2,1 (0,5; 3,7)	46 (8; 68)*
Nevertebralni prijelom (1)	7,6	10,7	3,1 (0,3; 5,9)	27 (2; 45)*
*p-vrijednost <0,05, **p- vrijednost <0,01 (1) Isključujući prst, nožni palac i prijelome lica (2) Uključujući kliničke prijelome torakalne i lumbalne kralježnice				

Ispitivanje nije bilo osmišljeno tako da mjeri značajne razlike prijeloma kuka, ali je zapažen trend smanjenja novih prijeloma kuka.

Smrtnost zbog svih uzroka bila je 10% (101 bolesnik) u skupini liječenih zoledronatnom kiselinom u usporedbi s 13% (141 bolesnik) u placebo skupini. To se podudara s 28% smanjenjem rizika za sve uzroke smrtnosti (p=0,01).

Incidencija odgođenog zarastanja prijeloma kuka bila je usporediva za zoledronatnu kiselinu (34 [3,2%]) i placebo (29 [2,7%]).

Učinak na mineralnu gustoću kostiju (BMD)

U ispitivanju HORIZON-RFT liječenje zoledronatnom kiselinom je značajno povećalo BMD cijelog kuka i vrata bedrene kosti obzirom na placebo u svim vremenskim točkama. Liječenje zoledronatnom kiselinom rezultiralo je povećanjem BMD-a od 5,4% cijelog kuka i 4,3% vrata bedrene kosti više od 24 mjeseca u usporedbi s placebom.

Klinička djelotvornost u muškaraca

U ispitivanju HORIZON-RFT randomizirano je 508 muškaraca i u 185 bolesnika BMD je bio procijenjen nakon 24 mjeseca. Nakon 24 mjeseca zapaženo je slično značajno povećanje od 3,6% BMD-a cijelog kuka u bolesnika liječenih zoledronatnom kiselinom u usporedbi s učincima zapaženima u žena u postmenopauzi u ispitivanju HORIZON-PFT. Ispitivanje nije bilo pokrenuto da

pokaže smanjenje kliničkih prijeloma u muškaraca. Incidencija kliničkih prijeloma bila je 7,5% u muškaraca liječenih zoledronatnom kiselinom naspram 8,7% u onih koji su primali placebo.

U drugom ispitivanju u muškaraca (ispitivanje CZOL446M2308) godišnja infuzija zoledronatne kiseline nije bila lošija od tjedne primjene alendronata s obzirom na postotak promjene BMD-a lumbalne kralježnice nakon 24 mjeseca u odnosu na početne vrijednosti.

Klinička djelotvornost u osteoporozi povezanoj s dugotrajnim sistemskim liječenjem glukokortikoidima

Djelotvornost i sigurnost primjene zoledronatne kiseline u liječenju i prevenciji osteoporoze povezane s dugotrajnim sistemskim liječenjem glukokortikoidima bila je procijenjena u randomiziranom, multicentričnom, dvostruko slijepom, stratificiranom ispitivanju s djelatnom kontrolom u 833 muškaraca i žena u dobi od 18 do 85 godina (srednja dob za muškarce 56,4 godine, za žene 53,5 godina) liječenih sa $>7,5\text{mg/dan}$ oralno primijenjenog prednizona (ili ekvivalenta). Bolesnici su stratificirani s obzirom na duljinu primjene glukokortikoida prije randomizacije (≤ 3 mjeseca u odnosu na > 3 mjeseca). Ispitivanje je trajalo godinu dana. Bolesnici su randomizirani ili u skupinu koja je primila jednokratnu infuziju zoledronatne kiseline u dozi od 5 mg ili u skupinu koja je oralno dobivala risedronat u dozi od 5 mg na dan tijekom godine dana. Svi su sudionici primali 1000 mg elementarnog kalcija te 400 do 1000 IU nadomjeska vitamina D na dan. Djelotvornost je bila postignuta ako sekvencijski nije ustanovljena inferiornost u odnosu na risedronat s obzirom na postotak promjene BMD-a lumbalne kralježnice nakon 12 mjeseci u odnosu na početne vrijednosti u liječenju i u odnosu na prevenciju u subpopulacijama. Većina bolesnika nastavila je primati glukokortikoide tijekom godine dana trajanja ispitivanja.

Učinak na mineralnu gustoću kostiju (BMD)

Porast BMD-a lumbalne kralježnice i vrata bedrene kosti bio je nakon 12 mjeseci značajno veći u skupini liječenoj zoledronatnom kiselinom u usporedbi s onom liječenom risedronatom (za sve $p<0,03$). U subpopulaciji bolesnika koji su primali glukokortikoide dulje od 3 mjeseca prije randomizacije zoledronatna kiselina povisila je BMD lumbalne kralježnice za 4,06% u usporedbi sa 2,71% pri primjeni risedronata (srednja vrijednost razlike: 1,36%; $p<0,001$). U subpopulaciji bolesnika koji su primali glukokortikoide 3 mjeseca ili kraće prije randomizacije zoledronatna kiselina povećala je BMD lumbalne kralježnice za 2,60% u odnosu na 0,64% pri primjeni risedronata (srednja razlika: 1,96%; $p<0,001$). Ispitivanje nije bilo pokrenuto da pokaže smanjenje kliničkih prijeloma u usporedbi s risedronatom. Incidencija prijeloma bila je 8 bolesnika liječenih zoledronatnom kiselinom naspram 7 bolesnika liječenih risedronatom ($p=0,8055$).

Klinička djelotvornost u liječenju Pagetove bolesti kosti

Zoledronatna kiselina ispitivana je u bolesnika oba spola koji su bili stariji od 30 godina i u kojih je radiološki potvrđena primarno blaga do umjerena Pagetova bolest kosti (u vrijeme ulaska u kliničko ispitivanje medijan razine alkalne fosfataze u serumu (SAP) bio je 2,6-3,0 puta veći od gornje granice normalnog referentnog raspona specifičnog za tu dob).

Djelotvornost jedne infuzije od 5 mg zoledronatne kiseline u odnosu na dnevne doze od 30 mg risedronata za 2 mjeseca bila je pokazana u dva šestomjesečna usporedna ispitivanja. Nakon 6 mjeseci pri primjeni zoledronatne kiseline zabilježen je odgovor od 96% (169/176) te normalizacija razine alkalne fosfataze u serumu od 89% (156/176) u usporedbi sa 74% (127/171), odnosno 58% (99/171) pri primjeni risedronata (sve $p<0,001$).

Kada su rezultati bili objedinjeni, nakon 6 mjeseci zapaženo je slično sniženje u težini boli i zbrojeva interferencije boli u odnosu na početne vrijednosti za zoledronatnu kiselinu i risedronat.

Bolesnici koji su na kraju šestomjesečnog osnovnog kliničkog ispitivanja bili klasificirani kao osobe u kojih je zabilježen terapijski odgovor zadovoljili su kriterije za uključivanje u produljeno razdoblje praćenja. Od 153 bolesnika liječenih zoledronatnom kiselinom i 115 bolesnika liječenih risedronatom, koji su ušli u produljenu studiju praćenja, nakon srednjeg trajanja praćenja od 3,8 godina, računato od vremena doziranja, udio bolesnika koji su završili produljeno razdoblje praćenja zbog potrebe za

ponovnim liječenjem (klinička procjena) bio je viši u skupini koja je primala risedronat (48 bolesnika, odnosno 41,7%) nego u onoj koja je primala zoledronatnu kiselinu (11 bolesnika, odnosno 7,2%). Srednje vrijeme završetka produljenog razdoblja praćenja zbog potrebe za ponovnim liječenjem Pagetove bolesti nakon početne doze bilo je duže u slučaju zoledronatne kiseline (7,7 godina) nego risedronata (5,1 godina).

Šest bolesnika u kojih je postignut terapijski odgovor nakon 6 mjeseci liječenja zoledronatnom kiselinom i u kojih je kasnije tijekom razdoblja praćenja zabilježen relaps, ponovo su liječeni zoledronatnom kiselinom nakon srednjeg vremena od 6,5 godina nakon početnog do ponovnog liječenja. Pet od 6 bolesnika imalo je SAP s normalnim rasponom nakon 6 mjeseci (uz posljednje zapažanje prenijeto dalje, engl. *Last Observation Carried Forward*, LOCF).

Histologija kostiju procijenjena je u 7 bolesnika s Pagetovom bolešću 6 mjeseci nakon liječenja sa 5 mg zoledronatne kiseline. Rezultati biopsije kosti pokazali su kost normalne kvalitete, bez znakova oštećenog remodeliranja kosti kao i bez dokaza o mineralizacijskim defektima. Ti su rezultati bili u skladu s biokemijskim markerima koji su pokazali normalizaciju koštane pregradnje.

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja referentnog lijeka koji sadrži zoledronatnu kiselinu u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju Pagetove bolesti kosti, liječenju osteoporoze u žena u postmenopauzi s povećanim rizikom od prijeloma, liječenju osteoporoze u muškaraca s povećanim rizikom od prijeloma i prevenciji kliničkih prijeloma nakon prijeloma kuka u muškaraca i žena (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Jednostruke i višestruke infuzije od 2, 4, 8 i 16 mg zoledronatne kiseline u trajanju od 5 i 15 minuta primijenjene u 64 bolesnika s koštanim metastazama dale su sljedeće farmakokinetičke podatke za koje je ustanovljeno da nisu ovisni o dozi.

Distribucija

Nakon početka primjene infuzije zoledronatne kiseline, koncentracija zoledronatne kiseline u plazmi naglo se povećala, dosegnuvši vršnu koncentraciju na kraju infuzije, nakon čega je uslijedio brzi pad do <10% od vršne koncentracije nakon 4 sata te <1% od vršne koncentracije nakon 24 sata, s posljedičnim produženim razdobljem vrlo niskih koncentracija koje nisu prelazile 0,1% vršne koncentracije.

Eliminacija

Intravenski primijenjena zoledronatna kiselina eliminirana je procesom u 3 faze: brzo dvofazno nestajanje iz sustavne cirkulacije, s poluvijekom od $t_{1/2\alpha}$ 0,24 i $t_{1/2\beta}$ 1,87 sati, nakon čega slijedi faza duge eliminacije sa završnim poluvijekom eliminacije od $t_{1/2\gamma}$ 146 sati. Nije bilo nakupljanja zoledronatne kiseline u plazmi nakon višestrukih doza lijeka davanih svakih 28 dana. Rane faze dispozicije (α i β , s prije navedenim $t_{1/2}$ vrijednostima) vjerojatno predstavljaju brz koštani unos i izlučivanje putem bubrega.

Zoledronatna kiselina se ne metabolizira te se izlučuje nepromijenjena putem bubrega. Tijekom prvih 24 sata, $39 \pm 16\%$ od primijenjene doze nađeno je u mokraći, dok je ostatak uglavnom ostao vezan na koštano tkivo. Taj je unos u koštano tkivo zajednički za sve bisfosfonate i vjerojatno je posljedica strukturalne analogije s pirofosfatima. Kao i u slučaju ostalih bisfosfonata, vrijeme zadržavanja zoledronatne kiseline u kostima je vrlo dugo. Iz koštanog tkiva otpušta se vrlo polako natrag u sustavnu cirkulaciju i izlučuje putem bubrega. Ukupni klirens iz organizma je $5,04 \pm 2,5$ l/sat, neovisno o dozi i bez obzira na spol, dob, rasu i tjelesnu težinu. Razlika u plazmatskom klirensu zoledronatne kiseline između ispitanika iznosila je 36%, a u pojedinačnog ispitanika 34%. Povećanje vremena infuzije sa 5 na 15 minuta uzrokovalo je 30% smanjenje koncentracije zoledronatne kiseline na kraju infuzije, ali nije imalo učinka na površinu ispod krivulje plazmatske koncentracije u odnosu na vrijeme.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnosi

Specifična ispitivanja interakcija između lijekova nisu provedena sa zoledronatnom kiselinom. Budući da se zoledronatna kiselina ne metabolizira u ljudi, a da je utvrđeno da ima malu ili nikakvu sposobnost da, djelujući direktno i/ili kao ireverzibilni inhibitor ovisan o metabolizmu, inhibira P450 enzime, nije vjerojatno da će zoledronatna kiselina smanjiti metabolički klirens tvari koje se metaboliziraju preko enzimskog sustava citokroma P450. Zoledronatna kiselina se ne veže u velikoj mjeri na proteine plazme (veže se oko 43-55%), a vezanje ne ovisi o koncentraciji. Zbog toga, interakcije nastale istiskivanjem lijekova koji su u velikoj mjeri vezani na proteine nisu vjerojatne.

Posebne populacije (vidjeti dio 4.2)

Oštećenje funkcije bubrega

Bubrežni klirens zoledronatne kiseline uspoređen je s klirensom kreatinina, pri čemu je bubrežni klirens predstavljao $75 \pm 33\%$ klirensa kreatinina, što je pokazalo srednju vrijednost od 84 ± 29 ml/min (raspon od 22 do 143 ml/min) u 64 ispitivana bolesnika. Mala zapažena povećanja $AUC_{(0-24hr)}$ vrijednosti za oko 30% do 40% u slučaju blagog do umjerenog oštećenja bubrega u usporedbi s bolesnikom s normalnom funkcijom bubrega te pomanjkanje nakupljanja lijeka pri višestrukim dozama, bez obzira na bubrežnu funkciju, navode na zaključak da nije potrebno prilagođavati dozu zoledronatne kiseline u slučaju blagog ($Cl_{cr} = 50-80$ ml/min) i umjerenog oštećenja bubrega s klirensom kreatinina većim od 35 ml/min. Primjena zoledronatne kiseline u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 35 ml/min) kontraindicirana je zbog povećanog rizika od zatajenja bubrega u toj populaciji.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Akutna toksičnost

U miševa je najviša neletalna pojedinačna intravenska doza bila 10 mg/kg tjelesne težine, a u štakora 0,6 mg/kg. U ispitivanjima pojedinačne doze infuzijom u pasa, doza od 1,0 mg/kg (šesterostruko viša od preporučene terapijske izloženosti u ljudi bazirano na AUC-u) primijenjena u trajanju od 15 minuta bila je dobro podnesena, bez učinaka na bubrege.

