

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

Lijek koji više nije odobren

1. NAZIV LIJEKA

Zoledronatna kiselina Teva Pharma 5 mg otopina za infuziju u bocama

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka boca sa 100 ml otopine 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 manje 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 Teva Pharma. To je osobito važno za starije osobe (≥ 65 godina) i bolesnike koji primaju diuretsku terapiju.

Uz primjenu Zoledronatne kiseline Teva Pharma, 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 Teva Pharma 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 Teva Pharma u svakog pojedinačnog bolesnika, a posebno nakon 5 ili više godina primjene.

U bolesnika s nedavnim prijelomom kuka nakon manje traume preporučuje se primjena infuzije zoledronatne kiseline najmanje dva tjedana 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 Teva Pharma smiju propisivati samo liječnici koji imaju iskustva u liječenju Pagetove bolesti kosti. Preporučena doza je jednokratna intravenska infuzija od 5 mg Zoledronatne kiseline Teva Pharma. 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 Teva Pharma (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 Teva Pharma 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 Teva Pharma 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

Sigurnost i djelotvornost zoledronatne kiseline u djece i adolescenata ispod 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Intravenska primjena.

Zoledronatna kiselina Teva Pharma primjenjuje se polako putem infuzijske linije s odzračivanjem uz konstantnu brzinu infuzije. Trajanje infuzije ne smije biti kraće od 15 minuta. Za informacije o infuziji Zoledronatne kiseline Teva Pharma vidjeti dio 6.6.

Bolesnicima koji se liječe Zoledronatnom kiselinom Teva Pharma potrebno je dati uputu o lijeku i karticu s podsjetnikom za bolesnika.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar, bilo koji bisfosfonat ili neku 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 Teva Pharma 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 Teva Pharma 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 Pharma 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 Pharma.
- Jednokratna doza Zoledronatne kiseline Teva Pharma 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 Teva Pharma 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 Teva Pharma (vidjeti dio 4.8).

Uz primjenu Zoledronatne kiseline Teva Pharma, 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 Teva Pharma (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 Teva Pharma.

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 (ONJ)

U bolesnika koji su primali Zoledronatnu kiselinu Teva Pharma za osteoporozu prijavljena je ONJ nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti dio 4.8).

U bolesnika sa nezacjeljenim otvorenim lezijama mekih tkiva u ustima treba odgoditi početak liječenja ili novi ciklus liječenja. Prije početka liječenja Zoledronatnom kiselinom Teva Pharma, u bolesnika s istodobnim rizičnim faktorima, preporučuje se stomatološki pregled uz obavljanje preventivnih stomatoloških zahvata i procjena individualne koristi i rizika.

Treba uzeti u obzir sljedeće kada se u bolesnika ocjenjuje rizik od razvoja ONJ:

- Potentnost lijekova koji inhibiraju resorpciju kostiju (veći rizik kod visoko potentnih spojeva), način primjene (veći rizik kod parenteralne primjene) i kumulativnu dozu kod terapije resorpcije kostiju.
- Rak, komorbiditetna stanja (npr. anemija, koagulopatije, infekcija), pušenje.
- Istodobnu terapiju: kortikosteroide, kemoterapiju, inhibitore angiogeneze, radioterapiju glave i vrata.
- Lošu oralnu higijenu, periodontalnu bolest, zubnu protezu koja loše prijanja, bolest zuba u anamnezi, invazivne zahvate na zubima, npr. ekstarkcija zuba.

Tijekom liječenja zoledronatnom kiselinom sve bolesnike se mora poticati da održavaju dobru oralnu higijenu, redovito odlaze na stomatološke kontrole i odmah prijave bilo koji oralni simptom kao što je pomičnost zuba, bol ili oticanje, ranice koje ne cijele ili iscjedak. Invazivne stomatološke zahvate treba izvoditi s oprezom za vrijeme liječenja i izbjegavati neposredno nakon liječenja zoledronatnom kiselinom.

Plan liječenja bolesnika koji razviju ONJ potrebno je postaviti u uskoj suradnji između liječnika i stomatologa ili oralnog kirurga sa iskustvom u liječenju ONJ. Kad je moguće treba uzeti u obzir privremeni prekid liječenja zoledronatnom kiselinom dok se stanje ne popravi i pripadajući čimbenici rizika ublaže.

Osteonekroza vanjskog slušnog kanala

Osteonekroza vanjskog slušnog kanala prijavljena je s bisfosfonatima, uglavnom povezana s dugoročnom terapijom. Mogući faktori rizika osteonekroze vanjskog slušnog kanala uključuju uporabu steroida i kemoterapiju i/ili lokalne faktore rizika poput infekcije ili traume. Mogućnost osteonekroze vanjskog slušnog kanala potrebno je razmotriti u bolesnika koji primaju bisfosfonate, a koji imaju simptome koji zahvaćaju uho uključujući kronične infekcije uha.

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

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

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

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po 100 ml, tj. 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 Teva Pharma 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

Žene reproduktivne dobi

Primjena Zoledronatne kiseline Teva Pharma se ne preporučuje u žena reproduktivne dobi.

Trudnoća

Zoledronatna kiselina Teva Pharma 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 reproduktivnu toksičnost uključujući pojavu malformacija (vidjeti dio 5.3). Nije poznat potencijalni rizik za ljude.

