

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

Neberegistruotas vaistinis preparatas

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zoledronic acid Teva Pharma 5 mg infuzinis tirpalas buteliukuose

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvieno buteliuko 100 ml tirpalo yra 5 mg zoledrono rūgšties (*acidum zoledronicum*) (monohidrato pavidalu).

Viename mililitre tirpalo yra 0,05 mg zoledrono rūgšties (monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Infuzinis tirpalas.

Skaidrus ir bespalvis tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Osteoporozės gydymas

- moterims po menopauzės
- suaugusiems vyrams

kai padidėjusi kaulų lūžių rizika, įskaitant pacientus, kuriems neseniai įvyko nedidelės traumos sukeltas šlaunikaulio kaklelio lūžis.

Su ilgalaikiu sisteminiu gliukokortikoidų vartojimu susijusios osteoporozės gydymas

- moterims po menopauzės
- suaugusiems vyrams

kai padidėjusi kaulų lūžių rizika.

Suaugusiųjų kaulų Padžeto (*Paget*) ligai gydyti.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Paciento hidratacija prieš Zoledronic acid Teva Pharma vartojimą turi būti pakankama. Tai ypač svarbu senyviems pacientams (≥ 65 metų) ir diuretikais gydomiems asmenims.

Gydantis Zoledronic acid Teva Pharma rekomenduojama vartoti pakankamą kalcio ir vitamino D dozę.

Osteoporozė

Moterų po menopauzės, vyrų osteoporozei ir su ilgalaikiu sisteminiu gliukokortikoidų vartojimu susijusiai osteoporozei gydyti rekomenduojama dozė yra viena 5 mg Zoledronic acid Teva Pharma infuzija į veną vieną kartą per metus.

Optimali osteoporozės gydymo bisfosfonatais trukmė nėra nustatyta. Gydymo pratęsimo būtinybę, remiantis Zoledronic acid Teva Pharma gydymo nauda ir galima rizika konkrečiam pacientui, reikia vertinti periodiškai, ypač praėjus 5 ar daugiau gydymo metų.

Pacientus, kuriems neseniai įvyko nedidelės traumos sukeltas šlaunikaulio kaklelio lūžis, zoledrono rūgštimi rekomenduojama pradėti gydyti praėjus ne mažiau kaip dviem savaitėms po šlaunikaulio kaklelio lūžio atstatymo (žr. 5.1 skyrių). Pacientams, kuriems neseniai įvyko nedidelės traumos sukeltas šlaunikaulio kaklelio lūžis, prieš pirmąją zoledrono rūgšties infuziją rekomenduojama skirti gerti arba injekuoti į raumenis įsotinamąją 50 000 - 125 000 TV vitamino D dozę.

Padžeto (Paget) liga

Padžeto (Paget) ligai gydyti Zoledronic acid Teva Pharma skirti gali tik gydytojas, turintis kaulų Padžeto (Paget) ligos gydymo patirties. Rekomenduojama dozė yra viena 5 mg Zoledronic acid Teva Pharma infuzija į veną. Būtina užtikrinti, kad Padžeto (Paget) liga sergantys pacientai papildomai gautų pakankamai kalcio (mažiausiai 500 mg elementinio kalcio du kartus per parą), bent pirmąsias 10 dienų po Zoledronic acid Teva Pharma vartojimo (žr. 4.4 skyrių).

Kartotiniam Padžeto (Paget) ligos gydymui: specifinių kartotinio gydymo duomenų nėra. Po vieno Padžeto (Paget) ligos gydymo zoledrono rūgštimi kurso pacientams, kuriems gautas atsakas, stebimas ilgas remisijos laikotarpis. Tačiau remiantis medicinine praktika, kartotinio gydymo zoledrono rūgštimi poreikį galima apsvarstyti tiems pacientams, kuriems pasireiškė ligos atkrytis, pagrįstas padidėjusia šarminės fosfatazės koncentracija serume, taip pat tiems, kuriems nebuvo pasiekta normali šarminės fosfatazės koncentracija serume, arba pacientams, kuriems pasireiškia ligos simptomų (žr. 5.1 skyrių).

Ypatingos pacientų grupės

Pacientai, kurių sutrikusi inkstų funkcija

Zoledronic acid Teva Pharma negalima vartoti pacientams, kurių kreatinino klirensas < 35 ml/min. (žr. 4.3 ir 4.4 skyrių).

Pacientams, kurių kreatinino klirensas ≥ 35 ml/min., dozės koreguoti nereikia.

Pacientai, kurių sutrikusi kepenų funkcija

Dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Senyvi asmenys (≥ 65 metų)

Dozės koreguoti nereikia, nes senyvų pacientų vaistinio preparato biologinis prieinamumas, pasiskirstymas ir eliminacija yra panaši kaip ir jaunesnių asmenų.