Subkronična i kronična toksičnost

U ispitivanjima s intravenskom infuzijom bubrežna podnošljivost zoledronatne kiseline utvrđena je u štakora koji su dobivali 0,6 mg/kg u obliku 15-minutne infuzije u intervalima od tri dana, ukupno šest puta (čime se dobila kumulativna doza koja je odgovarala AUC razinama koje su bile otprilike šesterostruko veće od terapijske izloženosti u ljudi), dok su psi dobro podnosili pet 15-minutnih infuzija u dozi od 0,25 mg/kg koje su primjenjivane u intervalima od 2-3 tjedna (kumulativna doza je odgovarala sedmerostruko terapijskoj izloženosti u ljudi). U ispitivanjima s intravenskom bolus injekcijom doze koje su se dobro podnosile smanjivale su se s povećanjem trajanja ispitivanja: dozu od 0,2 i 0,02 mg/kg na dan dobro su podnosili štakori, odnosno psi tijekom 4 tjedna, no nakon 52 tjedna primjene štakori su podnosili dozu od samo 0,01 mg/kg, a psi samo od 0,005 mg/kg.

Dugotrajna ponovljena primjena pri kumulativnim izloženostima koje su dovoljno prekoračivale najveću planiranu izloženost u ljudi izazvala je toksične učinke na drugim organima, uključujući probavni sustav i jetru, kao i na mjestu primjene. Kliničko značenje tih nalaza nije poznato. Najčešći nalaz u ispitivanjima s ponovljenim dozama bio je povećano primarno spongiozno tkivo u metafizama dugih kostiju kod životinja u razvoju i to pri gotovo svim dozama, odnosno nalaz koji je odražavao farmakološko antiresorpcijsko djelovanje kemijskog spoja.

Reproduktivna toksičnost

Teratološka ispitivanja provedena su na dvije vrste, i to u obje supkutanom primjenom. Teratogenost je zapažena u štakora pri dozama od $\geq 0,2$ mg/kg, a izražavala se vanjskim i visceralnim malformacijama te malformacijama skeleta. Uz najnižu dozu (0,01 mg/kg tjelesne težine) koja je ispitivana u štakora zapažena je distocija. U kunića nisu zapaženi teratološki ili embrio/fetalni učinci, iako je toksičnost za majku bila izrazita pri dozi od 0,1 mg/kg zbog smanjenih razina kalcija u serumu.

Mutagenost i karcinogeni potencijal

Zoledronatna kiselina se u provedenim ispitivanjima mutagenosti nije pokazala mutagenom, dok ispitivanje karcinogenosti nije dalo nikakve dokaze o karcinogenom potencijalu.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

manitol
natrijev citrat
voda za injekcije

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici od 100 ml, tj. zanemarive količine natrija.

6.2 Inkompatibilnosti

Ovaj lijek ne smije doći u dodir s otopinama koje sadrži kalcij. Ovaj lijek ne smije se miješati ili primjenjivati intravenski s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

18 mjeseci

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni tijekom 24 sata na temperaturi od 2 do 8°C te na 25°C.

S mikrobiološkog stajališta, lijek je potrebno odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka prije uporabe odgovornost su korisnika i normalno ne smiju biti duži od 24 sata na 2 do 8°C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja. Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

Ako je otopina u bila hladnjaku, pustite da se prije primjene zagrije na sobnu temperaturu.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Plastična bočica od cikloolefinskog polimera (COP) s klorobutil/butilnim gumenim čepom i aluminijskom kapicom s ljubičastim plastičnim *flip off* diskom.

Svaka bočica sadrži 100 ml otopine.

Zoledronatna kiselina Teva Generics dostupna je u pakiranjima sa 1, 5 ili 10 bočica. Pakiranja sa 5 i 10 bočica dostupna su samo kao višestruka pakiranja

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Samo za jednokratnu uporabu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima. Upotrebljavati se smije samo bistra otopina u kojoj nema vidljivih čestica i koja nije promijenila boju.

Ako je otopina bila u hladnjaku, prije primjene mora doseći sobnu temperaturu. Tijekom pripreme infuzije moraju se primjenjivati aseptičke tehnike.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/ DATUM OBNOVE ODOBRENJA

01.04.2014.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

Lijek koji više nije odobren

1. NAZIV LIJEKA

Zoledronatna kiselina Teva Generics 5 mg otopina za infuziju u vrećicama

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka vrećica sadrži 5 mg zoledronatne kiseline (u obliku hidrata).

Svaki ml otopine sadrži 0,05 mg zoledronatne kiseline (u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za infuziju.

Bistra i bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje osteoporoze

- u žena u postmenopauzi
 - u odraslih muškaraca
- s povećanim rizikom od prijeloma.

Liječenje osteoporoze povezane s dugotrajnim liječenjem sistemskim glukokortikoidima

- u žena u postmenopauzi
 - u odraslih muškaraca
- s povećanim rizikom od prijeloma, uključujući one koji su nedavno imali prijelom kuka nakon slabe traume.

Liječenje Pagetove bolesti kosti u odraslih.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Bolesnici moraju biti prikladno hidrirani prije primjene zoledronatne kiseline. To je osobito važno za starije osobe i bolesnike koji primaju diuretsku terapiju.

Uz primjenu zoledronatne kiseline, preporučuje se odgovarajući unos kalcija i vitamina D.

Osteoporoza

Za liječenje osteoporoze u postmenopauzi, osteoporoze u muškaraca i liječenje osteoporoze povezane s dugotrajnim liječenjem sistemskim glukokortikoidima, preporučena doza je jednokratna intravenska infuzija od 5 mg zoledronatne kiseline primijenjena jedanput u godini dana.

Nije utvrđeno optimalno trajanje liječenja bisfosfonatima u bolesnika s osteoporozom. Potrebu za nastavkom liječenja potrebno je ponovno procijeniti periodički na osnovi odnosa koristi i potencijalnih rizika zoledronatne kiseline u svakog pojedinačnog bolesnika, a posebno nakon 5 ili više godina primjene.

U bolesnika s nedavnim prijelomom kuka nakon slabe traume preporučuje se primjena infuzije zoledronatne kiseline najmanje dva tjedna nakon oporavka prijeloma kuka (vidjeti dio 5.1). U bolesnika s nedavnim prijelomom kuka nakon manje traume, preporučuje se prije prve infuzije zoledronatne kiseline dati udarnu dozu od 50 000 do 125 000 IU vitamina D peroralnim ili intramuskularnim putem.

Pagetova bolest

Za liječenje Pagetove bolesti, zoledronatnu kiselinu smiju propisivati samo liječnici koji imaju iskustva u liječenju Pagetove bolesti kosti. Preporučena doza je jedna intravenska infuzija od 5mg zoledronatne kiseline. U bolesnika s Pagetovom bolešću, snažno se preporučuje osigurati uzimanje odgovarajućeg nadomjestka kalcija, koji odgovara količini od najmanje 500 mg elementarnog kalcija, dvaput dnevno, tijekom najmanje 10 dana nakon primjene zoledronatne kiseline (vidjeti dio 4.4).

Ponovno liječenje Pagetove bolesti: nakon početnog liječenja Pagetove bolesti zoledronatnom kiselinom zapaženo je produljeno razdoblje remisije u bolesnika koji su odgovorili na liječenje. U bolesnika s relapsom ponovno se liječenje sastoji od primjene dodatne intravenske infuzije od 5 mg zoledronatne kiseline nakon intervala od godinu dana ili dulje nakon početnog liječenja. Dostupni su samo ograničeni podaci o ponovnom liječenju Pagetove bolesti (vidjeti dio 5.1).

Posebne populacije

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Zoledronatna kiselina je kontraindicirana u bolesnika s klirensom kreatinina < 35 ml/min (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

U bolesnika s klirensom kreatinina ≥ 35 ml/min nije potrebno prilagođavati dozu.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 5.2).

Starije osobe (≥ 65 godina)

Dozu nije potrebno prilagođavati jer su bioraspoloživost, distribucija i eliminacija bili slični u starijih bolesnika i mlađih ispitanika.

Pedijatrijska populacija

Nisu utvrđene sigurnost i djelotvornost zoledronatne kiseline u djece i adolescenata ispod 18 godina. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Intravenska primjena.

Zoledronatna kiselina (5 mg u 100 ml otopine spremne za infuziju) primjenjuje se putem infuzijske cjevčice s odzračivanjem uz konstantnu brzinu infuzije. Trajanje infuzije ne smije biti kraće od 15 minuta. Za informacije o infuziji Zoledronatne kiseline Teva Generics vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar, bilo koji bisfosfonat ili bilo koju od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Bolesnici s hipokalcijemijom (vidjeti dio 4.4).
- Teško oštećenje funkcije bubrega s klirensom kreatinina < 35 ml/min (vidjeti dio 4.4).

- Trudnoća i dojenje (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Bubrežna funkcija

Primjena zoledronatne kiseline u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 35 ml/min) kontraindicirana je zbog povećanog rizika od zatajenja bubrega u toj populaciji.

Nakon primjene zoledronatne kiseline zapaženo je oštećenje funkcije bubrega (vidjeti dio 4.8), osobito u bolesnika s prethodnim poremećajem bubrežne funkcije ili u bolesnika s drugim rizicima uključujući poodmaklu dob, istovremenu primjenu nefrotoksičnih lijekova, istovremenu primjenu diuretskog liječenja (vidjeti dio 4.5) ili dehidraciju koja se pojavljuje nakon primjene zoledronatne kiseline. Oštećenje bubrega zabilježeno je u bolesnika nakon jednokratne primjene. Zatajenje bubrega koje iziskuje dijalizu ili je završilo smrću rijetko se pojavilo u bolesnika s već postojećim oštećenjem bubrega ili bilo kojim od prethodno opisanih čimbenika rizika.

Sljedeće mjere opreza treba uzeti u obzir kako bi se smanjio rizik za bubrežne nuspojave:

- Prije svake doze zoledronatne kiseline treba izračunati klirens kreatinina na temelju stvarne tjelesne težine koristeći Cockcroft-Gaultovu formulu.
- Prolazni porast kreatinina u serumu može biti veći u bolesnika koji imaju predležecu oštećenu funkciju bubrega.
- Praćenje kreatinina u serumu potrebno je uzeti u obzir u bolesnika s rizikom.
- Potreban je oprez kad se Zoledronatna kiselina Teva Generics primjenjuje zajedno s drugim lijekovima koji mogu utjecati na bubrežnu funkciju (vidjeti dio 4.5).
- Bolesnici, osobito stariji i oni koji primaju diuretsko liječenje, moraju biti prikladno hidrirani prije primjene Zoledronatne kiseline Teva Generics.
- Jednokratna doza Zoledronatne kiseline Teva Generics ne smije biti veća od 5 mg, a trajanje infuzije treba biti najmanje 15 minuta (vidjeti dio 4.2).

Hipokalcijemija

Postojeća se hipokalcijemija mora prije uvođenja terapije zoledronatnom kiselinom liječiti odgovarajućim unosom kalcija i vitamina D (vidjeti dio 4.3). Ostali poremećaji metabolizma minerala također se moraju učinkovito liječiti (npr. smanjenje zalihe paratiroidnih žlijezda, intestinalna malapsorpcija kalcija). Liječnici moraju procijeniti potrebu za kliničkim praćenjem u tih bolesnika.

Za Pagetovu bolest kosti karakteristična je povećana pregradnja kosti. Zbog brzog nastupa učinka zoledronatne kiseline na pregradnju kosti, može se razviti prolazna hipokalcijemija, koja je katkada simptomatska, a obično je najjača unutar prvih 10 dana nakon infuzije zoledronatne kiseline (vidjeti dio 4.8).

Uz primjenu zoledronatne kiseline, preporučuje se odgovarajući unos kalcija i vitamina D. Osim toga, u bolesnika s Pagetovom bolešću posebno se savjetuje osigurati uzimanje kalcija u obliku odgovarajućeg dodatka prehrani koji odgovara količini od najmanje 500 mg elementarnog kalcija, dvaput na dan, najmanje tijekom 10 dana nakon primjene zoledronatne kiseline (vidjeti dio 4.2).

Bolesnike je potrebno obavijestiti o simptomima hipokalcijemije te ih tijekom razdoblja rizika odgovarajuće klinički pratiti. U bolesnika s Pagetovom bolešću preporučuje se određivanje kalcija u serumu prije infuzije zoledronatne kiseline.

Manje često su zabilježeni teški, a ponekad i onesposobljavajući bolovi u kostima, zglobovima i/ili mišićima u bolesnika koji uzimaju bisfosfonate, uključujući zoledronatnu kiselinu (vidjeti dio 4.8).

Osteonekroza čeljusti

U bolesnika koji su liječeni zoledronatnom kiselinom prijavljena je osteonekroza čeljusti. Mnogo prijavljenih slučajeva bilo povezano sa stomatološkim zahvatima, kao što je vađenje zuba. Mnogi su imali znakove lokalne infekcije, uključujući osteomijelitis. Prije liječenja bisfosfonatima u bolesnika s

istovremeno prisutnim rizičnim faktorima (primjerice rak, kemoterapija, antiangiogeni lijekovi, kortikosteroidi, loša zubna higijena) potrebno je razmotriti potrebu za stomatološkim pregledom i odgovarajućim dentalnim preventivnim zahvatima. Ako je moguće, ovi bolesnici moraju izbjegavati invazivne stomatološke zahvate tijekom liječenja. U bolesnika koji razviju osteonekrozu čeljusti tijekom liječenja bisfosfonatima, stomatološka operacija mogla bi pogoršati stanje. Nema dostupnih podataka koji bi upućivali na to bi li prestanak liječenja bisfosfonatima smanjio rizik od osteonekroze čeljusti u bolesnika kojima su potrebni stomatološki zahvati. Procjena liječnika mora se zasnivati na kliničkom statusu svakog pojedinog bolesnika te individualnoj procjeni koristi i rizika.