Dojenje

Zoledronatna kiselina Teva Pharma je kontraindicirana tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3).

Nije poznato izlučuje li se zoledronatna kiselina u majčino mlijeko.

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

Nuspojave, kao što je omaglica, mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

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% i 10,2%. Incidencija pojedinih nuspojava nakon prve infuzije bila je: pireksija (17,1%), mialgija (7,8%), bolest nalik gripi (6,7%), artralgijska (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.

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 ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz 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>Nepoznato**</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 * 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, disgeuzija
Poremećaji oka	<i>Često</i> <i>Manje često</i> <i>Rijetko</i> <i>Nepoznato**</i>	Hiperemija oka Konjunktivitis, bol u oku Uveitis, episkleritis, iritis Skleritis i upala očne šupljine
Poremećaji uha i labirinta	<i>Manje često</i>	Vrtoglavica
Srčani poremećaji	<i>Često</i> <i>Manje često</i>	Atrijska fibrilacija Palpitacije
Krvožilni poremećaji	<i>Manje često</i> <i>Nepoznato**</i>	Hipertenzija, navale crvenila Hipotenzija (neki od bolesnika s podležecim rizičnim faktorima)
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	<i>Manje često</i>	Kašalj, dispneja
Poremećaji probavnog sustava	<i>Često</i> <i>Manje često</i>	Mučnina, povraćanje, proljev Dispepsija, bol u gornjem dijelu abdomena, bol u abdomenu, gastroezofagealna refluksna bolest, konstipacija, suha 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>	Mialgija, artralgiya, 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 † (nuspojava

	<i>Vrlo rijetko</i>	skupine bisfosfonata) Osteonekroza vanjskog slušnog kanala†
	<i>Nepoznato**</i>	(nuspojava skupine bisfosfonata) Osteonekroza čeljusti (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8 Učinci skupine)
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	<i>Manje često</i>	Povišen kreatinin u krvi, polakizurija, proteinurija
	<i>Nepoznato**</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 skupine)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	<i>Vrlo često</i>	Pireksija
	<i>Često</i>	Bolest nalik gripi, zimica, umor, astenija, bol, malaksalost, reakcija na mjestu primjene infuzije
	<i>Manje često</i>	Periferni edem, žeđ, reakcija akutne faze, bol u prsištu koja nije vezana uz srce
	<i>Nepoznato**</i>	Dehidracija kao posljedica simptoma nakon primjene doze kao što su vrućica, povraćanje i proljev
Pretrage	<i>Često</i>	Povišen C-reaktivni protein
	<i>Manje često</i>	Sniženi 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

Fibrilacija atrijske

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

Učinci skupine:

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 (mjenog 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

Prijavljeni su slučajevi osteonekroze čeljusti, pretežito u bolesnika s rakom liječenih lijekovima koji inhibiraju resorpciju kosti, uključujući zoledronatnu kiselinu (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. Prijavljeni su slučajevi ONJ za Zoledronatnu kiselinu Teva Pharma nakon stavljanja lijeka u promet.

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 radnika 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: pripravci 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 odnosu na bolesnice 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 odnosu na 2,49% u onih koji su primali placebo.

Sniženje 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 premenopausalnog 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 je značajno smanjila srednju vrijednost broja dana s ograničenom aktivnošću te dana provedenih u krevetu zbog boli u leđima za 17,9 dana, odnosno 11,3 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 manje traume koji su praćeni u prosjeku 2 godine tijekom liječenja u ispitivanju. 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 u usporedbi sa 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 $>7,5$ 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 odnosu na risedronat. Incidencija prijeloma bila je 8 bolesnika liječenih zoledronatnom kiselinom u odnosu na 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 $p<0,001$).

U objedinjenim rezultatima zapaženo je slično sniženje u težini boli i zbrojevima interferencije boli nakon 6 mjeseci 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 šest 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 danih 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 Pharma 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 kancerogeni potencijal

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

manitol
natrijev citrat
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok valjanosti

18 mjeseci

Nakon otvaranja: 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.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Plastična boca od cikloolefinskog polimera (COP) s klorobutil/butilnim gumenim čepom i aluminijskom kapicom s ljubičastim plastičnim *flip off* diskom.
Jedna boca sadrži 100 ml otopine.

Zoledronatna kiselina Teva Pharma dostupna je u pakiranjima od 1 boce i višekratnim pakiranjima od 5 (5 x 1) ili 10 (10 x 1) boca.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Samo za jednokratnu uporabu.
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.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 16. kolovoza 2012.
Datum posljednje obnove odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

Lijek koji više nije odobren

1. NAZIV LIJEKA

Zoledronatna kiselina Teva Pharma 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, uključujući one koji su nedavno imali prijelom kuka nakon manje 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 Teva Pharma. To je osobito važno za starije osobe (≥ 65 godina) i bolesnike koji primaju diuretsku terapiju.

Uz primjenu Zoledronatne kiseline Teva Pharma, 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 Teva Pharma 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 Teva Pharma u svakog pojedinačnog bolesnika, a posebno nakon 5 ili više godina primjene.