Vaikų populiacija

Zoledrono rūgšties saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams iki 18 metų neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Leisti į veną.

Zoledronic acid Teva Pharma skiriama per infuzinę sistemą lėtai vienodu greičiu. Infuzijos laikas turi būti ne trumpesnis kaip 15 min. Informacija apie Zoledronic acid Teva Pharma infuziją pateikta 6.6 skyriuje.

Pacientai, gydomi Zoledronic acid Teva Pharma, turėtų gauti pakuotės lapelį ir paciento priminimo kortelę.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai, bet kokiems bisfosfonatams arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Pacientams, kuriems yra hipokalcemija (žr. 4.4 skyrių).
- Sunkus inkstų nepakankamumas, kai kreatinino klirensas yra < 35 ml/min. (žr. 4.4 skyrių).

- Nėštumo ir žindymo laikotarpis (žr. 4.6 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Inkstų funkcija

Zoledronic acid Teva Pharma negalima vartoti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų nepakankamumas (kreatinino klirensas yra < 35 ml/min.), nes šiems pacientams gali padidėti inkstų nepakankamumo rizika.

Po zoledrono rūgšties pavartojimo pastebėta inkstų funkcijos sutrikimo atvejų (žr. 4.8 skyrių), ypač ligoniams, kuriems jau buvo inkstų disfunkcija arba kitokių rizikos veiksnių, įskaitant senyvą amžių, kartu vartojamus nefrotoksinius vaistinius preparatus ar diuretikus (žr. 4.5 skyrių), arba po zoledrono rūgšties pavartojimo atsiradusią dehidraciją. Inkstų funkcijos sutrikimo atvejų pastebėta pacientams po vienkartinės dozės pavartojimo. Ligoniams, kuriems jau buvo sutrikusi inkstų funkcija arba bet kokių aukščiau išvardytų rizikos veiksnių, inkstų nepakankamumas, kuriam gydyti reikėjo skirti dializų procedūras arba kuris pasibaigė mirtimi, pasireiškė retai.

Siekiant sumažinti nepageidaujamų poveikio inkstams pasireiškimo riziką, reikia laikytis toliau išvardytų atsargumo priemonių:

- Prieš skiriant kiekvieną Zoledronic acid Teva Pharma dozę, reikia apskaičiuoti kreatinino klirensą naudojant Cockcroft-Gault formulę pagal tuo metu esantį kūno svorį.
- Laikinas kreatinino padidėjimas kraujo serume gali būti didesnis tiems pacientams, kuriems jau yra sutrikusi inkstų funkcija.
- Rizikos veiksnių turintiems pacientams reikėtų sekti kreatinino koncentraciją kraujo serume.
- Zoledronic acid Teva Pharma reikia skirti atsargiai, kai kartu vartojama kitokių vaistinių preparatų galinčių paveikti inkstų funkciją (žr. 4.5 skyrių).
- Pacientų, ypač senyvo amžiaus ir vartojančių diuretikų, hidratacija prieš Zoledronic acid Teva Pharma vartojimą turi būti pakankama.
- Vienkartinė Zoledronic acid Teva Pharma dozė neturi viršyti 5 mg, o infuzijos trukmė turi būti bent 15 minučių (žr. 4.2 skyrių).

Hipokalcemija

Prieš skiriant Zoledronic acid Teva Pharma, hipokalcemiją reikia koreguoti tinkama kalcio ir vitamino D doze (žr. 4.3 skyrių). Taip pat reikia efektyviai šalinti kitus mineralinių medžiagų apykaitos sutrikimus (pvz., sumažėjusią prieskydinių liaukų funkciją, sutrikusią kalcio absorbciją žarnyne). Gydytojams reikėtų apsvarstyti tokių pacientų klinikinį stebėjimą.

Kaulų Padžeto (*Paget*) ligai yra būdinga sustiprėjusi kaulų apykaita. Dėl greitos zoledrono rūgšties poveikio kaulų apykaitai pradžios gali pasireikšti laikina hipokalcemija, retkarčiais simptomine, kuri ryškiausia būna per pirmąsias 10 dienų po Zoledronic acid Teva Pharma infuzijos (žr. 4.8 skyrių).

Gydantis Zoledronic acid Teva Pharma, rekomenduojama vartoti pakankamą kalcio ir vitamino D dozę. Be to, būtina užtikrinti, kad Padžeto (*Paget*) liga sergantys pacientai papildomai gautų pakankamai kalcio (mažiausiai 500 mg elementinio kalcio du kartus per parą), mažiausiai 10 dienų po Zoledronic acid Teva Pharma vartojimo (žr. 4.2 skyrių).

Pacientus būtina supažindinti su hipokalcemijos požymiais ir tinkamai kliniškai stebėti rizikos laikotarpiu. Padžeto (*Paget*) liga sergantiems pacientams prieš Zoledronic acid Teva Pharma infuziją rekomenduojama nustatyti kalcio koncentraciją serume.