Atipični prijelomi bedrene kosti

Atipični subtrohanterični i dijafizealni prijelomi bedrene kosti prijavljeni su uz terapiju bisfosfonatima, prvenstveno u bolesnika koji se dugotrajno liječe od osteoporoze. Ti poprečni ili kratki kosi prijelomi mogu nastati bilo gdje na bedrenoj kosti, od neposredno ispod malog trohantera do neposredno iznad suprakondilarnog dijela. Ti prijelomi nastaju nakon minimalne traume ili bez nje, a neki bolesnici osjete bol u bedru ili preponi, često praćenu radiološkim prikazom stres prijeloma i to tjednima, odnosno mjesecima prije potpunog prijeloma bedrene kosti. Prijelomi su često obostrani te se stoga u bolesnika liječenih bisfosfonatima s prijelomom trupa bedrene kosti mora pregledati i bedrena kost na drugoj nozi. Također je zabilježeno slabo zacjeljivanje tih prijeloma. U tijeku evaluacije bolesnika u kojih se sumnja na atipičan prijelom bedrene kosti mora se razmotriti prekid terapije bisfosfonatima na temelju individualne procjene koristi i rizika.

Tijekom liječenja bisfosfonatima bolesnici se moraju uputiti da prijave svaku pojavu boli u bedrima, kukovima ili preponama. U svakog bolesnika s takvim simptomima mora se provjeriti postoji li nepotpuni prijelom bedrene kosti.

Općenito

Ostali lijekovi koji sadrže zoledronatnu kiselinu kao djelatnu tvar dostupni su za onkološke indikacije. Bolesnici koji se liječe zoledronatnom kiselinom ne smiju se istovremeno liječiti tim lijekovima ili nekim drugim bisfosfonatima jer nisu poznati kombinirani učinci tih lijekova.

Incidencija simptoma nakon doze koji se javljaju u roku od prva tri dana nakon primjene zoledronatne kiseline može se smanjiti primjenom paracetamola ili ibuprofena ubrzo nakon primjene zoledronatne kiseline.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po 100 ml, odnosno sadrži zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija s drugim lijekovima. Zoledronatna kiselina se sistemski ne metabolizira i ne utječe na humane enzime citokroma P450 *in vitro* (vidjeti dio 5.2). Zoledronatna kiselina se ne veže u velikoj mjeri na proteine plazme (veže se otprilike 43-55%) pa zbog toga interakcije nastale istiskivanjem lijekova koji se u velikoj mjeri vežu za proteine nisu vjerojatne.

Zoledronatna kiselina se eliminira putem bubrega. Oprez je indiciran kad se zoledronatna kiselina primjenjuje zajedno s lijekovima koji mogu značajno utjecati na bubrežnu funkciju (npr. aminoglikozidi ili diuretici koji mogu uzrokovati dehidraciju) (vidjeti dio 4.4).

U bolesnika s oštećenjem bubrega, može se povećati sistemska izloženost istovremeno primijenjenim lijekovima koji se primarno izlučuju putem bubrega.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Zoledronatna kiselina je kontraindicirana tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3). Nema odgovarajućih podataka o primjeni zoledronatne kiseline u trudnica. Reproductivna ispitivanja na životinjama sa zoledronatnom kiselinom pokazala su reproductivnu toksičnost uključujući pojavu malformacija (vidjeti dio 5.3). Nije poznat potencijalni rizik za ljude.

Dojenje

Zoledronatna kiselina je kontraindicirana tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3). Nije poznato izlučuje li se zoledronatna kiselina u majčino mlijeko.

Žene reproductivne dobi

Zoledronatna kiselina ne preporučuje se ženama reproductivne dobi.

Plodnost

Zoledronatna kiselina bila je proučavana u štakora zbog potencijalnih štetnih učinaka na plodnost roditeljske i F1 generacije. U ispitivanju su zabilježeni prenaplašeni farmakološki učinci za koje se smatralo da su povezani s inhibicijom mobilizacije koštanog kalcija uslijed primjene tog spoja. To je dalje dovelo do peripartalne hipokalcijemije, što je poznati učinak lijekova iz skupine bisfosfonata, te zatim distocije i prijevremenog prekida ispitivanja. Stoga su ti rezultati spriječili utvrđivanje definitivnog učinka zoledronatne kiseline na plodnost u ljudi.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Zoledronatna kiselina Teva Generics ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nuspojave, kao što je omaglica, mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima, premda nisu provedena ispitivanja ovog učinka sa Zoledronatnom kiselinom.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Ukupan postotak bolesnika koji su imali nuspojave nakon prve, druge, odnosno treće infuzije iznosio je 44,7%, 16,7% odnosno 10,2%. Incidencija pojedinih nuspojava nakon prve infuzije bila je: vrućica (17,1%), mialgija (7,8%), simptomi nalik gripi (6,7%), artralgiya (4,8%) i glavobolja (5,1%). Incidencija tih nuspojava značajno se smanjila sa sljedećim godišnjim dozama zoledronatne kiseline. Većina tih nuspojava pojavila se unutar prva tri dana nakon primjene zoledronatne kiseline. Te nuspojave su većinom bile blage do umjereno teške, a povukle su se unutar tri dana od pojave. Postotak bolesnika koji su imali nuspojave bio je niži u manjoj studiji (19,5%, 10,4%, 10,7% nakon prve, druge, odnosno treće infuzije) kad je bila korištena profilaksa protiv nuspojava kako je opisno u daljnjem tekstu.

U ispitivanju HORIZON – (*Pivotal Fracture Trial* [PFT]) (vidjeti dio 5.1), ukupna incidencija atrijske fibrilacije iznosila je 2,5% (96 od 3862) u bolesnika koji su primali zoledronatnu kiselinu i 1,9% (75 od 3852) u onih koji su primali placebo. Stopa ozbiljnih štetnih događaja fibrilacije atriya bila je veća u bolesnika koji su primali zoledronatnu kiselinu (1,3%) (51 od 3862) nego u onih koji su primali placebo (0,6%) (22 od 3852). Nije poznat mehanizam u pozadini povećane incidencije fibrilacije atriya. U ispitivanjima osteoporoze (PFT, HORIZON – *Recurrent Fracture Trial* [RFT]) ukupna incidencija fibrilacije atriya bila je usporediva kod zoledronatne kiseline (2,6%) i placeba (2,1%). Skupna incidencija ozbiljnih štetnih događaja fibrilacije atriya bila je 1,3% za zoledronatnu kiselinu i 0,8% za placebo.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave navedene u Tablici 1 poredane su po klasifikaciji organskih sustava prema MedDRA-i i po kategoriji učestalosti. Kategorije učestalosti određene su na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$) često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) vrlo rijetko

(<1/10 000) nije poznato (ne može se procijeniti na osnovi dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su poredane prema padajućoj ozbiljnosti.

Tablica 1.

Infekcije i infestacije	<i>Manje često</i>	Influenca, nazofaringitis
Poremećaji krvi i limfnog sustava	<i>Manje često</i>	Anemija
Poremećaji imunološkog sustava	<i>Nije poznato**</i>	Reakcije preosjetljivosti uključujući rijetke slučajeve bronhokonstrikcije, urtikarije i angioedema, i vrlo rijetko anafilaktičku reakciju/šok
Poremećaji metabolizma i prehrane	<i>Često</i>	Hipokalcijemija *
	<i>Manje često</i>	Anoreksija, smanjen apetit
Psihijatrijski poremećaji	<i>Manje često</i>	Insomnija
Poremećaji živčanog sustava	<i>Često</i>	Glavobolja, omaglica
	<i>Manje često</i>	Letargija, parestezija, somnolencija, tremor, sinkopa, disgeusija
Poremećaji oka	<i>Često</i>	Hiperemija oka
	<i>Manje često</i>	Konjunktivitis, bol u oku
	<i>Rijetko</i>	Uveitis, episkleritis, iritis
	<i>Nije poznato**</i>	Skleritis i upala orbite
Poremećaji uha i labirinta	<i>Manje često</i>	Vrtoglavica
Srčani poremećaji	<i>Često</i>	Fibrilacija atrija
	<i>Manje često</i>	Palpitacije
Krvožilni poremećaji	<i>Manje često</i>	Hipertenzija, crvenilo uz osjećaj vrućine
	<i>Nije poznato**</i>	Hipotenzija (neki od bolesnika s predležecim rizičnim faktorima)
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	<i>Manje često</i>	Kašalj, dispneja
Poremećaji probavnog sustava	<i>Često</i>	Mučnina, povraćanje, proljev
	<i>Manje često</i>	Dispepsija, bol u gornjem dijelu trbuha, bol u trbuhu, gastroezofagealna refluksna bolest, konstipacija, suhoća usta, ezofagitis, zubobolja, gastritis [#]
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	<i>Manje često</i>	Osip, hiperhidroza, svrbež, eritem
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	<i>Često</i>	Mialgija, artralgiya, bol u kostima, bol u leđima, bol u ekstremitetima
	<i>Manje često</i>	Bol u vratu, mišićno-koštana ukočenost, oticanje zglobova, spazam mišića, bol u ramenima, mišićno-koštana bol u prsištu, mišićno-koštana bol, ukočenost zglobova, artritis, slabost mišića
	<i>Rijetko</i>	Atipični subtrohanterični i dijafizealni prijelomi bedrene kosti † (reakcija na bisfosfonate)
	<i>Nije poznato**</i>	Osteonekroza čeljusti (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8 Učinci klase)
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	<i>Manje često</i>	Povišen kreatinin u krvi, polakizurija, proteinurija
	<i>Nije poznato**</i>	Oštećenje funkcije bubrega. Prijavljeni su rijetki slučajevi zatajenja bubrega koji iziskuju dijalizu i rijetki slučajevi sa

		smrtnim ishodom u bolesnika s postojećim poremećajem funkcije bubrega ili u bolesnika s drugim rizicima uključujući poodmaklu dob, istovremenu primjenu nefrotoksičnih lijekova, istovremenu primjenu diuretskog liječenja ili dehidraciju u razdoblju nakon infuzije (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8 Učinci klase)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	<i>Vrlo često</i> <i>Često</i> <i>Manje često</i> <i>Nije poznato**</i>	Vrućica Simptomi nalik gripi, zimica, umor, astenija, bol, malaksalost, reakcija na mjestu primjene infuzije Periferni edem, žeđ, reakcija akutne faze, bol u prsištu koja nije vezana uz srce Dehidracija dodatno uz simptome nakon primjene kao što su vrućica, povraćanje i proljev
Pretrage	<i>Često</i> <i>Manje često</i>	Povišen C-reaktivni protein Snižen kalcij u krvi

Zapaženo u bolesnika koji istovremeno uzimaju glukokortikoide.

* Često samo pri Pagetovoj bolesti.

** Temeljeno na izvješćima poslije stavljanja u promet. Učestalost se ne može procijeniti na osnovi raspoloživih podataka.

† Identificirano poslije stavljanja lijeka u promet.

Opis odabranih nuspojava

Učinci klase:

Oštećenje funkcije bubrega

Zoledronatna kiselina bila je povezana s oštećenjem funkcije bubrega koje se očitivalo kao slabljenje bubrežne funkcije (npr. povišena razina kreatinina u serumu) i u rijetkim slučajevima kao akutno zatajenje bubrega. Oštećenje funkcije bubrega zapaženo je nakon primjene zoledronatne kiseline, osobito u bolesnika s otprije ugroženom bubrežnom funkcijom ili dodatnim rizičnim faktorima (npr. poodmakla dob, onkološki bolesnici na kemoterapiji, istovremena primjena nefrotoksičnih lijekova, istovremena diuretska terapija, teška dehidracija), od kojih je većina primala dozu od 4 mg svaka 3-4 tjedna, no zapaženo je i u bolesnika nakon jednokratne primjene.

U kliničkim ispitivanjima osteoporoze promjena klirensa kreatinina (mjereno jednom godišnje prije doziranja) i incidencija zatajenja i oštećenja bubrega bile su usporedive u skupini liječenoj zoledronatnom kiselinom i u skupini koja je primala placebo tijekom tri godine. Zapaženo je prolazno povećanje kreatinina u serumu unutar 10 dana u 1,8% bolesnika liječenih zoledronatnom kiselinom te u 0,8% bolesnika koji su primali placebo.

Hipokalcijemija

Otpriblike 0,2% bolesnika u kliničkom ispitivanju osteoporoze imalo je značajan pad razina kalcija u serumu (manje od 1,87 mmol/l) nakon primjene zoledronatne kiseline. Nisu opaženi simptomatski slučajevi hipokalcijemije.

U kliničkim ispitivanjima Pagetove bolesti u otprilike 1% bolesnika opažena je simptomatska hipokalcijemija, koja se kod svih povukla.

Na osnovi laboratorijske procjene prolazne asimptomatske razine kalcija ispod normalnog referentnog raspona (manje od 2,10 mmol/l) zabilježene su u 2,3% bolesnika liječenih zoledronatnom kiselinom u velikom kliničkom ispitivanju u usporedbi sa 21% bolesnika liječenih zoledronatnom kiselinom u kliničkim ispitivanjima Pagetove bolesti. Učestalost hipokalcijemije bila je znatno niža nakon daljnjih infuzija.

Svi su bolesnici primili odgovarajući dodatak vitamina D i kalcija u ispitivanju osteoporoze u postmenopauzi, prevenciji kliničkih prijeloma nakon ispitivanja prijeloma kuka te ispitivanjima Pagetove bolesti (vidjeti također dio 4.2). U ispitivanju prevencije kliničkih prijeloma nakon nedavnog prijeloma kuka, razine vitamina D nisu se rutinski mjerile, ali je većina bolesnika primila dodatnu dozu vitamina D prije primjene zoledronatne kiseline (vidjeti dio 4.2).

Lokalne reakcije

U velikom kliničkom ispitivanju zabilježene su (0,7%) lokalne reakcije na mjestu infuzije, kao što su crvenilo, oticanje i/ili bol nakon primjene zoledronatne kiseline.

Osteonekroza čeljusti

Manje često, zabilježeni su slučajevi osteonekroze (primarno čeljusti), pretežito u bolesnika s rakom liječenih bisfosfonatima, uključujući zoledronatnu kiselinu. Mnogi od tih bolesnika imali su znakove lokalne infekcije uključujući osteomijelitis, a većina izvješća odnosi se na bolesnike s rakom nakon vađenja zubi ili drugih stomatoloških operacija. U bolesnika s osteonekrozom čeljusti dobro su dokumentirani višestruki rizični faktori koji uključuju dijagnozu raka, istovremene terapije (npr. kemoterapija, antiangiogeni lijekovi, radioterapija, kortikosteroidi) te istodobno prisutne druge bolesti (npr. anemija, koagulopatije, infekcija, već postojeća stomatološka bolest). Razborito je izbjegavati stomatološke operacije jer bi oporavak mogao biti produljen (vidjeti dio 4.4). U velikom kliničkom ispitivanju sa 7736 bolesnika, osteonekroza čeljusti zabilježena je u jednog bolesnika liječenog zoledronatnom kiselinom i u jednog bolesnika koji je primao placebo. Oba su slučaja bila uspješno riješena.