U bolesnika s nedavnim prijelomom kuka nakon manje traume preporučuje se primjena infuzije zoledronatne kiseline najmanje dva tjedana 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 Teva Pharma smiju propisivati samo liječnici koji imaju iskustva u liječenju Pagetove bolesti kosti. Preporučena doza je jednokratna intravenska infuzija od 5 mg Zoledronatne kiseline Teva Pharma. 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 Teva Pharma (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 Teva Pharma 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 Teva Pharma 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

Sigurnost i djelotvornost zoledronatne kiseline u djece i adolescenata ispod 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Intravenska primjena.

Zoledronatna kiselina Teva Pharma primjenjuje se polako putem infuzijske linije s odzračivanjem uz konstantnu brzinu infuzije. Trajanje infuzije ne smije biti kraće od 15 minuta. Za informacije o infuziji Zoledronatne kiseline Teva Pharma vidjeti dio 6.6.

Bolesnicima koji se liječe Zoledronatnom kiselinom Teva Pharma potrebno je dati uputu o lijeku i karticu s podsjetnikom za bolesnika.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar, bilo koji bisfosfonat ili neku 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 Teva Pharma 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 Teva Pharma 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 Pharma 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 Pharma.
- Jednokratna doza Zoledronatne kiseline Teva Pharma 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 Teva Pharma 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 Teva Pharma (vidjeti dio 4.8).

Uz primjenu Zoledronatne kiseline Teva Pharma, 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 Teva Pharma (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 Teva Pharma.

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 (ONJ)

U bolesnika koji su primali Zoledronatnu kiselinu Teva Pharma za osteoporozu prijavljena je ONJ nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti dio 4.8).

U bolesnika sa nezacjeljenim otvorenim lezijama mekih tkiva u ustima treba odgoditi početak liječenja ili novi ciklus liječenja. Prije početka liječenja Zoledronatnom kiselinom Teva Pharma, u bolesnika s istodobnim rizičnim faktorima, preporučuje se stomatološki pregled uz obavljanje preventivnih stomatoloških zahvata i procjena individualne koristi i rizika.

Treba uzeti u obzir sljedeće kada se u bolesnika ocjenjuje rizik od razvoja ONJ:

- Potentnost lijekova koji inhibiraju resorpciju kostiju (veći rizik kod visoko potentnih spojeva), način primjene (veći rizik kod parenteralne primjene) i kumulativnu dozu kod terapije resorpcije kostiju.
- Rak, komorbiditetna stanja (npr. anemija, koagulopatije, infekcija), pušenje.
- Istodobnu terapiju: kortikosteroide, kemoterapiju, inhibitore angiogeneze, radioterapiju glave i vrata.
- Lošu oralnu higijenu, periodontalnu bolest, zubnu protezu koja loše prijanja, bolest zuba u anamnezi, invazivne zahvate na zubima, npr. ekstarkcija zuba.

Tijekom liječenja zoledronatnom kiselinom sve bolesnike se mora poticati da održavaju dobru oralnu higijenu, redovito odlaze na stomatološke kontrole i odmah prijave bilo koji oralni simptom kao što je pomičnost zuba, bol ili oticanje, ranice koje ne cijele ili iscjedak. Invazivne stomatološke zahvate treba izvoditi s oprezom za vrijeme liječenja i izbjegavati neposredno nakon liječenja zoledronatnom kiselinom.

Plan liječenja bolesnika koji razviju ONJ potrebno je postaviti u uskoj suradnji između liječnika i stomatologa ili oralnog kirurga sa iskustvom u liječenju ONJ. Kad je moguće treba uzeti u obzir privremeni prekid liječenja zoledronatnom kiselinom dok se stanje ne popravi i pripadajući čimbenici rizika ublaže.

Osteonekroza vanjskog slušnog kanala

Osteonekroza vanjskog slušnog kanala prijavljena je s bisfosfonatima, uglavnom povezana s dugoročnom terapijom. Mogući faktori rizika osteonekroze vanjskog slušnog kanala uključuju uporabu steroida i kemoterapiju i/ili lokalne faktore rizika poput infekcije ili traume. Mogućnost osteonekroze vanjskog slušnog kanala potrebno je razmotriti u bolesnika koji primaju bisfosfonate, a koji imaju simptome koji zahvaćaju uho uključujući kronične infekcije uha.

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

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

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

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po 100 ml, tj. 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 Teva Pharma 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

Žene reproduktivne dobi

Primjena Zoledronatne kiseline Teva Pharma se ne preporučuje u žena reproduktivne dobi.

Trudnoća

Zoledronatna kiselina Teva Pharma 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 reproduktivnu toksičnost uključujući pojavu malformacija (vidjeti dio 5.3). Nije poznat potencijalni rizik za ljude.

Dojenje

Zoledronatna kiselina Teva Pharma is contraindicated during breast-feeding (see section 4.3). Nije poznato izlučuje li se zoledronatna kiselina u majčino mlijeko.

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

Nuspojave, kao što je omaglica, mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

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% i 10,2%. Incidencija pojedinih nuspojava nakon prve infuzije bila je: pireksija (17,1%), mialgija (7,8%), bolest nalik gripi (6,7%), artralgijska (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.