Retai bisfosfonatų, tame tarpe zoledrono rūgšties, vartojantiems pacientams pasireiškė stiprus ir retkarčiais negalią sukeliantis kaulų, sąnarių ir (arba) raumenų skausmas (žr. 4.8 skyrių).

Žandikaulio osteonekrozė (ŽON)

Vaistui patekus į rinką gauta pranešimų apie pasireiškusius ŽON atvejus pacientams, vartojusiems Zoledronic acid Teva Pharma osteoporozės gydymui (žr. 4.8 skyrių).

Tolesnis gydymas ar naujo gydymo kurso pradžia turėtų būti atidėta pacientams, kuriems yra neužgijusių minkštųjų burnos audinių. Pacientams, kuriems būdingi lydinčios rizikos veiksniai, prieš skiriant Zoledronic acid Teva Pharma, rekomenduojama atlikti dantų būklės ištyrimą ir profilaktinį gydymą bei remtis individualiu naudos ir rizikos santykiu vertinimu.

Siekiant įvertinti paciento riziką susirgti ŽON, turi būti atsižvelgiama į šiuos kriterijus:

- Vaistinio preparato stiprumą, kuris slopina kaulų rezorbciją (didesnė rizika didesnio stiprumo junginių), vartojimo būdą (didesnė rizika vartojant parenteraliai) ir kaulų rezorbcijos terapijos kumuliacinę dozę.
- Vėžį, lydinčias patologines būkles (pvz. anemiją, krešumą, infekciją), rūkymą.
- Kartu vartojamus kortikosteroidus, chemoterapiją, angiogenezės inhibitorius, galvos ir kaklo radioterapiją.
- Prastą burnos higieną, periodonto ligas, blogai parinktus protezus, dantų ligos istoriją, invazines dantų procedūras, pvz. dantų traukimą.

Visi pacientai turi būti skatinami palaikyti gerą burnos higieną, atlikti reguliarių dantų patikrinimą, ir iš karto pranešti apie bet kokius burnos ertmės simptomus, tokius kaip dantų slankumą, skausmą ar patinimą, opų negijimą arba išskyras, gydymo zoledrono rūgštimi metu. Gydymo metu, invazinės dantų gydymo procedūros turėtų būti atliekamos atsargiai ir vengiant tiesioginio kontakto su zoledrono rūgštimi.

Gydymo planas pacientams, kuriems atsiranda ŽON turėtų būti sudaromas glaudžiai bendradarbiaujant tarp gydytojo ir odontologo ar burnos chirurgo, kurie turi patirties su ŽON. Jeigu įmanoma, turi būti apsvaistytas laikinas gydymo zoledrono rūgštimi nutraukimas, kol atsistato būklė ir sumažėja rizikos veiksniai.

Išorinio ausies kanalo osteonekrozė

Vartojant bisfosfonatus, tarp pacientų nustatyta išorinio ausies kanalo osteonekrozės atvejų, kurie daugiausia siejami su ilgalaikiu gydymu. Tarp galimų išorinio ausies kanalo osteonekrozės rizikos veiksnių – steroidų vartojimas ir chemoterapija ir (arba) lokalūs rizikos veiksniai, pvz., infekcija arba trauma. Išorinio ausies kanalo osteonekrozės galimybę reikėtų turėti omenyje gydant tuos bisfosfonatų vartojančius pacientus, kuriems pasireiškia su ausimi susijusių simptomų, įskaitant simptomus, kuriuos sukelia lėtinės ausų infekcijos.

Atipiniai šlaunikaulio lūžiai

Gydant bisfosfonatais buvo pastebėti atipiniai šlaunikaulio pogūbriniai ar diafizės lūžiai, visų pirma ilgai nuo osteoporozės gydytiems pacientams. Šie skersiniai ar trumpi įstrižiniai lūžiai gali pasireikšti bet kurioje šlaunikaulio vietoje – nuo pat mažojo gūbrio iki pat virškrumplinės keteros. Šie lūžiai įvyksta po mažos traumos arba ne dėl jos, o kai kurie pacientai kelias savaites ar mėnesius iki pilno šlaunikaulio lūžio jaučia šlaunies ar kirkšnies skausmą, dažnai susijusį su stresinių lūžių radiologiniais požymiais. Lūžiai dažnai būna abipusiai, todėl reikia ištirti bisfosfonatais gydomų pacientų, kuriems yra lūžės šlaunikaulio kūnas, priešingos pusės šlaunikaulį. Be to, buvo pastebėtas blogas tokių lūžių gijimas. Reikia apsvaistyti, ar pacientams, kuriems įtariamas atipinis šlaunikaulio lūžis, gydymo bisfosfonatais nevertėtų nutraukti, kol jam individualiai bus įvertintas naudos ir rizikos santykis.