Atipični prijelomi bedrene kosti

Nakon stavljanja lijeka na tržište zabilježene su sljedeće nuspojave (učestalost: rijetko): atipični subtrohanterični i dijafizealni prijelomi bedrene kosti (nuspojava kod bisfosfonata).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Klinička iskustva s akutnim predoziranjem su ograničena. Bolesnike koji su primali doze više od preporučenih potrebno je pažljivo pratiti. U slučaju predoziranja koje dovodi do klinički značajne hipokalcijemije, obrat se može postići oralnom primjenom kalcija u obliku dodatka prehrani i/ili intravenskom infuzijom kalcijevog glukonata.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: lijekovi za liječenje bolesti kostiju, bisfosfonati, ATK oznaka: M05BA08

Mehanizam djelovanja

Zoledronatna kiselina pripada skupini bisfosfonata koji sadržavaju dušik i djeluju prvenstveno na kosti. Ona je inhibitor osteoklastične resorpcije kosti.

Farmakodinamički učinci

Selektivno djelovanje bisfosfonata na kost zasniva se na njihovom visokom afinitetu prema mineraliziranoj kosti.

Glavna molekularna meta zoledronatne kiseline u osteoklastu je enzim farnezil pirofosfat sintaza. Dugo trajanje učinka zoledronatne kiseline pripisuje se njenom visokom afinitetu vezanja na aktivno mjesto farnezil pirofosfat (FPP) sintaze i njenom afinitetu snažnog vezanja na mineral kosti.

Liječenje zoledronatnom kiselinom dovelo je do brzog smanjenja stope pregradnje kosti s povišenih razina u postmenopauzi, pri čemu je najniža vrijednost markera resorpcije opažena 7. dana, a markera izgradnje kosti u 12. tjednu. Nakon toga su se koštani markeri stabilizirali unutar premenopauzalnog raspona. Nije opaženo progresivno smanjenje markera koštane pregradnje nakon ponovljene godišnje primjene.

Klinička djelotvornost u liječenju postmenopauzalne osteoporoze (PFT)

Djelotvornost i sigurnost primjene zoledronatne kiseline u dozi od 5 mg jednom na godinu tijekom tri uzastopne godine dokazane su kod žena u postmenopauzi (7736 žena u dobi od 65 do 89 godina) s jednim od dva uvjeta: BMD T-vrijednost vrata bedrene kosti $\leq -1,5$ te najmanje dva blaga ili jedan umjereno teški postojeći vertebralni prijelom; ili BMD T-vrijednost vrata bedrene kosti $\leq -2,5$ sa znakovima postojećeg(ih) vertebralnog(ih) prijeloma ili bez njih. 85% bolesnica do tada nije primalo bisfosfonate. Žene koje su analizirane s obzirom na incidenciju vertebralnih prijeloma nisu primale istodobnu terapiju za osteoporozu, koja je bila dopuštena kod žena koje su sudjelovale u ispitivanju prijeloma kuka i svih kliničkih prijeloma. Istodobna terapija osteoporoze uključivala je: kalcitonin, raloksifen, tamoksifen, hormonsko nadomjesno liječenje i tibolon međutim, isključeni su ostali bisfosfonati. Sve su žene primale 1000 do 1500 mg elementarnog kalcija uz dodatke prehrani s 400 do 1200 IU vitamina D na dan.

Učinak na morfometrijske vertebralne prijelome

Zoledronatna kiselina značajno je smanjila incidenciju jednog ili više novih vertebralnih prijeloma tijekom tri godine i najranije već tijekom prve godine (vidjeti Tablicu 2).

Tablica 2 Sažetak djelotvornosti s obzirom na vertebralne prijelome u 12., 24. i 36. mjesecu

Ishod	Zoledronatna kiselina (%)	Placebo (%)	Apsolutno smanjenje incidencije prijeloma% (CI)	Relativno smanjenje incidencije prijeloma % (CI)
Najmanje jedan novi vertebralni prijelom (0–1 godina)	1,5	3,7	2,2 (1,4; 3,1)	60 (43, 72)**
Najmanje jedan novi vertebralni prijelom (0–2 godine)	2,2	7,7	5,5 (4,4; 6,6)	71 (62, 78)**
Najmanje jedan novi vertebralni prijelom (0–3 godine)	3,3	10,9	7,6 (6,3; 9,0)	70 (62, 76)**
** p <0,0001				

U bolesnica u dobi od 75 godina i više koje su primale zoledronatnu kiselinu zabilježen je smanjen rizik od prijeloma za 60% u usporedbi s bolesnicama koje su primale placebo (p<0,0001).

Učinak na prijelom kuka

Zoledronatna kiselina pokazala je konzistentne učinke tijekom 3 godine, što je dovelo do smanjenja rizika od prijeloma kuka za 41% (95% CI, 17% do 58%). Stopa prijeloma kuka iznosila je 1,44% u bolesnika koji su liječeni zoledronatnom kiselinom u usporedbi s 2,49% u onih koji su primali placebo. Snižanje rizika iznosilo je 51% u bolesnika koji ranije nisu dobivali bisfosfonate i 42% u bolesnika kojima je bilo dopušteno istovremeno uzimati lijekove za liječenje osteoporoze.

Učinak na sve kliničke prijelome

Svi klinički prijelom bili su potvrđeni na osnovi radiološkog i/ili kliničkog dokaza. Sažetak rezultata prikazan je u Tablici 3.

Tablica 3 Usporedbe ispitivanih skupina s obzirom na incidenciju ključnih varijabli kliničkih prijeloma tijekom 3 godine

Ishod	Zoledronatna kiselina (N=3875) stopa događaja (%)	Placebo (N=3861) stopa događaja (%)	Apsolutno smanjenje stope događaja za prijelome % (CI)	Relativno smanjenje rizika od incidencije prijeloma % (CI)
Bilo koji klinički prijelom (1)	8,4	12,8	4,4 (3,0; 5,8)	33 (23, 42)**
Klinički vertebralni prijelom (2)	0,5	2,6	2,1 (1,5; 2,7)	77 (63, 86)**
Nevertebralni prijelom (1)	8,0	10,7	2,7 (1,4; 4,0)	25 (13, 36)*
*p-vrijednost <0,001, **p-vrijednost <0,0001 (1) isključujući prijelom prsta ruke, prsta noge i lica (2) uključujući kliničke torakalne i kliničke lumbalne vertebralne prijelome				

Učinak na mineralnu gustoću kostiju (BMD)

Zoledronatna kiselina je značajno povećala BMD lumbalne kralježnice, kuka i distalnog dijela palčane kosti u usporedbi s liječenjem placebom i to u svim vremenskim točkama (6, 12, 24 i 36 mjeseci). Liječenje zoledronatnom kiselinom dovelo je do porasta BMD-a lumbalne kralježnice od 6,7%, ukupnog BMD-a kuka od 6,0%, BMD-a vrata bedrene kosti od 5,1% i distalnog dijela palčane kosti od 3,2% tijekom 3 godine u usporedbi s placebom.

Histologija kosti

Godinu dana nakon treće godišnje doze biopsijom su uzeti uzorci iz grebena ilijačne kosti od 152 bolesnice u postmenopauzi s osteoporozom liječene zoledronatnom kiselinom (N=82) ili placebom (N=70). Histomorfometrijska analiza pokazala je smanjenje koštane pregradnje od 63%. U bolesnica liječenih zoledronatnom kiselinom nisu otkriveni osteomalacija, fibroza srži niti stvaranje ne-lamelarne kosti. Tetraciklinsko obilježavanje otkriveno je kod svih osim jednog od 82 uzorka uzetih biopsijom od bolesnica na zoledronatnoj kiselini. Analiza mikrokompjuteriziranom tomografijom (μ CT) pokazala je povećani volumen trabekularne kosti i očuvanje arhitekture trabekularne kosti u bolesnica liječenih zoledronatnom kiselinom u usporedbi s onima koje su primale placebo.

Markeri koštane pregradnje

Tijekom ispitivanja u periodičnim su razmacima analizirani koštano specifična alkalna fosfataza (BSAP), serumski N-terminalni propeptid kolagena tipa I (P1NP) i serumski beta-C-telopeptidi (b-CTx) u podskupinama u rasponu od 517 do 1246 bolesnica. Liječenje godišnjom dozom od 5 mg zoledronatne kiseline značajno je smanjilo BSAP za 30% nakon 12 mjeseci u odnosu na početnu vrijednost, a to je smanjenje održano na 28% ispod početnih razina nakon 36 mjeseci. P1NP je bio značajno smanjen za 61% ispod početnih razina nakon 12 mjeseci, a to je smanjenje održano na 52% ispod početnih razina nakon 36 mjeseci. B-CTx je bio značajno smanjen za 61% ispod početnih razina nakon 12 mjeseci, a to je smanjenje održano na 55% ispod početnih razina nakon 36 mjeseci. Tijekom čitavog razdoblja markeri koštane pregradnje bili su unutar premenopauzalnog raspona na kraju svake godine. Ponovljeno doziranje nije dovelo do dodatnog smanjenja markera koštane pregradnje.

Učinak na visinu

U trogodišnjem ispitivanju osteoporoze, jednom na godinu mjerena je visina u stojećem položaju uz pomoć stadiometra. Skupina na zoledronatnoj kiselini pokazala je otprilike 2,5 mm manji gubitak tjelesne visine u usporedbi s placebom (95% CI: 1,6 mm, 3,5 mm) [$p<0,0001$].

Broj dana fizičke onesposobljenosti

Zoledronatna kiselina značajno je smanjila srednju vrijednost broja dana s ograničenom aktivnošću za 17,9 dana u usporedbi s placebom, odnosno srednju vrijednost broja dana s ograničenom aktivnošću zbog prijeloma za 2,9 i broja dana provedenih u krevetu zbog prijeloma za 0,5 dana u odnosu na placebo (za sve $p<0,01$).

Klinička djelotvornost u liječenju osteoporoze u bolesnika s povećanim rizikom za prijelom nakon nedavnog prijeloma kuka

Incidencija kliničkih prijeloma, uključujući vertebralne prijelome, nevertebralne prijelome i prijelome kuka, bila je procijenjena u 2127 muškaraca i žena u dobi od 50 do 95 godina (srednja dob 74,5 godina) s nedavnim (unutar 90 dana) prijelomom kuka nakon slabe traume koji su praćeni u prosjeku 2 godine tijekom liječenja ispitivanim lijekom. Približno 42% bolesnika je imalo BMD T-zbroj vrata bedrene kosti ispod -2,5 a 45% bolesnika je imalo BMD T-zbroj vrata bedrene kosti iznad -2,5. Zoledronatna kiselina je primijenjena jedanput godišnje dok u barem 211 bolesnika u ispitivanoj populaciji nisu potvrđeni klinički prijelomi. Razine vitamina D nisu se rutinski mjerile, ali većina bolesnika je primila dodatnu dozu vitamina D (50 000 do 125 000 IU peroralno ili intramuskularno) 2 tjedna prije infuzije. Svi su bolesnici dobili 1000 do 1500 mg elementarnog kalcija plus 800 do 1200 IU nadomjestka vitamina D na dan. Devedesetpet posto bolesnika je primilo svoju infuziju dva ili više tjedana nakon oporavka prijeloma kuka, a medijan vremena infuzije bio je približno šest tjedana nakon oporavka prijeloma kuka. Primarna varijabla djelotvornosti bila je incidencija kliničkih prijeloma tijekom trajanja ispitivanja.

Učinak na sve kliničke prijelome

Stope incidencije ključnih varijabli kliničkih prijeloma prikazane su u Tablici 4.

Tablica 4 Usporedbe incidencije ključnih varijabli kliničkog prijeloma između liječenja

Ishod	Zoledronatna kiselina (N=1065) stopa događaja (%)	Placebo (N=1062) stopa događaja (%)	Apsolutno smanjenje stopa događaja kod prijeloma % (CI)	Smanjene relativnog rizika u incidenciji prijeloma % (CI)
Bilo koji klinički prijelom (1)	8,6	13,9	5,3 (2,3; 8,3)	35 (16; 50)**
Vertebralni prijelom (2)	1,7	3,8	2,1 (0,5; 3,7)	46 (8; 68)*
Nevertebralni prijelom (1)	7,6	10,7	3,1 (0,3; 5,9)	27 (2; 45)*
*p-vrijednost <0,05, **p- vrijednost <0,01 (1) Isključujući prst, nožni palac i prijelome lica (2) Uključujući kliničke prijelome torakalne i lumbalne kralježnice				

Ispitivanje nije bilo osmišljeno tako da mjeri značajne razlike prijeloma kuka, ali je zapažen trend smanjenja novih prijeloma kuka.

Smrtnost zbog svih uzroka bila je 10% (101 bolesnik) u skupini liječenih zoledronatnom kiselinom u usporedbi s 13% (141 bolesnik) u placebo skupini. To se podudara s 28% smanjenjem rizika za sve uzroke smrtnosti (p=0,01).

Incidencija odgođenog zarastanja prijeloma kuka bila je usporediva za zoledronatnu kiselinu (34 [3,2%]) i placebo (29 [2,7%]).

Učinci na mineralnu gustoću kosti (BMD)

U ispitivanju HORIZON-RFT liječenje zoledronatnom kiselinom je značajno povećalo BMD cijelog kuka i vrata bedrene kosti obzirom na placebo u svim vremenskim točkama. Liječenje zoledronatnom kiselinom rezultiralo je povećanjem BMD-a od 5,4% cijelog kuka i 4,3% vrata bedrene kosti više od 24 mjeseca u usporedbi s placebom.

Klinička djelotvornost u muškaraca

U ispitivanju HORIZON-RFT randomizirano je 508 muškaraca i u 185 bolesnika BMD je bio procijenjen nakon 24 mjeseca. Nakon 24 mjeseca zapaženo je slično značajno povećanje od 3,6% BMD-a cijelog kuka u bolesnika liječenih zoledronatnom kiselinom u usporedbi s učincima zapaženima u žena u postmenopauzi u ispitivanju HORIZON-PFT. Ispitivanje nije bilo pokrenuto da

pokaže smanjenje kliničkih prijeloma u muškaraca. Incidencija kliničkih prijeloma bila je 7,5% u muškaraca liječenih zoledronatnom kiselinom naspram 8,7% u onih koji su primali placebo.