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 ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz 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>Nepoznato**</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 * 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, disgeuzija
Poremećaji oka	<i>Često</i> <i>Manje često</i> <i>Rijetko</i> <i>Nepoznato**</i>	Hiperemija oka Konjunktivitis, bol u oku Uveitis, episkleritis, iritis Skleritis i upala očne šupljine
Poremećaji uha i labirinta	<i>Manje često</i>	Vrtoglavica
Srčani poremećaji	<i>Često</i> <i>Manje često</i>	Atrijska fibrilacija Palpitacije
Krvožilni poremećaji	<i>Manje često</i> <i>Nepoznato**</i>	Hipertenzija, navale crvenila Hipotenzija (neki od bolesnika s podležecim rizičnim faktorima)
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	<i>Manje često</i>	Kašalj, dispneja
Poremećaji probavnog sustava	<i>Često</i> <i>Manje često</i>	Mučnina, povraćanje, proljev Dispepsija, bol u gornjem dijelu abdomena, bol u abdomenu, gastroezofagealna refluksna bolest, konstipacija, suha 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>	Mialgija, artralgiya, 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 † (nuspojava

	<i>Vrlo rijetko</i>	skupine bisfosfonata) Osteonekroza vanjskog slušnog kanala† (nuspojava skupine bisfosfonata).
	<i>Nepoznato**</i>	Osteonekroza čeljusti (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8 Učinci skupine)
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	<i>Manje često</i>	Povišen kreatinin u krvi, polakizurija, proteinurija
	<i>Nepoznato**</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 skupine)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	<i>Vrlo često</i>	Pireksija
	<i>Često</i>	Bolest nalik gripi, zimica, umor, astenija, bol, malaksalost, reakcija na mjestu primjene infuzije
	<i>Manje često</i>	Periferni edem, žeđ, reakcija akutne faze, bol u prsištu koja nije vezana uz srce
	<i>Nepoznato**</i>	Dehidracija kao posljedica simptoma nakon primjene doze kao što su vrućica, povraćanje i proljev
Pretrage	<i>Često</i>	Povišen C-reaktivni protein
	<i>Manje često</i>	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

Fibrilacija atrijske

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

Učinci skupine:

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 (mjenog 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

Prijavljeni su slučajevi osteonekroze čeljusti, pretežito u bolesnika s rakom liječenih lijekovima koji inhibiraju resorpciju kosti, uključujući zoledronatnu kiselinu (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. Prijavljeni su slučajevi ONJ za Zoledronatnu kiselinu Teva Pharma nakon stavljanja lijeka u promet.

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 radnika 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: pripravci 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 odnosu na bolesnice 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 odnosu na 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 placebo 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 placebo.

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 placebo (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 (μCT) 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 premenopausalnog 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 te dana provedenih u krevetu zbog boli u leđima za 17,9 dana odnosno 11,3 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 manje traume koji su praćeni u prosjeku 2 godine tijekom liječenja u ispitivanju. 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 u usporedbi sa 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 odnosu na risedronat. Incidencija prijeloma bila je 8 bolesnika liječenih zoledronatnom kiselinom u odnosu na 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 $p < 0,001$).

U objedinjenim rezultatima zapaženo je slično sniženje u težini boli i zbrojevima interferencije boli nakon 6 mjeseci 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 šest 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 Pharma 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 kancerogeni potencijal

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

manitol
natrijev citrat
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok valjanosti

18 mjeseci

Nakon otvaranja: 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. Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Višeslojna poliolefin/stiren-etilen-butilen (SEB) vrećica sa SFC polipropilenskim infuzijskim otvorom zatvorenim gumenim čepom i kapicom.
Jedna vrećica sadrži 100 ml otopine.

Zoledronatna kiselina Teva Pharma dostupna je u višestrukim pakiranjima od 5 (5 x 1) ili 10 (10 x 1) vrećica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Samo za jednokratnu uporabu.

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.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

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/1/12/772/003
EU/1/12/772/004

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 16. kolovoza 2012.
Datum posljednje obnove odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTEVI ODOBRENJA 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 odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

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 Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima 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 zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom 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 izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).
- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet osigurati će edukacijski program usmjeren na sve liječnike za koje se očekuje da će propisivati/primjenjivati Zoledronatnu kiselinu Teva Pharma u liječenju osteoporoze prije stavljanja na tržište država članica. Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora prije distribucije edukacijskog programa s nadležnim nacionalnim tijelom u državama

članicama dogovoriti sadržaj i format edukacijskog materijala, zajedno s komunikacijskim planom.

Edukacijski materijal sastoji se od sljedećeg:

- Edukacijskog materijala za liječnike
- Edukacijskog materijala za bolesnike

Edukacijski materijal za liječnike treba sadržavati sljedeće ključne poruke:

- Potrebno je izračunati klirens kreatinina na temelju stvarne tjelesne težine korištenjem Cockcroft-Gaultove formule prije svakog liječenja Zoledronatnom kiselinom Teva Pharma
- Kontraindicirana je u bolesnika s klirensom kreatinina < 35 ml/min
- Kontraindicirana je u trudnica i dojilja zbog moguće teratogenosti
- Potrebno je osigurati primjerenu hidraciju bolesnika, osobito onih starije dobi i onih koji primaju terapiju diureticima
- Infuziju Zoledronatne kiseline Teva Pharma potrebno je primjenjivati polako u vremenu ne manjem od 15 minuta
- Primjenjuje se jednom na godinu
- Svi bolesnici moraju dobiti edukacijske materijale i savjete o:
 - o potrebi primjerene nadoknade kalcija i vitamina D, primjerene fizičke aktivnosti, izbjegavanja pušenja i zdrave prehrane
 - o Ključnim znakovima i simptomima ozbiljnih štetnih događaja
 - o Tome kada zatražiti pomoć zdravstvenih radnika