Pacientams reikia patarti, kad bisfosfonatų vartojimo metu praneštų apie bet kokią šlaunies, klubo ar kirkšnies skausmą, o visus pacientus, kuriems pasireiškia tokie simptomai, reikia ištirti, ar jie nepatyrė nepilno šlaunikaulio lūžio.

Bendrieji įspėjimai

Per pirmąsias tris dienas po Zoledronic acid Teva Pharma dozės pavartojimo pasireiškiančių simptomų dažnį galima sumažinti iš karto po Zoledronic acid Teva Pharma pavartojimo paskyrus paracetamolį ar ibuprofeną.

Onkologinių ligų gydymui yra kitų vaistinių preparatų, kurių veiklioji medžiaga yra zoledrono rūgštis. Zoledronic acid Teva Pharma gydomiems pacientams negalima kartu skirti šių vaistinių preparatų ir kitų bisfosfonatų, kadangi šių medžiagų vartojant kartu, jų poveikis nežinomas.

Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra mažiau kaip 1 mmol natrio (23 mg)/100 ml, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos su kitais vaistiniais preparatais tyrimų neatlikta. Zoledrono rūgštis sistemškai nemetabolizuojama ir *in vitro* neveikia žmogaus citochromo P450 fermentų (žr. 5.2 skyrių). Nelabai daug zoledrono rūgšties (maždaug 43-55%) jungiasi su plazmos baltymais, todėl mažai tikėtina sąveika su vaistais, kurie gerai jungiasi su plazmos baltymais.

Zoledrono rūgštis išsiskiria pro inkstus. Atsargumo priemonių reikia laikytis, kai Zoledronic acid Teva Pharma vartojama kartu su vaistais, galinčiais turėti reikšmingą įtaką inkstų funkcijai (pvz., aminoglikozidais ar diuretikais, galinčiais sukelti dehidraciją) (žr. 4.4 skyrių).

Pacientams, kurių inkstų veikla sutrikusi, gali padidėti sisteminė kartu vartojamų pirmiausia pro inkstus šalinamų vaistinių preparatų ekspozicija.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys

Zoledronic acid Teva Pharma nerekomenduojama vartoti vaisingo amžiaus moterims.

Nėštumas

Zoledronic acid Teva Pharma negalima vartoti nėštumo metu (žr. 4.3 skyrių). Reikiamų duomenų apie zoledrono rūgšties vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį zoledrono rūgšties poveikį reprodukcijai, įskaitant sklaidos defektus (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas.

Žindymas

Zoledronic acid Teva Pharma negalima vartoti žindymo metu (žr. 4.3 skyrių). Nežinoma, ar zoledrono rūgšties patenka į motinos pieną.

Vaisingumas

Buvo tirtas galimas nepageidaujamas zoledrono rūgšties poveikis žiurkių ir jų F1 kartos palikuonims. Nustatytas ryškiai sustiprėjęs farmakologinis preparato poveikis, siejamas su skeleto kalcio mobilizacijos slopinimu ir dėl to pasireiškiančia hipokalcemija visumo laikotarpiu (t.y., bisfosfonatų grupei būdingas poveikis) bei distocija; dėl šių priežasčių tyrimas buvo nutrauktas anksčiau laiko. Taigi šie rezultatai neleido tiksliai nustatyti zoledrono rūgšties poveikio žmonių vaisingumui.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Nepageidaujamos reakcijos, pvz., galvos svaigimas, gali pakenkti gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Iš viso nepageidaujamų reakcijų po infuzijos pasireiškė 44,7%, 16,7% ir 10,2% pacientų atitinkamai po pirmosios, antrosios ir trečiosios infuzijų. Po pirmosios infuzijos pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų dažnis buvo: karščiavimas (17,1%), mialgija (7,8%), į gripą panašūs simptomai (6,7%), artralgija (4,8%) ir galvos skausmas (5,1%). Šių reakcijų pasireiškimo dažnis ženkliai mažėjo skiriant kitas kasmetines zoledrono rūgšties dozes. Dauguma šių reakcijų pasireiškia per pirmąsias tris dienas po zoledrono rūgšties infuzijos. Dauguma šių reakcijų buvo nesunkios ar vidutinio sunkumo ir išnyko per tris dienas nuo jų pradžios. Mažesnės apimtys klinikinio tyrimo, kurio metu buvo taikoma nepageidaujamų reakcijų profilaktika, šių reakcijų po zoledrono rūgšties infuzijos pasireiškė mažesnei daliai pacientų (19,5%, 10,4% ir 10,7% atitinkamai po pirmosios, antrosios ir trečiosios infuzijų).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

1 lentelėje nurodytos nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal MedDRA organų sistemų klases ir pasireiškimo dažnį. Pasireiškimo dažnis nurodytas naudojant tokius dažnio apibūdinimus: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$) labai reti ($< 1/10000$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė

Infekcijos ir infestacijos	Nedažni	Gripas, nazofaringitas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Nedažni	Anemija
Imuninės sistemos sutrikimai	Dažnis nežinomas**	Padidėjusio jautrumo reakcijos, retus anafilaksinės reakcijos ar šoko atvejus
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Dažni	Hipokalcemija*
	Nedažni	Sumažėjęs apetitas
Psichikos sutrikimai	Nedažni	Nemiga
Nervų sistemos sutrikimai	Dažni	Galvos skausmas ir svaigimas
	Nedažni	Letargija, parestezija, pataloginis mieguistumas, tremoras, sinkopė, sutrikęs skonio pojūtis
Akių sutrikimai	Dažni	Akių hiperemija
	Nedažni	Konjunktyvitas, akies skausmas
	Reti	Uveitas, episkleritas, iritas
	Dažnis nežinomas**	Odenos ir visų akies audinių uždegimas
Ausų ir labirintų sutrikimai	Nedažni	Svaigulys
Širdies sutrikimai	Dažni	Prieširdžių virpėjimas
	Nedažni	Širdies plakimas
Kraujagyslių sutrikimai	Nedažni	Hipertenzija, veido ir kaklo raudonis
	Dažnis nežinomas**	Hipotenzija (rizikos veiksnių turintiems pacientams)
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Nedažni	Kosulys, dusulys
Virškinimo trakto sutrikimai	Dažni	Pykinimas, vėmimas, viduriavimas
	Nedažni	Dispepsija, viršutinės pilvo dalies skausmas, pilvo

		skausmas, gastroezofaginio reflukso liga, vidurių užkietėjimas, sausumas burnoje, ezofagitas, dantų skausmas, gastritas[#]
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>	<i>Nedažni</i>	Bėrimas, per didelis prakaitavimas, niežulys, eritema
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>	<i>Dažni</i>	Mialgija, artralgija, kaulų skausmas nugaros skausmas, galūnių skausmas
	<i>Nedažni</i>	Kaklo skausmas, skeleto raumenų sąstingis, patinę sąnariai, raumenų spazmai, peties skausmas, krūtinės ląstos skeleto raumenų skausmas, skeleto ir raumenų skausmas, sustingę sąnariai, artritas, raumenų silpnumas
	<i>Reti</i>	Atipiniai šlaunikaulio pogūbriniai ir diafizės lūžiai† (nepageidaujama reakcija į bisfosfonatų klasės preparatus)
	<i>Labai reti</i>	Išorinio ausies kanalo osteonekrozė† (bisfosfonatų grupės vaistams būdinga nepageidaujama reakcija)
	<i>Dažnis nežinomas**</i>	Žandikaulio osteonekrozė (žr. 4.4 skyrių ir 4.8 skyriaus poskyrį „Grupei būdingi poveikiai“)
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>	<i>Nedažni</i>	Padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje, poliakiurija, proteinurija
	<i>Dažnis nežinomas**</i>	Inkstų veiklos sutrikimas. Gauta retų pranešimų apie inkstų nepakankamumo, kuriam gydyti reikėjo skirti dializų procedūras arba kuris pasibaigė mirtimi, atvejus, ypač ligoniams, kuriems jau buvo inkstų disfunkcija arba kitokių rizikos veiksnių, įskaitant senyvą amžių, kartu vartojamus nefrotoksinius vaistinius preparatus ar diuretikus, arba po pavartojimo atsiradusią dehidraciją (žr. 4.4 skyrių ir 4.8 skyriaus poskyrį „Grupei būdingi poveikiai“)
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	<i>Labai dažni</i>	Karščiavimas
	<i>Dažni</i>	Į gripą panašūs simptomai, šaltkrėtis, nuovargis, astenija, skausmas, negalavimas, infuzijos vietos reakcijos
	<i>Nedažni</i>	Periferinė edema, troškulys,

	<i>Dažnis nežinomas**</i>	ūminės fazės reakcijos, nekardialinės kilmės krūtinės lūštos skausmas Antrinė dehidracija, kuri pasireiškia dėl po vaisto pavartojimo atsiradusių simptomų, pvz., karščiavimo, vėmimo ir viduriavimo
Tyrimai	<i>Dažni</i>	Padidėjusi C reaktyvaus baltymo koncentracija
	<i>Nedažni</i>	Sumažėjusi kalcio koncentracija kraujyje

Pastebėta pacientams, kartu vartojantiems gliukokortikoidų.

* Dažni tik Padžeto (*Paget*) liga sergantiems pacientams.

** Paremti pranešimais, gautais vaistiniam preparatui patekus į rinką. Įvertinus turimus duomenis, dažnio nustatyti negalima.