U drugom ispitivanju u muškaraca (ispitivanje CZOL446M2308) godišnja infuzija zoledronatne kiseline nije bila lošija od tjedne primjene alendronata s obzirom na postotak promjene BMD-a lumbalne kralježnice nakon 24 mjeseca u odnosu na početne vrijednosti.

Klinička djelotvornost u osteoporozi povezanoj s dugotrajnim sistemskim liječenjem glukokortikoidima

Djelotvornost i sigurnost primjene zoledronatne kiseline u liječenju i prevenciji osteoporoze povezane s dugotrajnim sistemskim liječenjem glukokortikoidima bila je procijenjena u randomiziranom, multicentričnom, dvostruko slijepom, stratificiranom ispitivanju s djelatnom kontrolom u 833 muškaraca i žena u dobi od 18 do 85 godina (srednja dob za muškarce 56,4 godine za žene 53,5 godina) liječenih sa >7,5mg/dan oralno primijenjenog prednizona (ili ekvivalenta). Bolesnici su stratificirani s obzirom na duljinu primjene glukokortikoida prije randomizacije (≤ 3 mjeseca u odnosu na > 3 mjeseca). Ispitivanje je trajalo godinu dana. Bolesnici su randomizirani ili u skupinu koja je primila jednokratnu infuziju zoledronatne kiseline u dozi od 5 mg ili u skupinu koja je oralno dobivala risedronat u dozi od 5 mg na dan tijekom godine dana. Svi su sudionici primali 1000 mg elementarnog kalcija te 400 do 1000 IU nadomjeska vitamina D na dan. Djelotvornost je bila postignuta ako sekvencijski nije ustanovljena inferiornost u odnosu na risedronat s obzirom na postotak promjene BMD-a lumbalne kralježnice nakon 12 mjeseci u odnosu na početne vrijednosti u liječenju i u odnosu na prevenciju u subpopulacijama. Većina bolesnika nastavila je primati glukokortikoide tijekom godine dana trajanja ispitivanja.

Učinak na mineralnu gustoću kostiju (BMD)

Porast BMD-a lumbalne kralježnice i vrata bedrene kosti bio je nakon 12 mjeseci značajno veći u skupini liječenoj zoledronatnom kiselinom u usporedbi s onom liječenom risedronatom (za sve $p<0,03$). U subpopulaciji bolesnika koji su primali glukokortikoide dulje od 3 mjeseca prije randomizacije zoledronatna kiselina povisila je BMD lumbalne kralježnice za 4,06% u usporedbi sa 2,71% pri primjeni risedronata (srednja vrijednost razlike: 1,36%; $p<0,001$). U subpopulaciji bolesnika koji su primali glukokortikoide 3 mjeseca ili kraće prije randomizacije zoledronatna kiselina povećala je BMD lumbalne kralježnice za 2,60% u odnosu na 0,64% pri primjeni risedronata (srednja razlika: 1,96%; $p<0,001$). Ispitivanje nije bilo pokrenuto da pokaže smanjenje kliničkih prijeloma u usporedbi s risedronatom. Incidencija prijeloma bila je 8 bolesnika liječenih zoledronatnom kiselinom naspram 7 bolesnika liječenih risedronatom ($p=0,8055$).

Klinička djelotvornost u liječenju Pagetove bolesti kosti

Zoledronatna kiselina ispitivana je u bolesnika oba spola koji su bili stariji od 30 godina i u kojih je radiološki potvrđena primarno blaga do umjerena Pagetova bolest kosti (u vrijeme ulaska u kliničko ispitivanje medijan razine alkalne fosfataze u serumu (SAP) bio je 2,6-3,0 puta veći od gornje granice normalnog referentnog raspona specifičnog za tu dob).

Djelotvornost jedne infuzije od 5 mg zoledronatne kiseline u odnosu na dnevne doze od 30 mg risedronata za 2 mjeseca bila je pokazana u dva šestomjesečna usporedna ispitivanja. Nakon 6 mjeseci pri primjeni zoledronatne kiseline zabilježen je odgovor od 96% (169/176) te normalizacija razine alkalne fosfataze u serumu od 89% (156/176) u usporedbi sa 74% (127/171), odnosno 58% (99/171) pri primjeni risedronata (sve $p<0,001$).

Kada su rezultati bili objedinjeni, nakon 6 mjeseci zapaženo je slično sniženje u težini boli i zbrojeva interferencije boli u odnosu na početne vrijednosti za zoledronatnu kiselinu i risedronat.

Bolesnici koji su na kraju šestomjesečnog osnovnog kliničkog ispitivanja bili klasificirani kao osobe u kojih je zabilježen terapijski odgovor zadovoljili su kriterije za uključivanje u produljeno razdoblje praćenja. Od 153 bolesnika liječenih zoledronatnom kiselinom i 115 bolesnika liječenih risedronatom, koji su ušli u produljenu studiju praćenja, nakon srednjeg trajanja praćenja od 3,8 godina, računato od vremena doziranja, udio bolesnika koji su završili produljeno razdoblje praćenja zbog potrebe za

ponovnim liječenjem (klinička procjena) bio je viši u skupini koja je primala risedronat (48 bolesnika, odnosno 41,7%) nego u onoj koja je primala zoledronatnu kiselinu (11 bolesnika, odnosno 7,2%). Srednje vrijeme završetka produljenog razdoblja praćenja zbog potrebe za ponovnim liječenjem Pagetove bolesti nakon početne doze bilo je duže u slučaju zoledronatne kiseline (7,7 godina) nego risedronata (5,1 godina).

Šest bolesnika u kojih je postignut terapijski odgovor nakon 6 mjeseci liječenja zoledronatnom kiselinom i u kojih je kasnije tijekom razdoblja praćenja zabilježen relaps, ponovo su liječeni zoledronatnom kiselinom nakon srednjeg vremena od 6,5 godina nakon početnog do ponovnog liječenja. Pet od 6 bolesnika imalo je SAP s normalnim rasponom nakon 6 mjeseci (uz posljednje zapažanje prenijeto dalje, engl. *Last Observation Carried Forward*, LOCF).

Histologija kostiju procijenjena je u 7 bolesnika s Pagetovom bolešću 6 mjeseci nakon liječenja sa 5 mg zoledronatne kiseline. Rezultati biopsije kosti pokazali su kost normalne kvalitete, bez znakova oštećenog remodeliranja kosti kao i bez dokaza o mineralizacijskim defektima. Ti su rezultati bili u skladu s biokemijskim markerima koji su pokazali normalizaciju koštane pregradnje.

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja referentnog lijeka koji sadrži zoledronatnu kiselinu u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju Pagetove bolesti kosti, liječenju osteoporoze u žena u postmenopauzi s povećanim rizikom od prijeloma, liječenju osteoporoze u muškaraca s povećanim rizikom od prijeloma i prevenciji kliničkih prijeloma nakon prijeloma kuka u muškaraca i žena (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Jednostruke i višestruke infuzije od 2, 4, 8 i 16 mg zoledronatne kiseline u trajanju od 5 i 15 minuta primijenjene u 64 bolesnika s koštanim metastazama dale su sljedeće farmakokinetičke podatke za koje je ustanovljeno da nisu ovisni o dozi.

Distribucija

Nakon početka primjene infuzije zoledronatne kiseline, koncentracija zoledronatne kiseline u plazmi naglo se povećala, dosegnuvši vršnu koncentraciju na kraju infuzije, nakon čega je uslijedio brzi pad do <10% od vršne koncentracije nakon 4 sata te <1% od vršne koncentracije nakon 24 sata, s posljedičnim produženim razdobljem vrlo niskih koncentracija koje nisu prelazile 0,1% vršne koncentracije.

Eliminacija

Intravenski primijenjena zoledronatna kiselina eliminirana je procesom u 3 faze: brzo dvofazno nestajanje iz sustavne cirkulacije, s poluvijekom od $t_{1/2\alpha}$ 0,24 i $t_{1/2\beta}$ 1,87 sati, nakon čega slijedi faza duge eliminacije sa završnim poluvijekom eliminacije od $t_{1/2\gamma}$ 146 sati. Nije bilo nakupljanja zoledronatne kiseline u plazmi nakon višestrukih doza lijeka davanih svakih 28 dana. Rane faze dispozicije (α i β , s prije navedenim $t_{1/2}$ vrijednostima) vjerojatno predstavljaju brz koštani unos i izlučivanje putem bubrega.

Zoledronatna kiselina se ne metabolizira te se izlučuje nepromijenjena putem bubrega. Tijekom prvih 24 sata, $39 \pm 16\%$ od primijenjene doze nađeno je u mokraći, dok je ostatak uglavnom ostao vezan na koštano tkivo. Taj je unos u koštano tkivo zajednički za sve bisfosfonate i vjerojatno je posljedica strukturalne analogije s pirofosfatima. Kao i u slučaju ostalih bisfosfonata, vrijeme zadržavanja zoledronatne kiseline u kostima je vrlo dugo. Iz koštanog tkiva otpušta se vrlo polako natrag u sustavnu cirkulaciju i izlučuje putem bubrega. Ukupni klirens iz organizma je $5,04 \pm 2,5$ l/sat, neovisno o dozi i bez obzira na spol, dob, rasu i tjelesnu težinu. Razlika u plazmatskom klirensu zoledronatne kiseline između ispitanika iznosila je 36%, a u pojedinačnog ispitanika 34%. Povećanje vremena infuzije sa 5 na 15 minuta uzrokovalo je 30% smanjenje koncentracije zoledronatne kiseline na kraju infuzije, ali nije imalo učinka na površinu ispod krivulje plazmatske koncentracije u odnosu na vrijeme.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnosi

Specifična ispitivanja interakcija između lijekova nisu provedena sa zoledronatnom kiselinom. Budući da se zoledronatna kiselina ne metabolizira u ljudi, a da je utvrđeno da ima malu ili nikakvu sposobnost da, djelujući direktno i/ili kao ireverzibilni inhibitor ovisan o metabolizmu, inhibira P450 enzime, nije vjerojatno da će zoledronatna kiselina smanjiti metabolički klirens tvari koje se metaboliziraju preko enzimskog sustava citokroma P450. Zoledronatna kiselina se ne veže u velikoj mjeri na proteine plazme (veže se oko 43-55%), a vezanje ne ovisi o koncentraciji. Zbog toga, interakcije nastale istiskivanjem lijekova koji su u velikoj mjeri vezani na proteine nisu vjerojatne.

Posebne populacije (vidjeti dio 4.2)

Oštećenje funkcije bubrega

Bubrežni klirens zoledronatne kiseline uspoređen je s klirensom kreatinina, pri čemu je bubrežni klirens predstavljao $75 \pm 33\%$ klirensa kreatinina, što je pokazalo srednju vrijednost od 84 ± 29 ml/min (raspon od 22 do 143 ml/min) u 64 ispitivana bolesnika. Mala zapažena povećanja $AUC_{(0-24hr)}$ vrijednosti za oko 30% do 40% u slučaju blagog do umjerenog oštećenja bubrega u usporedbi s bolesnikom s normalnom funkcijom bubrega te pomanjkanje nakupljanja lijeka pri višestrukim dozama, bez obzira na bubrežnu funkciju, navode na zaključak da nije potrebno prilagođavati dozu zoledronatne kiseline u slučaju blagog ($Cl_{cr} = 50-80$ ml/min) i umjerenog oštećenja bubrega s klirensom kreatinina većim od 35 ml/min. Primjena Zoledronatne kiseline Teva Generics u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 35 ml/min) kontraindicirana je zbog povećanog rizika od zatajenja bubrega u toj populaciji.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Akutna toksičnost

U miševa je najviša neletalna pojedinačna intravenska doza bila 10 mg/kg tjelesne težine, a u štakora 0,6 mg/kg. U ispitivanjima pojedinačne doze infuzijom u pasa, doza od 1,0 mg/kg (šesterostruko viša od preporučene terapijske izloženosti u ljudi bazirano na AUC-u) primijenjena u trajanju od 15 minuta bila je dobro podnesena, bez učinaka na bubrege.

Subkronična i kronična toksičnost

U ispitivanjima s intravenskom infuzijom bubrežna podnošljivost zoledronatne kiseline utvrđena je u štakora koji su dobivali 0,6 mg/kg u obliku 15-minutne infuzije u intervalima od tri dana, ukupno šest puta (čime se dobila kumulativna doza koja je odgovarala AUC razinama koje su bile otprilike šesterostruko veće od terapijske izloženosti u ljudi), dok su psi dobro podnosili pet 15-minutnih infuzija u dozi od 0,25 mg/kg koje su primjenjivane u intervalima od 2-3 tjedna (kumulativna doza je odgovarala sedmerostrukoj terapijskoj izloženosti u ljudi). U ispitivanjima s intravenskom bolus injekcijom doze koje su se dobro podnosile smanjivale su se s povećanjem trajanja ispitivanja: dozu od 0,2 i 0,02 mg/kg na dan dobro su podnosili štakori, odnosno psi tijekom 4 tjedna, no nakon 52 tjedna primjene štakori su podnosili dozu od samo 0,01 mg/kg, a psi samo od 0,005 mg/kg.

Dugotrajna ponovljena primjena pri kumulativnim izloženostima koje su dovoljno prekoračivale najveću planiranu izloženost u ljudi izazvala je toksične učinke na drugim organima, uključujući probavni sustav i jetru, kao i na mjestu primjene. Kliničko značenje tih nalaza nije poznato. Najčešći nalaz u ispitivanjima s ponovljenim dozama bio je povećano primarno spongiozno tkivo u metafizama dugih kostiju kod životinja u razvoju i to pri gotovo svim dozama, odnosno nalaz koji je odražavao farmakološko antiresorpcijsko djelovanje kemijskog spoja.

Reproduktivna toksičnost

Teratološka ispitivanja provedena su na dvije vrste, i to u obje supkutanom primjenom. Teratogenost je zapažena u štakora pri dozama od $\geq 0,2$ mg/kg, a izražavala se vanjskim i visceralnim malformacijama te malformacijama skeleta. Uz najnižu dozu (0,01 mg/kg tjelesne težine) koja je ispitivana u štakora zapažena je distocija. U kunića nisu zapaženi teratološki ili embrio/fetalni učinci, iako je toksičnost za majku bila izrazita pri dozi od 0,1 mg/kg zbog smanjenih razina kalcija u serumu.