Edukacijski materijal za bolesnike treba sadržavati sljedeće ključne poruke:

- Kontraindicirana je u trudnica i dojilja
- Potrebno je uzimati primjerenu nadoknadu kalcija i vitamina D, baviti se primjerenom fizičkom aktivnošću, izbjegavati pušenje i zdravo se hraniti
- Ključni znakovi i simptomi ozbiljnih štetnih događaja
- Kada zatražiti pomoć zdravstvenih radnika

Osim toga, u informativni paket za bolesnika potrebno je uključiti sljedeće dokumente:

- Uputu o lijeku
- Karticu s podsjetnikom za bolesnika o osteonekrozi čeljusti

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

Lijek koji više nije odobren

A. OZNAČIVANJE

Lijek koji više nije odobren

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

Zoledronatna kiselina Teva Pharma 5 mg otopina za infuziju u bocama
zoledronatna kiselina

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka boca 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 boca od 100 ml. Dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati odvojeno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

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

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

11. NAZIV 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/1/12/772/001 višestruko pakiranje s 5 boca
EU/1/12/772/002 višestruko pakiranje s 10 boca

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

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

Zoledronatna kiselina Teva Pharma 5 mg otopina za infuziju u bocama
zoledronatna kiselina

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka boca 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 boca od 100 ml

Višestruko pakiranje: 10 boca od 100 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

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

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

11. NAZIV 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/1/12/772/001 višestruko pakiranje s 5 boca
EU/1/12/772/002 višestruko pakiranje s 10 boca

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 nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

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

Zoledronatna kiselina Teva Pharma 5 mg otopina za infuziju u bocama
zoledronatna kiselina

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka boca 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 boca od 100 ml.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

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

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

11. NAZIV 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/1/12/772/005 1 boca

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

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

Zoledronatna kiselina Teva Pharma 5 mg otopina za infuziju
zoledronatna kiselina

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka boca 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

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

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA 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

11. NAZIV 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/1/12/772/001 višestruko pakiranje s 5 boca
EU/1/12/772/002 višestruko pakiranje s 10 boca
EU/1/12/772/005 1 boca

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

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

Zoledronatna kiselina Teva Pharma 5 mg otopina za infuziju
zoledronatna kiselina

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka 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

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

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. NAZIV 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/1/12/772/003 višestruko pakiranje s 5 vrećica
EU/1/12/772/004 višestruko pakiranje s 10 vrećica

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

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

Zoledronatna kiselina Teva Pharma 5 mg otopina za infuziju
zoledronatna kiselina

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka 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

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

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. NAZIV 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/1/12/772/003 višestruko pakiranje s 5 vrećica
EU/1/12/772/004 višestruko pakiranje s 10 vrećica

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

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

Zoledronatna kiselina Teva Pharma 5 mg otopina za infuziju
zoledronatna kiselina

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka 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 vrećica od 100 ml

Višestruko pakiranje: 10 vrećica od 100 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

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

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. NAZIV 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/1/12/772/003 višestruko pakiranje s 5 vrećica
EU/1/12/772/004 višestruko pakiranje s 10 vrećica

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

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

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

B. UPUTA O LIJEKU

Lijek koji više nije odobren

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Zoledronatna kiselina Teva Pharma 5 mg otopina za infuziju u bocama zoledronatna kiselina

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

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se 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 Pharma i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primite Zoledronatnu kiselinu Teva Pharma
3. Kako se primjenjuje Zoledronatna kiselina Teva Pharma
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Zoledronatnu kiselinu Teva Pharma
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

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

Zoledronatna kiselina Teva Pharma 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 kortikosteroidima korištenim u liječenju upale te za liječenje Pagetove bolesti kostiju 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 Pharma jača kost i na taj način smanjuje vjerojatnost prijeloma. Zoledronatna kiselina Teva Pharma se također koristi u bolesnika koji su nedavno slomili svoj kuk pri maloj traumi kao što je pad pa imaju stoga povećan rizik za sljedeće lomove kosti.

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 Pharma 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 Pharma

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

Ne smijete primati Zoledronatnu kiselinu Teva Pharma:

- ako ste alergični na zoledronatnu kiselinu, druge bisfosfonate ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden 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

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primite Zoledronatnu kiselinu Teva Pharma:

- ako se liječite bilo kojim lijekom koji sadrži zoledronatnu kiselinu, koja je također djelatna tvar u Zolenodratnoj kiselini Teva Pharma (zoledronatna kiselina se koristi u odraslih bolesnika s određenim tipovima raka kako bi se spriječila komplikacije s kostima ili smanjenje udjela kalcija).
- ako imate ili ste imali problema s bubrezima.
- ako ne možete svaki dan uzimati nadomjestke kalcija.
- ako su Vam iz vrata uklonjene neke ili sve paratireoidne žlijezde.
- ako su Vam uklonjeni dijelovi crijeva.

U bolesnika koji primaju Zoledronatnu kiselinu Teva Pharma za osteoporozu prijavljena je nuspojava koja se zove osteonekroza čeljusti (ONJ) (oštećenje koštanog tkiva čeljusti) nakon stavljanja lijeka u promet. ONJ se također može javiti nakon prestanka liječenja.