† Nustatyti vaistinį preparatą vartojant po rinkodaros teisės suteikimo.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Prieširdžių virpėjimas

HORIZON- Pivotal Fracture Trial [PFT] (žr. 5.1 skyrių) tyrimo metu bendras prieširdžių virpėjimo pasireiškimo dažnis zoledrono rūgštį ir placebą vartojusių pacientų tarpe buvo atitinkamai 2,5% (96 iš 3 862 pacientų) ir 1,9% (75 iš 3 852 pacientų). Sunkių prieširdžių virpėjimo atvejų pasireiškimo dažnis zoledrono rūgštį vartojusių pacientų tarpe buvo didesnis (1,3%) (51 iš 3 862 pacientų), lyginant su vartojusiais placebą (0,6%) (22 iš 3 852 pacientų). Padidėjusio prieširdžių virpėjimo pasireiškimo dažnio mechanizmas nežinomas. Osteoporozės tyrimų (PFT, HORIZON- Recurrent Fracture Trial [RFT]) metu bendras prieširdžių virpėjimo dažnis pacientams, vartojusiems zoledrono rūgštį (2,6%) ar placebą (2,1%), buvo panašus. Bendras sunkių prieširdžių virpėjimo nepageidaujamų reiškinių dažnis zoledrono rūgšties ar placebo vartojusiems pacientams buvo atitinkamai 1,3% ir 0,8%.

Grupei būdingi poveikiai:

Inkstų funkcijos sutrikimas

Zoledrono rūgšties vartojimas buvo susijęs su inkstų funkcijos sutrikimu, kuris pasireiškė susilpnėjusia inkstų veikla (t.y. padidėjusiu serumo kreatinino kiekiu) ir retai ūminiu inkstų nepakankamumu. Po zoledrono rūgšties vartojimo stebėtas inkstų funkcijos sutrikimas, ypač pacientams, kuriems jau buvo inkstų disfunkcija ar papildomų rizikos veiksnių (pvz., senyvas amžius, onkologinėmis ligomis sergantys pacientai, gaunantys chemoterapiją, kartu vartojantys nefrotoksinių vaistinių preparatų ar diuretikų, kai yra didelė laipsnio dehidracija). Daugelis šių pacientų vartojo 4 mg dozę kas 3-4 savaites, tačiau sutrikusi inkstų funkcija stebėta ir pacientams po vienkartinės dozės.

Osteoporoze sergančių pacientų klinikinio tyrimo duomenimis, kreatinino klirenso pokytis (matuojant kasmet prieš skiriant vaisto) ir inkstų nepakankamumo bei sutrikusios jų veiklos pasireiškimo dažnis tris metus zoledrono rūgštį ir placebą vartojusių pacientų tarpe buvo panašūs. Stebėtas praeinantis padidėjęs serumo kreatinino kiekis pirmąsias 10 dienų 1,8% zoledrono rūgšties vartojusių pacientų, palyginus su 0,8% placebo vartojusių pacientų.

Hipokalcemija

Osteoporoze sergančių pacientų klinikinio tyrimo duomenimis, po zoledrono rūgšties vartojimo maždaug 0,2% pacientų ženkliai sumažėjo serumo kalcio kiekis (mažiau nei 1,87 mmol/l). Simptominių hipokalcemijos atvejų nebuvo stebėta.

Padžeto (*Paget*) liga sergančių pacientų klinikinio tyrimo duomenimis, simptominė hipokalcemija stebėta maždaug 1% pacientų, visais atvejais jie pasveiko.

Remiantis laboratoriniais tyrimais, praeinantis asimptominis sumažėjęs kalcio kiekis žemiau normos ribų (mažiau nei 2,10 mmol/l) pasireiškė 2,3% zoledrono rūgštimi gydytų didelės apimties

klinikiniame tyrime dalyvavusių pacientų, palyginus su 21% zoledrono rūgštimi gydytų ir Padžeto (*Paget*) ligos klinikiniuose tyrimuose dalyvavusių pacientų. Hipokalcemijos dažnis buvo žymiai mažesnis skiriant kartotines vaisto infuzijas.

Visi osteoporozę sergančių moterų po menopauzės, kliniškai reikšmingų lūžių profilaktikos po įvykusio šlaunikaulio kaklelio lūžio ir Padžeto (*Paget*) ligos klinikiniuose tyrimuose dalyvavę pacientai vartojo pakankamai vitamino D ir kalcio (taip pat žr. 4.2 skyrių). Kliniškai reikšmingų lūžių profilaktikos po neseniai įvykusio šlaunikaulio kaklelio lūžio klinikinio tyrimo metu pacientėms vitamino D koncentracija nusistovėjusia tvarka nebuvo tiriama, tačiau daugelis pacienčių vartojo įsotinamąją vitamino D dozę prieš zoledrono rūgšties infuziją (žr. 4.2 skyrių).

Vietinės reakcijos

Didelės apimties klinikinio tyrimo duomenimis, vartojant zoledrono rūgšties pasireiškė vietinių infuzijos vietos reakcijų (0,7%), pvz., paraudimas, patinimas ir (arba) skausmas.