Mutagenost i karcinogeni potencijal

Zoledronatna kiselina se u provedenim ispitivanjima mutagenosti nije pokazala mutagenom, dok ispitivanje karcinogenosti nije dalo nikakve dokaze o karcinogenom potencijalu.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

manitol
natrijev citrat
voda za injekcije

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici od 100 ml, tj. zanemarive količine natrija.

6.2 Inkompatibilnosti

Ovaj lijek ne smije doći u dodir s otopinama koje sadrže kalcij. Ovaj lijek ne smije se miješati ili primjenjivati intravenski s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

18 mjeseci

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni tijekom 24 sata na temperaturi od 2 do 8°C te na 25°C.

S mikrobiološkog stajališta, lijek je potrebno odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka prije uporabe odgovornost su korisnika i normalno ne smiju biti duži od 24 sata na 2 do 8°C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30°C. Uvjeti čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

Ako je otopina bila u hladnjaku, pustite da se prije primjene zagrije na sobnu temperaturu.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Višeslojna poliolefin/stiren-etilen-butilen (SEB) vrećica sa SFC polipropilenskim infuzijskim otvorom zatvorenim gumenim čepom i kapicom.

Svaka vrećica sadrži 100 ml otopine.

Zoledronatna kiselina Teva Generics dostupna je u višestrukim pakiranjima sa 5 ili 10 vrećica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Samo za jednokratnu uporabu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima. Upotrebljavati se smije samo bistra otopina u kojoj nema vidljivih čestica i koja nije promijenila boju.

Ako je otopina bila u hladnjaku, prije primjene mora doseći sobnu temperaturu. Tijekom pripreme infuzije moraju se primjenjivati aseptičke tehnike.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/14/912/004

EU/1/14/912/005

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/ DATUM OBNOVE ODOBRENJA

01.04.2014.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

Lijek koji više nije odobren

DODATAK II

- A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Dodatak I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti

U trenutku izdavanja odobrenja za ovaj lijek podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti nije potrebno. Nositelj odobrenja će periodička izvješća o neškodljivosti podnositi ako je lijek uvršten u referentni popis datuma EU (EURD popis) predviđen člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će dodatne farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom, a koji je opisan u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim nadopunama Plana.

Nadopunjeni RMP treba dostaviti:

- Na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- Uoči svake izmjene sustava za upravljanje rizicima, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je omjer korist/rizik rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili smanjenja rizika).

Ako se podnošenje periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudara s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

• Dodatne mjere minimizacije rizika

Nositelj odobrenja mora osigurati ažuriranje programa izobrazbe koji se provodi za odobrene indikacije liječenja osteoporoze u postmenopauzalnih žena te u muškaraca s povećanim rizikom od

prijeloma, uključujući one s nedavnim prijelomom kuka nakon slabe traume, te liječenja osteoporoze povezane s dugotrajnom sistemskom terapijom glukokortikoidima u postmenopauzalnih žena i u muškaraca s povećanim rizikom od prijeloma. Program izobrazbe sadrži sljedeće:

- Edukativne materijale za liječnika
- Informativni paket za bolesnika

Edukativni materijali za liječnika trebaju sadržavati sljedeće ključne elemente:

- Sažetak opisa svojstava lijeka
- Podsjetnik na kojem su navedene sljedeće ključne poruke:
 - Potreba izračunavanja klirensa kreatinina na temelju stvarne tjelesne težine korištenjem Cockcroft-Gaultove formule prije svakog liječenja Zoledronatnom kiselinom Teva Generics
 - Kontraindikacija u bolesnika s klirensom kreatinina <35 ml/min
 - Kontraindikacija u trudnica i u dojilja zbog potencijalne teratogenosti
 - Potreba da se osigura odgovarajuća hidracija bolesnika, osobito onih starije dobi i onih koji primaju terapiju diureticima
 - Potreba za primjenom infuzije Zoledronatne kiseline Teva generics polako tijekom razdoblja koje ne traje manje od 15 minuta
 - Režim doziranja jednom godišnje
 - Preporučuje se odgovarajući unos kalcija i vitamina D uz primjenu zoledronatne kiseline
 - Potreba za primjerenom fizičkom aktivnošću, nepušenjem i zdravom prehranom
- Informativni paket za bolesnika

Potrebno je napraviti informativni paket za bolesnika u kojem će biti navedene sljedeće ključne poruke:

- Uputa o lijeku
- Kontraindikacija u bolesnika s teškim bubrežnim tegobama
- Kontraindikacija u trudnica i u dojilja
- Potreba za primjerenim nadomještanjem kalcija i vitamina D, primjerenom fizičkom aktivnošću, nepušenjem i zdravom prehranom
- Ključni znakovi i simptomi ozbiljnih štetnih događaja
- Kada zatražiti pomoć zdravstvenog djelatnika

DODATAK III
OZNAČAVANJE I UPUTA O LIJEKU

Lijek koji više nije odobren

A. OZNAČAVANJE

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA (bez plavog okvira)****1. NAZIV LIJEKA**

Zoledronatna kiselina Teva Generics 5 mg otopina za infuziju u bočicama
zoledronatna kiselina

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Svaka bočica sadrži 5 mg zoledronatne kiseline (u obliku hidrata).
Svaki ml otopine sadrži 0,05 mg zoledronatne kiseline (u obliku hidrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: manitol, natrijev citrat i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za infuziju

1 bočica od 100 ml

Dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati odvojeno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena u venu.

Samo za jednokratnu uporabu.

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

Nakon otvaranja: 24 sata na 2°C - 8°C

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Sav neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (s plavim okvirom)****1. NAZIV LIJEKA**

Zoledronatna kiselina Teva Generics 5 mg otopina za infuziju u bočicama
zoledronatna kiselina

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna bočica sadrži 5 mg zoledronatne kiseline (u obliku hidrata).
Svaki ml otopine sadrži 0,05 mg zoledronatne kiseline (u obliku hidrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: manitol, natrijev citrat i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za infuziju

Višestruko pakovanje: 5 bočica x 100 ml

Višestruko pakovanje: 10 bočica x 100 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena u venu.
Samo za jednokratnu uporabu.
Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti
Nakon otvaranja: 24 sata na 2°C - 8°C

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Sav neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA (s plavim okvirom)****1. NAZIV LIJEKA**

Zoledronatna kiselina Teva Generics 5 mg otopina za infuziju u bočicama
zoledronatna kiselina

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna bočica sadrži 5 mg zoledronatne kiseline (u obliku hidrata).
Svaki ml otopine sadrži 0,05 zoledronatne kiseline (u obliku hidrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: manitol, natrijev citrat i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za infuziju
1 bočica od 100 ml.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena u venu.
Samo za jednokratnu uporabu.
Prije uporabe pročitati Uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti
Nakon otvaranja: 24 sata na 2°C - 8°C

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Sav neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**NALJEPNICA NA BOČICI****1. NAZIV LIJEKA**

Zoledronatna kiselina Teva Generics 5 mg otopina za infuziju
zoledronatna kiselina

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna bočica sadrži 5 mg zoledronatne kiseline (u obliku hidrata).
Svaki ml otopine sadrži 0,05 mg zoledronatne kiseline (u obliku hidrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: manitol, natrijev citrat i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za infuziju
100 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena u venu.
Samo za jednokratnu uporabu.
Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN DOHVATA I POGLEDA DJECE**7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA (AKO JE POTREBNO)****8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti
Nakon otvaranja: 24 sata na 2°C - 8°C

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA UKLANJANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, KADA JE POTREBNO

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**VREĆICA****1. NAZIV LIJEKA**

Zoledronatna kiselina Teva Generics 5 mg otopina za infuziju
zoledronatna kiselina

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna vrećica sadrži 5 mg zoledronatne kiseline (u obliku hidrata).
Svaki ml otopine sadrži 0,05 mg zoledronatne kiseline (u obliku hidrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: manitol, natrijev citrat i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za infuziju
100 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena u venu.
Samo za jednokratnu uporabu.
Prije uporabe pročitati Uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti
Nakon otvaranja: 24 sata na 2°C - 8°C

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**VANJSKA VREĆICA (bez plavog okvira)****1. NAZIV LIJEKA**

Zoledronatna kiselina Teva Generics 5 mg otopina za infuziju
zoledronatna kiselina

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna vrećica sadrži 5 mg zoledronatne kiseline (u obliku hidrata).
Svaki ml otopine sadrži 0,05 mg zoledronatne kiseline (u obliku hidrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: manitol, natrijev citrat i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za infuziju

1 vrećica od 100 ml

Dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati odvojeno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena u venu.

Samo za jednokratnu uporabu.

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

Nakon otvaranja: 24 sata na 2°C - 8°C

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA (s plavim okvirom)****1. NAZIV LIJEKA**

Zoledronatna kiselina Teva Generics 5 mg otopina za infuziju
zoledronatna kiselina

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna vrećica sadrži 5 mg zoledronatne kiseline (u obliku hidrata).
Svaki ml otopine sadrži 0,05 mg zoledronatne kiseline (u obliku hidrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: manitol, natrijev citrat i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za infuziju

višestruko pakiranje: 5 vrećicax 100 ml
višestruko pakiranje: 10 vrećicax 100 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena u venu.
Samo za jednokratnu uporabu.
Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti
Nakon otvaranja: 24 sata na 2°C - 8°C

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Sav neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

B. UPUTA O LIJEKU

Lijek koji više nije odobren

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

Zoledronatna kiselina Teva Generics 5 mg otopina za infuziju u bočicama zoledronatna kiselina

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego što počnete primati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Zoledronatna kiselina Teva Generics i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primite Zoledronatnu kiselinu Teva Generics
3. Kako se primjenjuje Zoledronatna kiselina Teva Generics
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Zoledronatnu kiselinu Teva Generics
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Zoledronatna kiselina Teva Generics i za što se koristi

Zoledronatna kiselina Teva Generics sadrži djelatnu tvar zoledronatnu kiselinu. Pripada skupini lijekova koji se nazivaju bisfosfonati i koristi se za liječenje žena u postmenopauzi i odraslih muškaraca s osteoporozom ili za liječenje osteoporoze izazvane liječenjem steroidima te za liječenje Pagetove bolesti kosti u odraslih.

Osteoporoza

Osteoporoza je bolest koja uključuje stanjivanje i slabljenje kostiju. Često se javlja u žena nakon menopauze, ali se može javiti i u muškaraca. U menopauzi ženski jajnici prestaju stvarati ženski hormon estrogen koji pomaže u održavanju zdravih kostiju. Nakon menopauze dolazi do gubitka kosti, kosti postaju slabije i lakše se lome. Osteoporoza se također može pojaviti u muškaraca i žena zbog dugotrajnog korištenja steroida koji utječu na čvrstoću kostiju. Mnogi bolesnici s osteoporozom nemaju simptome, ali su svejedno izloženi riziku od loma kostiju jer je osteoporoza oslabila njihove kosti. Sniženje razine spolnih hormona u cirkulaciji, prvenstveno estrogena koji su nastali od androgena, također ima ulogu u postupnijem gubitku kosti zamijećenom u muškaraca. I u žena i u muškaraca Zoledronatna kiselina Teva Generics jača kost i na taj način smanjuje vjerojatnost posljedičnog prijeloma.

Pagetova bolest kosti

Normalno je da se stara kost razgrađuje i da se obnavlja novim koštanim tkivom. Taj se proces naziva preoblikovanje. Kod Pagetove bolesti, preoblikovanje kosti je prebrzo te se nova kost stvara na poremećen način, čime postaje slabija nego normalno. Ako se bolest ne liječi, kosti mogu postati deformirane i bolne te se mogu slomiti. Zoledronatna kiselina Teva Generics djeluje tako što vraća proces preoblikovanja kosti u normalu osiguravajući stvaranje normalne kosti, čime kosti postaju snažnije.

2. Što morate znati prije nego primite Zoledronatnu kiselinu Teva Generics

Pažljivo slijedite sve upute koje Vam je dao liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra prije nego počnete uzimati Zoledronatnu kiselinu Teva Generics.

Ne smijete primati Zoledronatnu kiselinu Teva Generics:

- ako ste alergični na zoledronatnu kiselinu, druge bisfosfonate ili na bilo koju pomoćnu tvar ovog lijeka (navedeni u dijelu 6).
- ako imate hipokalcijemiju (što znači da imate prenisku razinu kalcija u krvi).
- ako imate teških problema s bubrezima.
- ako ste trudni.
- ako dojite.

Upozorenja i mjere opreza

Obavijestite svojeg liječnikaprije nego što počnete uzimati Zoledronatnu kiselinu Teva Generics:

- ako se liječite drugim bisfosfonatima jer nisu poznati kombinirani učinci tih lijekova i Zoledronatne kiseline Teva Generics. Ti lijekovi uključuju primjerice Zometu ili Aclastu (lijekovi koji također sadrže zoledronatnu kiselinu i primjenjuju se za liječenje iste bolesti ili osteoporoze i drugih nekancerogenih bolesti kostiju).
- ako imate ili ste imali problema s bubrezima.
- ako ne možete svaki dan uzimati nadomjestke kalcija.
- ako su Vam iz vrata operacijom uklonjene neke ili sve paratireoidne žlijezde.
- ako su Vam uklonjeni dijelovi crijeva.

Prije nego što počnete liječenje Zoledronatnom kiselinom Teva Generics obavijestite svog liječnika ako Vas bole (ili su Vas boljale) ili Vam otiču ili trnu desni, čeljust ili oboje, odnosno ako osjećate težinu u čeljusti ili ako ste izgubili zub. Prije nego što započnete liječenje kod zubara ili ako idete na stomatološki kirurški zahvat, obavijestite svog zubara da se liječite Zoledronatnom kiselinom Teva Generics.

Pretraga za praćenje

Prije svake doze Zoledronatne kiseline Teva Generics liječnik Vam mora napraviti krvnu pretragu kako bi provjerio Vašu bubrežnu funkciju (razine kreatinina). Važno je da popijete najmanje 2 čaše tekućine (kao što je voda), unutar nekoliko sati prije nego što primite Zoledronatnu kiselinu Teva Generics, prema uputama zdravstvenog djelatnika.