Važno je nastojati i spriječiti pojavu ONJ jer je to bolno stanje koje može biti teško liječiti. Kako bi se smanjio rizik od razvoja osteonekroze čeljusti trebate poduzeti neke mjere opreza.

Prije nego počnete liječenje Zoledronatnom kiselinom Teva Pharma obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako

- imate bilo kakav problem sa ustima ili zubima kao što je loše zdravlje zuba, bolesti desni ili planirano vađenje zuba;
- ne dobivate rutinsku stomatološku skrb ili duže vrijeme niste obavili pregled kod zubara;
- ste pušač (jer to može povećati rizik problema sa zubima);
- ste se prije liječili bifosfonatima (u svrhu liječenja ili prevencije poremećaja kostiju);
- uzimate lijekove koji se zovu kortikosteroidi (kao što su prednizolon ili deksametazon);
- imate rak.

Vaš liječnik može predložiti da obavite pregled kod zubara prije nego počnete liječenje Zoledronatnom kiselinom Teva Pharma.

Za vrijeme liječenja Zoledronatnom kiselinom Teva Pharma, morate održavati dobru oralnu higijenu (uključujući redovito pranje zuba) i obavljati rutinske preglede kod zubara. Ako nosite protezu pobrinite se da dobro prijanja. Ako ste uslijed liječenja kod zubara ili ako idete na kirurški zahvat zuba (npr. vađenje zuba), obavijestite svog liječnika o Vašem liječenju kod zubara i obavijestite svog zubara da se liječite Zoledronatnom kiselinom Teva Pharma. Odmah se obratite se svom liječniku i zubaru ako imate bilo koji problem s Vašim ustima ili zubima kao što su klimavi zubi, bol ili oticanje, ili ranice koje ne cijele ili iscjedak, jer to mogu biti znakovi osteonekroze čeljusti.

Pretraga za praćenje

Prije svake doze Zoledronatne kiseline Teva Pharma 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 Pharma, prema uputama zdravstvenog radnika.

Djeca i adolescenti

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

Drugi lijekovi i Zoledronatna kiselina Teva Pharma

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

Važno je 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 Pharma 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 primijenite ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ako osjećate omaglicu dok uzimate Zoledronatnu kiselinu Teva Pharma, nemojte upravljati vozilima ili strojevima dok se ne budete bolje osjećali.

Zoledronatna kiselina Teva Pharma sadrži natrij

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

3. Kako se primjenjuje Zoledronatna kiselina Teva Pharma

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 Pharma dva ili više tjedana nakon kirurškog zahvata.

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

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

Pagetova bolest

Za liječenje Pagetove bolesti, Zoledronatnu kiselinu Teva Pharma smiju propisivati samo liječnici koji imaju iskustva u liječenju Pagetove bolesti kosti.

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 Pharma 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 Pharma. 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 Pharma 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 sprečavanju dehidracije. Na dan kad ćete primiti Zoledronatnu kiselinu Teva Pharma možete normalno jesti. To je osobito važno u bolesnika koji uzimaju diuretike („tablete za mokrenje“) i u starijih bolesnika (u dobi od 65 godina ili više).

Ako ste propustili dozu Zoledronatne kiseline Teva Pharma

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

Prije prestanka uzimanja Zoledronatne kiseline Teva Pharma

Ako razmišljate o prekidu liječenja Zoledronatnom kiselinom Teva Pharma, 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 Pharma.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se 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 Pharma. 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 Pharma.

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 Pharma zbog postmenopauzalne osteoporoze. Trenutačno nije jasno uzrokuje li Zoledronatna kiselina Teva Pharma te nepravilne otkucaje srca, ali morate se javiti liječniku ako osjetite takve simptome nakon što primite Zoledronatnu kiselinu Teva Pharma.

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

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

Vrlo rijetko (može se javiti u do 1 na 10 000 osoba):

Obratite se liječniku ako imate bol u uhu, iscjedak iz uha i/ili infekciju uha. To mogu biti znakovi oštećenja kosti u uhu.

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

Bol u ustima, i/ili čeljusti, oticanje ili ranice u ustima ili čeljusti koje ne cijele, iscjedak, utrnutost ili osjećaj težine u čeljusti, klimanje zuba. To bi mogli biti znakovi oštećenja kostiju u čeljusti (osteonekroze). Odmah se obratite svom liječniku i zubaru ako primijetite takve simptome za vrijeme liječenja Zoledronatnom kiselinom Teva Pharma ili nakon prestanka liječenja.

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 Pharma. Važno je da popijete najmanje 2 čaše tekućine (kao što je voda), u roku od nekoliko sati prije primanja Zoledronatne kiseline Teva Pharma, prema uputama zdravstvenog radnika.

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

Zoledronatna kiselina Teva Pharma 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, oticanje i/ili bol na mjestu infuzije.

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, nesanic, 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, nelagoda u trbuhu, 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 zglobova, mišićna slabost, poremećene vrijednosti bubrežnih pretraga, neuobičajeno često mokrenje, oticanje šaka, gležnjeva ili stopala, žed, 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 iz dostupnih podataka)

Teške alergijske reakcije koje uključuju omaglicu i teškoće pri disanju, oticanje uglavnom lica i grla, sniženi krvni tlak, dehidracija uslijed simptoma koji se javljaju nakon primanja doze kao što su vrućica, povraćanje ili proljev.