Žandikaulio osteonekrozė

Buvo aprašyta žandikaulio osteonekrozės atvejų, daugiausia vėžiu sergantiems pacientams, gydomiems vaistiniaisiais preparatais, kurie slopina kaulų rezorbciją, tame tarpe zoledrono rūgštimi (žr. 4.4 skyrių). Didelės apimties klinikinio tyrimo su 7 736 pacientais metu žandikaulio osteonekrozė pasireiškė vienam zoledrono rūgštimi gydytam pacientui ir vienam placebo vartojusiam pacientui. Vaistui patekus į rinką gauta pranešimų apie pasireiškusius ŽON atvejus pacientams, vartojusiems Zoledronic acid Teva Pharma.

Pranešimas apie įtariamąs nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamąs nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamąs nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Klinikinės ūminio preparato perdozavimo patirties trūksta. Pacientus, kurie gavo didesnę negu rekomenduojama vaisto dozę, reikia atidžiai stebėti. Perdozavimo sukeltą kliniškai reikšmingą hipokalcemiją galima koreguoti geriamuoju kalciumu ir (ar) intravenine kalcio gliukonato infuzija.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vaistai kaulų ligoms gydyti, bisfosfonatai, ATC kodas – M05BA08.

Veikimo mechanizmas

Zoledrono rūgštis priklauso azoto turinčių bisfosfonatų klasei ir pirmiausiai veikia kaulus. Ji yra osteoklastų medijuojamas kaulų rezorbcijos inhibitorius.

Farmakodinaminis poveikis

Selektyvus bisfosfonatų poveikis kaulams paremtas dideliu jų afinitetu mineralizuotam kaului.

Svarbiausias molekulinis zoledrono rūgšties taikinytis osteoklaste yra fermentas farnesil-pirofosfato sintazė. Ilga zoledrono rūgšties veikimo trukmė paaiškinama dideliu jos prisijungimo prie aktyviosios farnesil-pirofosfato sintazės srities afinitetu bei stipriu prisijungimo prie kaulų mineralinių medžiagų afinitetu.

Gydant zoledrono rūgštimi greitai sumažėja kaulų apykaitos greitis, kuris yra padidėjęs po menopauzės; stipriausias poveikis kaulų rezorbcijos žymenims stebimas 7 dieną, o formavimosi

žymenims – 12 savaitę. Po to kaulų apykaitos žymenys stabilizuojasi prieš menopauzę buvusiose ribose. Kasmet skiriant kartotinę dozę, kaulų apykaitos žymenys labiau nesumažėjo.

Klinikinis veiksmingumas gydant osteoporozę po menopauzės (PFT)

Zoledrono rūgšties veiksmingumas ir saugumas, vartojant 5 mg dozę kartą per metus 3 metus iš eilės, buvo įrodytas moterų po menopauzės klinikinio tyrimo metu. Šiame tyrime dalyvavo 7 736 65–89 metų moterys, kurių šlaunikaulio kaklelio kaulų mineralų tankio (KMT) T balas įvertintas $\leq -1,5$ ir kurioms nustatyti bent du lengvi ar vienas vidutinio sunkumo slankstelio lūžiai, arba kurių šlaunikaulio kaklelio KMT T balas įvertintas $\leq -2,5$ ir kurioms buvo slankstelio lūžių ar jų nebuvo. 85% pacienčių anksčiau bisfosfonatų nevartojo. Moterims, kurioms buvo įvertintas slankstelių lūžių dažnis, nebuvo skiriama papildomų vaistų osteoporozei gydyti, tuo tarpu šių vaistų buvo galima skirti toms moterims, kurioms buvo įvertintas tik šlaunikaulio ir visų kliniškai reikšmingų lūžių dažnis. Papildomi vaistai osteoporozei gydyti buvo: kalcitoninas, raloksifenas, tamoksifenas, pakaitinė hormonų terapija, tibolonas (kitų bisfosfonatų skirti nebuvo galima). Visos moterys kasdien vartojo po 1000–1500 mg elementinio kalcio ir 400–1200 TV vitamino D papildų per parą.

Poveikis morfometriniams stuburo slankstelių lūžiams

Zoledrono rūgštis reikšmingai sumažino vieno ar kelių naujų slankstelių lūžių dažnį per trejus metus (anksčiausiai poveikis stebėtas vertinant po vienerių metų, žr. 2 lentelę).