Djeca i adolescenti

Zoledronatna kiselina Teva Generics ne preporuča se osobama mlađima od 18 godina. Nije ispitana primjena Zoledronatne kiseline Teva Generics u djece i adolescenata.

Drugi lijekovi i Zoledronatna kiselina Teva Generics

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti primijeniti bilo koje druge lijekove.

Osobito je važno da Vaš liječnik zna za sve lijekove koje uzimate, naročito ako uzimate lijekove za koje je poznato da štetno djeluju na bubrege (npr. aminoglikozidi) ili ako uzimate diuretike ("tablete za mokrenje") koji mogu uzrokovati dehidraciju.

Trudnoća i dojenje

Zoledronatnu kiselinu Teva Generics ne smijete primati ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete.

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri za savjet prije nego što uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Zoledronatna kiselina Teva Generics ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ako osjećate omaglicu dok uzimate Zoledronatnu kiselinu Teva Generics, nemojte upravljati vozilima ili strojevima dok se ne budete osjećali bolje.

Zoledronatna kiselina Teva Generics sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) na 100 ml, odnosno u osnovi „ne sadrži natrij“.

3. Kako se primjenjuje Zoledronatna kiselina Teva Generics

Pažljivo slijedite sve upute koje Vam je dao liječnik ili medicinska sestra. Provjerite sa svojim liječnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

Osteoporoza

Uobičajena doza je 5 mg koja se daje u obliku infuzije u venu jednom godišnje. Infuziju primjenjuje liječnik ili medicinska sestra, a infuzija traje najmanje 15 minuta.

U slučaju da ste nedavno imali prijelom kuka, preporučuje se primjena infuzije Zoledronatna kiselina Teva Generics dva ili više tjedana nakon kirurškog zahvata na kuku.

Važno je uzimati nadomjestke kalcija i vitamina D (na primjer tablete) prema uputama liječnika.

U slučaju osteoporoze, Zoledronatna kiselina Teva Generics djeluje tijekom godine dana. Vaš će Vam liječnik objasniti kada trebate primiti sljedeću dozu.

Pagetova bolest

Uobičajena doza iznosi 5 mg, a daje Vam je liječnik ili medicinska sestra u obliku jedne infuzije u venu. Infuzija traje najmanje 15 minuta. Zoledronatna kiselina Teva Generics može djelovati duže od godinu dana, a liječnik će Vam reći ako se trebate ponovo liječiti.

Liječnik Vam može savjetovati da uzimate nadomjestke kalcija i vitamina D (na primjer tablete) najmanje prvih deset dana nakon primjene Zoledronatne kiseline Teva Generics. Važno je da se pažljivo pridržavate tog savjeta kako razina kalcija u krvi ne bi postala preniska u razdoblju nakon primjene infuzije. Liječnik će Vas upoznati sa simptomima koji su povezani s hipokalcijemijom.

Zoledronatna kiselina Teva Generics s hranom i pićem

Pazite da popijete dovoljno tekućine (najmanje jednu ili dvije čaše) prije i nakon liječenja Zoledronatnom kiselinom Teva Pharma, prema uputama liječnika. To će pomoći u sprječavanju dehidracije. Na dan kad ćete primiti Zoledronatnu kiselinu Teva Generics možete normalno jesti. To je osobito važno u bolesnika koji uzimaju diuretike („tablete za mokrenje“) i u starijih bolesnika.

Ako ste zaboravili uzeti Zoledronatnu kiselinu Teva Generics

Obratite se svom liječniku ili javite u bolnicu što je prije moguće kako biste ugovorili novi termin.

Prije prestanka uzimanja Zoledronatne kiseline Teva Generics

Ako razmišljate o prekidu liječenja Zoledronatnom kiselinom Teva Generics, molimo dođite na sljedeći termin i o toj odluci razgovarate sa svojim liječnikom. On će Vam dati savjet i odlučiti koliko dugo biste se trebali liječiti Zoledronatnom kiselinom Teva Generics.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga.

Nuspojave povezane s prvom infuzijom su vrlo česte (javljaju se u više od 30% bolesnika), ali su znatno rjeđe nakon daljnjih infuzija. Većina nuspojava, poput vrućice i zimice, bolova u mišićima ili zglobovima te glavobolje, javlja se unutar prva tri dana nakon primjene doze Zoledronatne kiseline Teva Generics. Simptomi su obično blagi do umjereno teški i nestaju unutar tri dana. Vaš liječnik će Vam preporučiti blagi lijek protiv bolova, poput ibuprofena ili paracetamola, kako bi se smanjile ove nuspojave. Izgledi za razvoj ovih nuspojava smanjuju se sa sljedećim dozama Zoledronatne kiseline Teva Generics.

Neke nuspojave mogu biti ozbiljne

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

Nepravilni otkucaji srca (treperenje prethodno) zabilježeni su u bolesnika koje su primale Zoledronatnu kiselinu Teva Generics zbog postmenopauzalne osteoporoze. Trenutačno nije jasno uzrokuje li Zoledronatna kiselina Teva Generics te nepravilne otkucaje srca, ali morate se javiti liječniku ako osjetite takve simptome nakon što primite Zoledronatnu kiselinu Teva Generics. Može doći do oticanja i/ili boli na mjestu primjene infuzije.

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

Kožne reakcije poput crvenila.

Oticanje, crvenilo, bol i svrbež očiju ili osjetljivost očiju na svjetlost.

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

Bol u ustima, zubima i čeljusti, oticanje ili ranice u ustima, utrnulost ili osjećaj težine u čeljusti, klimanje zuba. To bi mogli biti znakovi oštećenja kostiju u čeljusti (osteonekroze). Odmah se obratite svom zubaru ako primijetite takve simptome.

Mogu se javiti poremećaji bubrega (npr. smanjena proizvodnja mokraće). Liječnik Vam mora napraviti krvnu pretragu kako bi Vam provjerio bubrežnu funkciju prije svake doze Zoledronatne kiseline Teva Generics. Važno je da popijete najmanje 2 čaše tekućine (kao što je voda), unutar nekoliko sati prije primanja Zoledronatne kiseline Teva Generics, prema uputama zdravstvenog djelatnika.

Ako primijetite bilo koju od navedenih nuspojava, odmah se obratite svom liječniku.

Zoledronatna kiselina Teva Generics može uzrokovati i druge nuspojave

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

Vrućica

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

Glavobolja, omaglica, mučnina, povraćanje, proljev, bol u mišićima, bol u kostima i/ili zglobovima, bol u leđima, rukama ili nogama, simptomi nalik gripi (npr. umor, zimica, bol u zglobovima i mišićima), zimica, osjećaj umora i gubitak interesa, slabost, bol, opće loše osjećanje.

U bolesnika s Pagetovom bolešću zabilježeni su simptomi uzrokovani niskom razinom kalcija u krvi, kao što su grčevi mišića, utrnulost ili trnci, osobito u području oko usta.

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

Gripa, infekcije gornjih dišnih putova, snižen broj crvenih krvnih stanica, gubitak apetita, nesanica, pospanost koja može uključivati smanjenu pažnju i svijest, trnci ili utrnulost, izraziti umor, drhtanje, privremeni gubitak svijesti, infekcija oka ili iritacija ili upala uz bol i crvenilo, osjećaj vrtnje, povišen krvni tlak, crvenilo uz osjećaj vrućine, kašalj, nedostatak zraka, nadražen želudac, bol u trbuhu, zatvor, suha usta, žgaravica, kožni osip, pojačano znojenje, svrbež, crvenilo kože, bol u vratu, ukočenost mišića, kostiju i/ili zglobova, oticanje zglobova, grčevi mišića, bol u ramenu, bol u prsnim

mišićima i rebrima, upala zgloba, mišićna slabost, poremećene vrijednosti bubrežnih pretraga, neuobičajeno često mokrenje, oticanje šaka, gležnjeva ili stopala, žeđ, zubobolja, poremećaji okusa.

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

Rijetko može doći do neuobičajenih prijeloma bedrene kosti, posebno u bolesnika na dugotrajnoj terapiji radi osteoporoze. Obratite se svom liječniku ako osjetite bol, slabost ili nelagodu u bedru, kuku ili preponama jer to mogu biti rani znakovi mogućeg prijeloma bedrene kosti.

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti na osnovi raspoloživih podataka)

Teške alergijske reakcije uključujući omaglicu i otežano disanje, oticanje uglavnom lica i vrata, pad krvnog tlaka, dehidracija uz simptome kao što su vrućica, povraćanje i proljev nakon primjene lijeka.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Zoledronatnu kiselinu Teva Generics

Vaš liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra znaju kako pravilno čuvati Zoledronatnu kiselinu Teva Generics.

- Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na bočici i kutiji iza „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Neotvorena bočica ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.
- Nakon otvaranja bočice, dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni tijekom 24 sata na temperaturi od 2 do 8°C te na 25°C. S mikrobiološkog stajališta, lijek treba odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka prije uporabe odgovornost su korisnika i normalno ne smiju biti duži od 24 sata na 2 do 8°C. Ako je otopina bila u hladnjaku, pustite da prije primjene dosegne sobnu temperaturu.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite promjenu boje otopine ili čestice u otopini.
- Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode (ili kućni otpad). Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Zoledronatna kiselina Teva Generics sadrži

- Djelatna tvar je zoledronatna kiselina. Jedna bočica sadrži 5 mg zoledronatne kiseline (u obliku hidrata). Svaki ml otopine sadrži 0,05 mg zoledronatne kiseline (u obliku hidrata).
- Drugi sastojci su manitol, natrijev citrat i voda za injekcije.

Kako Zoledronatna kiselina Teva Generics izgleda i sadržaj pakovanja

Zoledronatna kiselina Teva Generics je bistra i bezbojna otopina za infuziju. Lijek je dostupan u prozirnim plastičnim bočicama. Svaka bočica sadrži 100 ml otopine. Dostupna su pakiranja sa 1, 5 i 10 bočica. Pakiranja sa 5 i 10 bočica dostupna su samo kao višestruka pakiranja koja sadrže 5 ili 10 pakiranja, od kojih svako sadrži 1 bočicu.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet gotovog lijeka

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

Proizvođač

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje u promet gotovog lijeka:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

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 Tel: +353 51 321 740

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Ísland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 0289 17981

Κύπρος

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

Latvija

Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628 500

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}

Drugi izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>.

INFORMACIJE ZA ZDRAVSTVENE DJELATNIKE

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim djelatnicima:

Kako pripremiti i primijeniti Zoledronatnu kiselinu Teva Generics

- Zoledronatna kiselina Teva Generics 5 mg otopina za infuziju je spremna za uporabu.

Samo za jednokratnu uporabu. Neiskorištenu otopinu treba zbrinuti. Upotrebljavati se smije samo bistra otopina u kojoj nema čestica i koja nije promijenila boju. Zoledronatna kiselina Teva Generics ne smije se miješati niti primjenjivati intravenski s drugim lijekovima te se mora dati putem zasebne infuzijske cjevčice s odzračivanjem uz konstantnu brzinu infuzije. Trajanje infuzije ne smije biti kraće od 15 minuta. Zoledronatna kiselina Teva Generics ne smije doći u kontakt s otopinama koje sadržavaju kalcij. Ako je otopina bila u hladnjaku, pustite da prije primjene dosegne sobnu temperaturu. Tijekom pripreme infuzije moraju se primjenjivati aseptičke tehnike. Infuzija se mora provoditi u skladu sa standardnom medicinskom praksom.

Kako čuvati Zoledronatnu kiselinu Teva Generics

- Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek ne smije se upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i bočici iza „Rok valjanosti“.
- Neotvorena bočica ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.
- Nakon otvaranja bočice, lijek treba odmah primijeniti kako bi se izbjeglo mikrobiološko onečišćenje. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka prije uporabe odgovornost su korisnika i normalno ne smiju biti dulji od 24 sata pri 2°C – 8°C. Ako je otopina bila u hladnjaku, prije primjene mora doseći sobnu temperaturu.

Lijek koji više nije odobren

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

Zoledronatna kiselina Teva Generics 5 mg otopina za infuziju u vrećicama zoledronatna kiselina

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego što počnete primati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Zoledronatna kiselina Teva Generics i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primite Zoledronatnu kiselinu Teva Generics
3. Kako se primjenjuje Zoledronatna kiselina Teva Generics
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Zoledronatnu kiselinu Teva Generics
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Zoledronatna kiselina Teva Generics i za što se koristi

Zoledronatna kiselina Teva Generics sadrži djelatnu tvar zoledronatnu kiselinu. Pripada skupini lijekova koji se nazivaju bisfosfonati i koristi se za liječenje žena u postmenopauzi i odraslih muškaraca s osteoporozom ili za liječenje osteoporoze izazvane liječenjem steroidima te za liječenje Pagetove bolesti kosti u odraslih.

Osteoporoza

Osteoporoza je bolest koja uključuje stanjivanje i slabljenje kostiju. Često se javlja u žena nakon menopauze, ali se može javiti i u muškaraca. U menopauzi ženski jajnici prestaju stvarati ženski hormon estrogen koji pomaže u održavanju zdravih kostiju. Nakon menopauze dolazi do gubitka kosti, kosti postaju slabije i lakše se lome. Osteoporoza se također može pojaviti u muškaraca i žena zbog dugotrajnog korištenja steroida koji utječu na čvrstoću kostiju. Mnogi bolesnici s osteoporozom nemaju simptome, ali su svejedno izloženi riziku od loma kostiju jer je osteoporoza oslabila njihove kosti. Sniženje razine spolnih hormona u cirkulaciji, prvenstveno estrogena koji su nastali od androgena, također ima ulogu u postupnijem gubitku kosti zamijećenom u muškaraca. I u žena i u muškaraca Zoledronatna kiselina Teva Generics jača kost i na taj način smanjuje vjerojatnost posljedičnog prijeloma.

Pagetova bolest kosti

Normalno je da se stara kost razgrađuje i da se obnavlja novim koštanim tkivom. Taj se proces naziva preoblikovanje. Kod Pagetove bolesti, preoblikovanje kosti je prebrzo te se nova kost stvara na poremećen način, čime postaje slabija nego normalno. Ako se bolest ne liječi, kosti mogu postati deformirane i bolne te se mogu slomiti. Zoledronatna kiselina Teva Generics djeluje tako što vraća proces preoblikovanja kosti u normalu osiguravajući stvaranje normalne kosti, čime kosti postaju snažnije.