Prijavljivanje nuspojava

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. 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 Pharma

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

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i boci iza „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Neotvorena boca ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.
- Nakon otvaranja boce, 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 Pharma sadrži

- Djelatna tvar je zoledronatna kiselina. Jedna boca 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 Pharma izgleda i sadržaj pakiranja

Zoledronatna kiselina Teva Pharma je bistra i bezbojna otopina. Lijek je dostupan u prozirnim plastičnim bocama.

Svaka boca sadrži 100 ml otopine. Dostupna su pakiranja sa 1, 5 i 10 boca. Pakiranja sa 5 i 10 boca dostupna su samo kao višestruka pakiranja koja sadrže 5 ili 10 pakiranja, od kojih svako sadrži 1 bocu.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nizozemska

Proizvođač

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Táncsics Mihály út 82
H-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 lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland
TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Eesti
UAB "Sicor Biotech" Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

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

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

France
Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

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

Ireland
Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Ísland
ratiopharm Oy, Finnland
Sími: +358 20 180 5900

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

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

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

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

Norge
Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

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

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

Portugal
Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 214 235 910

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

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

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

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

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

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

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

Ostali izvori informacija

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

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Kako pripremiti i primijeniti Zoledronatnu kiselinu Teva Pharma

- Zoledronatna kiselina Teva Pharma 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 Pharma 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 Pharma 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 liječničkom praksom.

Kako čuvati Zoledronatnu kiselinu Teva Pharma

- Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i boci iza „Rok valjanosti“.
- Neotvorena boca ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.
- Nakon otvaranja boce, 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: Informacije za korisnika

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

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

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se 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 Pharma i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primite Zoledronatnu kiselinu Teva Pharma
3. Kako se primjenjuje Zoledronatna kiselina Teva Pharma
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Zoledronatnu kiselinu Teva Pharma
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

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

Zoledronatna kiselina Teva Pharma 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 kortikosteroidima korištenim u liječenju upale 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 Pharma jača kost i na taj način smanjuje vjerojatnost prijeloma. Zoledronatna kiselina Teva Pharma se također koristi u bolesnika koji su nedavno slomili svoj kuk pri maloj traumi kao što je pad pa imaju stoga povećan rizik za sljedeće lomove kosti.

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 Pharma 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 Pharma

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

Ne smijete primati Zoledronatnu kiselinu Teva Pharma:

- ako ste alergični na zoledronatnu kiselinu, druge bisfosfonate ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden 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

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primite Zoledronatnu kiselinu Teva Pharma:

- ako se liječite bilo kojim lijekom koji sadrži zoledronatnu kiselinu, koja je također djelatna tvar u Zolenodratnoj kiselini Teva Pharma (zoledronatna kiselina se koristi u odraslih bolesnika s određenim tipovima raka kako bi se spriječila komplikacije s kostima ili smanjenje udjela kalcija).
- ako imate ili ste imali problema s bubrezima.
- ako ne možete svaki dan uzimati nadomjestke kalcija.
- ako su Vam iz vrata uklonjene neke ili sve paratireoidne žlijezde.
- ako su Vam uklonjeni dijelovi crijeva.

U bolesnika koji primaju Zoledronatnu kiselinu Teva Pharma za osteoporozu prijavljena je nuspojava koja se zove osteonekroza čeljusti (ONJ) (oštećenje koštanog tkiva čeljusti) nakon stavljanja lijeka u promet. ONJ se također može javiti nakon prestanka liječenja.

Važno je nastojati i spriječiti pojavu ONJ jer je to bolno stanje koje može biti teško liječiti. Kako bi se smanjio rizik od razvoja osteonekroze čeljusti trebate poduzeti neke mjere opreza.

Prije nego počnete liječenje Zoledronatnom kiselinom Teva Pharma obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako

- imate bilo kakav problem sa ustima ili zubima kao što je loše zdravlje zuba, bolesti desni ili planirano vađenje zuba;
- ne dobivate rutinsku stomatološku skrb ili duže vrijeme niste obavili pregled kod zubara;
- ste pušač (jer to može povećati rizik problema sa zubima);
- ste se prije liječili bifosfonatima (u svrhu liječenja ili prevencije poremećaja kostiju);
- uzimate lijekove koji se zovu kortikosteroidi (kao što su prednizolon ili deksametazon);
- imate rak.

Vaš liječnik može predložiti da obavite pregled kod zubara prije nego počnete liječenje Zoledronatnom kiselinom Teva Pharma.

Za vrijeme liječenja Zoledronatnom kiselinom Teva Pharma, morate održavati dobru oralnu higijenu (uključujući redovito pranje zuba) i obavljati rutinske preglede kod zubara. Ako nosite protezu pobrinite se da dobro prijanja. Ako ste uslijed liječenja kod zubara ili ako idete na kirurški zahvat zuba (npr. vađenje zuba), obavijestite svog liječnika o Vašem liječenju kod zubara i obavijestite svog zubara da se liječite Zoledronatnom kiselinom Teva Pharma. Odmah se obratite se svom liječniku i zubaru ako imate bilo koji problem s Vašim ustima ili zubima kao što su klimavi zubi, bol ili oticanje, ili ranice koje ne cijele ili iscjedak, jer to mogu biti znakovi osteonekroze čeljusti.

Pretraga za praćenje

Prije svake doze Zoledronatne kiseline Teva Pharma 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 Pharma, prema uputama zdravstvenog radnika.

Djeca i adolescenti

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

Drugi lijekovi i Zoledronatna kiselina Teva Pharma

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

Važno je 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 Pharma 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 primijenite ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ako osjećate omaglicu dok uzimate Zoledronatnu kiselinu Teva Pharma, nemojte upravljati vozilima ili strojevima dok se ne budete osjećali bolje.

Zoledronatna kiselina Teva Pharma sadrži natrij

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

3. Kako se primjenjuje Zoledronatna kiselina Teva Pharma

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 Pharma dva ili više tjedana nakon kirurškog zahvata.

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

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

Pagetova bolest

Za liječenje Pagetove bolesti, Zoledronatnu kiselinu Teva Pharma smiju propisivati samo liječnici koji imaju iskustva u liječenju Pagetove bolesti kosti.

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 Pharma 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 Pharma. 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 Pharma 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 sprečavanju dehidracije. Na dan kad ćete primiti Zoledronatnu kiselinu Teva Pharma možete normalno jesti. To je osobito važno u bolesnika koji uzimaju diuretike („tablete za mokrenje“) i u starijih bolesnika (u dobi od 65 godina ili više).

Ako ste propustili dozu Zoledronatne kiseline Teva Pharma

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

Prije prestanka uzimanja Zoledronatne kiseline Teva Pharma

Ako razmišljate o prekidu liječenja Zoledronatnom kiselinom Teva Pharma, 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 Pharma.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se 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 Pharma. 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 Pharma.

Neke nuspojave mogu biti ozbiljne

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

Nepravilni otkucaji srca (treperenje pretklijetki) zabilježeni su u bolesnika koje su primale Zoledronatnu kiselinu Teva Pharma zbog postmenopauzalne osteoporoze. Trenutačno nije jasno uzrokuje li Zoledronatna kiselina Teva Pharma te nepravilne otkucaje srca, ali morate se javiti liječniku ako osjetite takve simptome nakon što primite Zoledronatnu kiselinu Teva Pharma.

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

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

Vrlo rijetko (može se javiti u do 1 na 10 000 osoba):

Obratite se liječniku ako imate bol u uhu, iscjedak iz uha i/ili infekciju uha. To mogu biti znakovi oštećenja kosti u uhu.

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

Bol u ustima i/ili čeljusti, oticanje ili ranice u ustima ili čeljusti koje ne cijele, iscjedak, utrnutost ili osjećaj težine u čeljusti, klimanje zuba. To bi mogli biti znakovi oštećenja kostiju u čeljusti (osteonekroze). Odmah se obratite svom liječniku i zubaru ako primijetite takve simptome za vrijeme liječenja Zoledronatnom kiselinom Teva Pharma ili nakon prestanka liječenja.

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 Pharma. Važno je da popijete najmanje 2 čaše tekućine (kao što je voda), u roku od nekoliko sati prije primanja Zoledronatne kiseline Teva Pharma, prema uputama zdravstvenog radnika.

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

Zoledronatna kiselina Teva Pharma može uzrokovati i druge nuspojave

Vrlo često: mogu se javiti u više od 1 na 10 ljudi

Vrućica

Često: mogu se javiti u do 1 na 10 ljudi

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, oticanje i/ili bol na mjestu infuzije.

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 ljudi

Gripa, infekcije gornjih dišnih putova, snižen broj crvenih krvnih stanica, gubitak apetita, nesanic, 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, nelagoda u trbuhu, 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 zglobova, mišićna slabost, poremećene vrijednosti bubrenih 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 iz dostupnih podataka)

Teške alergijske reakcije koje uključuju omaglicu i teškoće pri disanju, oticanje uglavnom lica i grla, sniženi krvni tlak, dehidracija uslijed simptoma koji se javljaju nakon primanja doze kao što su vrućica, povraćanje ili proljev.

Prijavljivanje nuspojava

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. 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 Pharma

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

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i vrećici iza „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Čuvati na temperaturi ispod 30°C.
- Nakon otvaranja vrećice, 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 Pharma 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 Pharma izgleda i sadržaj pakiranja

Zoledronatna kiselina Teva Pharma je bistra i bezbojna otopina. 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 pakiranjima sa 5 ili 10 vrećica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nizozemska

Proizvođač

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Táncsics Mihály út 82
H-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 lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland
TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Eesti
UAB "Sicor Biotech" Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

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

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

France
Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

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

Ireland
Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Ísland
ratiopharm Oy, Finnland
Sími: +358 20 180 5900

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

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

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

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

Norge
Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

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

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

Portugal
Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 214 235 910

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

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

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

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

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

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

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

Ostali izvori informacija

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

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Kako pripremiti i primijeniti Zoledronatnu kiselinu Teva Pharma

- Zoledronatna kiselina Teva Pharma 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 Pharma 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 Pharma 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 liječničkom praksom.

Kako čuvati Zoledronatnu kiselinu Teva Pharma

- Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i vrećici iza „Rok valjanosti“.
- Čuvati na temperaturi ispod 30°C.
- Nakon otvaranja vrećice, 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.