2. Što morate znati prije nego primite Zoledronatnu kiselinu Teva Generics

Pažljivo slijedite sve upute koje Vam je dao liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra prije nego počnete uzimati Zoledronatnu kiselinu Teva Generics.

Ne smijete primati Zoledronatnu kiselinu Teva Generics:

- ako ste alergični na zoledronatnu kiselinu, druge bisfosfonate ili na bilo koju pomoćnu tvar ovog lijeka (navedeni u dijelu 6).
- ako imate hipokalcijemiju (što znači da imate prenisku razinu kalcija u krvi).
- ako imate teških problema s bubrezima.
- ako ste trudni.
- ako dojite.

Upozorenja i mjere opreza

Obavijestite svojeg liječnika prije nego što počnete uzimati Zoledronatnu kiselinu Teva Generics:

- ako se liječite drugim bisfosfonatima jer nisu poznati kombinirani učinci tih lijekova i Zoledronatne kiseline Teva Generics. Ti lijekovi uključuju primjerice Zometu ili Aclastu (lijekovi koji također sadrže zoledronatnu kiselinu i primjenjuju se za liječenje iste bolesti ili osteoporoze i drugih nekancerogenih bolesti kostiju).
- ako imate ili ste imali problema s bubrezima.
- ako ne možete svaki dan uzimati nadomjestke kalcija.
- ako su Vam iz vrata operacijom uklonjene neke ili sve paratireoidne žlijezde.
- ako su Vam uklonjeni dijelovi crijeva.

Prije nego što počnete liječenje Zoledronatnom kiselinom Teva Generics obavijestite svog liječnika ako Vas bole (ili su Vas boljale) ili Vam otiču ili trnu desni, čeljust ili oboje, odnosno ako osjećate težinu u čeljusti ili ako ste izgubili zub. Prije nego što započnete liječenje kod zubara ili ako idete na stomatološki kirurški zahvat, obavijestite svog zubara da se liječite Zoledronatnom kiselinom Teva Generics.

Pretraga za praćenje

Prije svake doze Zoledronatne kiseline Teva Generics liječnik Vam mora napraviti krvnu pretragu kako bi provjerio Vašu bubrežnu funkciju (razine kreatinina). Važno je da popijete najmanje 2 čaše tekućine (kao što je voda), unutar nekoliko sati prije nego što primite Zoledronatnu kiselinu Teva Generics, prema uputama zdravstvenog djelatnika.

Djeca i adolescenti

Zoledronatna kiselina Teva Generics ne preporuča se osobama mlađima od 18 godina. Nije ispitana primjena Zoledronatne kiseline Teva Generics u djece i adolescenata.

Drugi lijekovi i Zoledronatna kiselina Teva Generics

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti primijeniti bilo koje druge lijekove.

Osobito je važno da Vaš liječnik zna za sve lijekove koje uzimate, naročito ako uzimate lijekove za koje je poznato da štetno djeluju na bubrege (npr. aminoglikozidi) ili ako uzimate diuretike ("tablete za mokrenje") koji mogu uzrokovati dehidraciju.

Trudnoća i dojenje

Zoledronatnu kiselinu Teva Generics ne smijete primati ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete.

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri za savjet prije nego što uzmete bilo koji lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Zoledronatna kiselina Teva Generics ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ako osjećate omaglicu dok uzimate Zoledronatnu kiselinu Teva Generics, nemojte upravljati vozilima ili strojevima dok se ne budete osjećali bolje.

Zoledronatna kiselina Teva Generics sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) na 100 ml, odnosno u osnovi „ne sadrži natrij“.

3. Kako se primjenjuje Zoledronatna kiselina Teva Generics

Pažljivo slijedite sve upute koje Vam je dao liječnik ili medicinska sestra. Provjerite sa svojim liječnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

Osteoporoza

Uobičajena doza je 5 mg koja se daje u obliku infuzije u venu jednom godišnje. Infuziju primjenjuje liječnik ili medicinska sestra, a infuzija traje najmanje 15 minuta.

U slučaju da ste nedavno imali prijelom kuka, preporučuje se primjena infuzije Zoledronatne kiseline Teva Generics dva ili više tjedana nakon kirurškog zahvata na kuku.

Važno je uzimati nadomjestke kalcija i vitamina D (na primjer tablete) i prema uputama liječnika.

U slučaju osteoporoze, Zoledronatna kiselina Teva Generics djeluje tijekom godine dana. Vaš će Vam liječnik objasniti kada trebate primiti sljedeću dozu.

Pagetova bolest

Uobičajena doza iznosi 5 mg, a daje Vam je liječnik ili medicinska sestra u obliku jedne infuzije u venu. Infuzija traje najmanje 15 minuta. Zoledronatna kiselina Teva Generics može djelovati duže od godinu dana, a liječnik će Vam reći ako se trebate ponovo liječiti.

Liječnik Vam može savjetovati da uzimate nadomjestke kalcija i vitamina D (na primjer tablete) najmanje prvih deset dana nakon primjene Zoledronatne kiseline Teva Generics. Važno je da se pažljivo pridržavate tog savjeta kako razina kalcija u krvi ne bi postala preniska u razdoblju nakon primjene infuzije. Liječnik će Vas upoznati sa simptomima koji su povezani s hipokalcijemijom.

Zoledronatna kiselina Teva Generics s hranom i pićem

Pazite da popijete dovoljno tekućine (najmanje jednu ili dvije čaše) prije i nakon liječenja Zoledronatnom kiselinom Teava Pharma, prema uputama liječnika. To će pomoći u sprječavanju dehidracije. Na dan kad ćete primiti Zoledronatnu kiselinu Teva Generics možete normalno jesti. To je osobito važno u bolesnika koji uzimaju diuretike („tablete za mokrenje“) i u starijih bolesnika.

Ako ste zaboravili uzeti Zoledronatnu kiselinu Teva Generics

Obratite se svom liječniku ili javite u bolnicu što je prije moguće kako biste ugovorili novi termin.

Prije prestanka uzimanja Zoledronatne kiseline Teva Generics

Ako razmišljate o prekidu liječenja Zoledronatnom kiselinom Teva Generics, molimo dodite na sljedeći termin i o toj odluci razgovarate sa svojim liječnikom. On će Vam dati savjet i odlučiti koliko dugo biste se trebali liječiti Zoledronatnom kiselinom Teva Generics.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga.

Nuspojave povezane s prvom infuzijom su vrlo česte (javljaju se u više od 30% bolesnika), ali su znatno rjeđe nakon daljnjih infuzija. Većina nuspojava, poput vrućice i zimice, bolova u mišićima ili zglobovima te glavobolje, javlja se unutar prva tri dana nakon primjene doze Zoledronatne kiseline Teva Generics. Simptomi su obično blagi do umjereno teški i nestaju unutar tri dana. Vaš liječnik će Vam preporučiti blagi lijek protiv bolova, poput ibuprofena ili paracetamola, kako bi se smanjile ove nuspojave. Izgledi za razvoj ovih nuspojava smanjuju se sa sljedećim dozama Zoledronatne kiseline Teva Generics.

Neke nuspojave mogu biti ozbiljne

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

Nepravilni otkucaji srca (treperenje pretklijetki) zabilježeni su u bolesnica koje su primale Zoledronatnu kiselinu Teva Generics zbog postmenopauzalne osteoporoze. Trenutačno nije jasno uzrokuje li Zoledronatna kiselina Teva Generics te nepravilne otkucaje srca, ali morate se javiti liječniku ako osjetite takve simptome nakon što primite Zoledronatnu kiselinu Teva Generics. Može doći do oticanja i/ili boli na mjestu primjene infuzije.

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

Kožne reakcije poput crvenila.

Oticanje, crvenilo, bol i svrbež očiju ili osjetljivost očiju na svjetlost.

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

Bol u ustima, zubima i čeljusti, oticanje ili ranice u ustima, utrnulost ili osjećaj težine u čeljusti, klimanje zuba. To bi mogli biti znakovi oštećenja kostiju u čeljusti (osteonekroze). Odmah se obratite svom zubaru ako primijetite takve simptome.

Mogu se javiti poremećaji bubrega (npr. smanjena proizvodnja mokraće). Liječnik Vam mora napraviti krvnu pretragu kako bi Vam provjerio bubrežnu funkciju prije svake doze Zoledronatne kiseline Teva Generics. Važno je da popijete najmanje 2 čaše tekućine (kao što je voda), unutar nekoliko sati prije primanja Zoledronatne kiseline Teva Generics, prema uputama zdravstvenog djelatnika.

Ako primijetite bilo koju od navedenih nuspojava, odmah se obratite svom liječniku.

Zoledronatna kiselina Teva Generics može uzrokovati i druge nuspojave

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

Vrućica

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

Glavobolja, omaglica, mučnina, povraćanje, proljev, bol u mišićima, bol u kostima i/ili zglobovima, bol u leđima, rukama ili nogama, simptomi nalik gripi (npr. umor, zimica, bol u zglobovima i mišićima), zimica, osjećaj umora i gubitak interesa, slabost, bol, opće loše osjećanje.

U bolesnika s Pagetovom bolešću zabilježeni su simptomi uzrokovani niskom razinom kalcija u krvi, kao što su grčevi mišića, utrnulost ili trnci, osobito u području oko usta.

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

Gripa, infekcije gornjih dišnih putova, snižen broj crvenih krvnih stanica, gubitak apetita, nesanica, pospanost koja može uključivati smanjenu pažnju i svijest, trnci ili utrnulost, izraziti umor, drhtanje, privremeni gubitak svijesti, infekcija oka ili iritacija ili upala uz bol i crvenilo, osjećaj vrtnje, povišen krvni tlak, crvenilo uz osjećaj vrućine, kašalj, nedostatak zraka, nadražen želudac, bol u trbuhu, zatvor, suha usta, žgaravica, kožni osip, pojačano znojenje, svrbež, crvenilo kože, bol u vratu, ukočenost mišića, kostiju i/ili zglobova, oticanje zglobova, grčevi mišića, bol u ramenu, bol u prsnim

mišićima i rebrima, upala zgloba, mišićna slabost, poremećene vrijednosti bubrežnih pretraga, neuobičajeno često mokrenje, oticanje šaka, gležnjeva ili stopala, žeđ, zubobolja, poremećaji okusa.

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

Rijetko može doći do neuobičajenih prijeloma bedrene kosti, posebno u bolesnika na dugotrajnoj terapiji radi osteoporoze. Obratite se svom liječniku ako osjetite bol, slabost ili nelagodu u bedru, kuku ili preponama jer to mogu biti rani znakovi mogućeg prijeloma bedrene kosti.

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti na osnovi raspoloživih podataka)

Teške alergijske reakcije uključujući omaglicu i otežano disanje, oticanje uglavnom lica i vrata, pad krvnog tlaka, dehidracija uz simptome kao što su vrućica, povraćanje i proljev nakon primjene lijeka.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Zoledronatnu kiselinu Teva Generics

Vaš liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra znaju kako pravilno čuvati Zoledronatnu kiselinu Teva Generics.

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na vrećici i kutiji iza „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Čuvati na temperaturi ispod 30°C.
- Nakon otvaranja bočice, dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni tijekom 24 sata na temperaturi od 2 do 8°C te na 25°C. S mikrobiološkog stajališta, lijek treba odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka prije uporabe odgovornost su korisnika i normalno ne smiju biti duži od 24 sata na 2 do 8°C. Ako je otopina bila u hladnjaku, pustite da prije primjene dosegne sobnu temperaturu.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite promjenu boje otopine ili čestice u otopini.
- Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode (ili kućni otpad). Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakovanja i druge informacije

Što Zoledronatna kiselina Teva Generics sadrži

- Djelatna tvar je zoledronatna kiselina. Jedna vrećica sadrži 5 mg zoledronatne kiseline (u obliku hidrata). Svaki ml otopine sadrži 0,05 mg zoledronatne kiseline (u obliku hidrata).
- Drugi sastojci su manitol, natrijev citrat i voda za injekcije.

Kako Zoledronatna kiselina Teva Generics izgleda i sadržaj pakovanja

Zoledronatna kiselina Teva Generics je bistra i bezbojna otopina za infuziju. Lijek je dostupan u vrećicama od poliolefin/stiren-etilen-butilena (SEB), koje se nalaze u vanjskoj vrećici. Svaka vrećica sadrži 100 ml otopine. Dostupna je u višestrukim pakovanjima sa 5 ili 10 vrećica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakovanja.

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet gotovog lijeka

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

Proizvođač

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje u promet gotovog lijeka:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

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 Tel: +353 51
321 740

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Ísland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628500

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}

Drugi izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>.

INFORMACIJE ZA ZDRAVSTVENE DJELATNIKE

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim djelatnicima:

Kako pripremiti i primijeniti Zoledronatnu kiselinu Teva Generics u vrećicama

- Zoledronatna kiselina Teva Generics 5 mg otopina za infuziju u vrećicama je spremna za uporabu.

Samo za jednokratnu uporabu. Neiskorištenu otopinu treba zbrinuti. Upotrebljavati se smije samo bistra otopina u kojoj nema čestica i koja nije promijenila boju. Zoledronatna kiselina Teva Generics ne smije se miješati niti primjenjivati intravenski s drugim lijekovima te se mora dati putem zasebne infuzijske cjevčice s odzračivanjem uz konstantnu brzinu infuzije. Trajanje infuzije ne smije biti kraće od 15 minuta. Zoledronatna kiselina Teva Generics ne smije doći u kontakt s otopinama koje sadržavaju kalcij. Ako je otopina bila u hladnjaku, pustite da prije primjene dosegne sobnu temperaturu. Tijekom pripreme infuzije moraju se primjenjivati aseptičke tehnike. Infuzija se mora provoditi u skladu sa standardnom medicinskom praksom.

Kako čuvati Zoledronatnu kiselinu Teva Generics

- Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na vrećici.
- Čuvati na temperaturi ispod 30°C.
- Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni tijekom 24 sata na temperaturi od 2 do 8°C te na 25°C. S mikrobiološkog stajališta, lijek treba odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka prije uporabe odgovornost su korisnika i normalno ne smiju biti duži od 24 sata na 2 do 8°C.

Lijek koji više nije odobren