2 lentelė Poveikio slankstelių lūžiams po 12, 24 ir 36 mėnesių santrauka

Baigtis	Zoledrono rūgštis (%)	Placebas (%)	Absoliutus lūžių dažnio sumažėjimas % (CI)	Santykinis lūžių dažnio sumažėjimas % (CI)
Mažiausiai vienas naujas slankstelio lūžis (0-1 metai)	1,5	3,7	2,2 (1,4; 3,1)	60 (43; 72)**
Mažiausiai vienas naujas slankstelio lūžis (0-2 metai)	2,2	7,7	5,5 (4,4; 6,6)	71 (62; 78)**
Mažiausiai vienas naujas slankstelio lūžis (0-3 metai)	3,3	10,9	7,6 (6,3; 9,0)	70 (62; 76)**
** p < 0,0001				

75 metų ir vyresniems zoledrono rūgšties vartojusiems pacientams slankstelių lūžių rizika sumažėjo 60%, palyginti su placebo grupe (p < 0,0001).

Poveikis šlaunikaulio lūžiams

Zoledrono rūgštis 3 metų laikotarpiu darė pastovų poveikį, lėmusį šlaunikaulio lūžių rizikos sumažėjimą 41% (95% PI: 17 - 58%). Šlaunikaulio lūžių dažnis zoledrono rūgštimi gydomoms pacientėms buvo 1,44%, vartojančioms placebo 2,49%. Šis lūžių rizikos sumažėjimas anksčiau bisfosfonatų nevartojusioms pacientėms buvo 51%, pacientams, kuriems buvo leista kartu vartoti kitų vaistinių preparatų nuo osteoporozės - 42%.

Poveikis visiems kliniškai reikšmingiems lūžiams

Visi kliniškai reikšmingi lūžiai buvo patvirtinti remiantis radiografiniais ir (arba) klinikiniais įrodymais. Rezultatų suvestinė pateikiama 3 lentelėje.

3 lentelė Kliniškai reikšmingų lūžių dažnio per 3 metus kintamojo palyginimas tarp gydymo grupių

Baigtis	Zoledrono rūgštis (N=3 875) lūžių dažnis (%)	Placebo (N=3 861) lūžių dažnis (%)	Absolūtus lūžių dažnio sumažėjimas % (PI)	Santykinis lūžių dažnio rizikos sumažėjimas % (PI)
Bet kuris kliniškai reikšmingas lūžis (1)	8,4	12,8	4,4 (3; 5,8)	33 (23, 42)**
Kliniškai reikšmingas slankstelio lūžis (2)	0,5	2,6	2,1 (1,5; 2,7)	77 (63, 86)**
Ne slankstelio lūžis (1)	8,0	10,7	2,7 (1,4; 4)	25 (13, 36)*
*p vertė <0,001, **p vertė <0,0001 (1) išskyrus rankų ir kojų pirštų bei veido kaulų lūžius (2) įskaitant kliniškai reikšmingus krūtininių ir juosmeninių slankstelių lūžius				

Poveikis kaulų mineralų tankiui (KMT)

Zoledrono rūgštis reikšmingai padidino juosmeninių slankstelių, šlaunikaulio ir distalinės stipinkaulio dalies KMT palyginus su placebo grupe (vertinant po 6, 12, 24 ir 36 mėnesių). Gydant zoledrono rūgštimi per 3 metus 6,7% padidėjo juosmeninių slankstelių KMT, 6,0% viso šlaunikaulio, 5,1% šlaunikaulio kaklelio ir 3,2% distalinės stipinkaulio dalies KMT palyginus su placebo.

Kaulų histologija

152 osteoporozės sergančioms moterims po menopauzės, gydytoms zoledrono rūgštimi (N=82) arba placebo (N=70), praėjus 1 metams po trečiosios kasmetinės dozės infuzijos buvo paimtos klubakaulio skiauterės kaulo biopsijos. Histomorfometriniai tyrimai parodė 63% sumažėjusią kaulų apykaitą. Zoledrono rūgštimi gydytoms pacientėms nebuvo nustatyta osteomalacijos, kaulų čiulpų fibrozės ar tinklinio kaulo formavimosi požymių. Beveik visose iš 82 zoledrono rūgštimi gydytų pacienčių kaulų biopsijų buvo randama tetraciklino. Mikrokompiuterinės tomografijos (μKT) tyrimas parodė padidėjusį trabekulinio kaulo tūrį bei labiau išsaugotą trabekulinę kaulo struktūrą zoledrono rūgštimi gydytoms pacientėms palyginus su placebo grupe.

Kaulų apykaitos žymenys

Tyrimo metu periodiškai nuo 517 iki 1 246 pacienčių buvo tiriami kaulams specifinės šarminės fosfatazės (KSŠF), serumo I tipo kolageno N-terminalinio propeptido (PINP) ir serumo beta-C-telopeptidų (b-CTx) rodikliai. Gydant 5 mg zoledrono rūgšties doze kasmet, reikšmingai sumažėjo kaulams specifinės šarminės fosfatazės (KSŠF) kiekis: po 12 mėnesių jos kiekis lyginant su pradiniu sumažėjo 30% ir išliko 28% mažesnis nei pradinis po 36 mėnesių. (PINP) kiekis po 12 mėnesių lyginant su pradiniu reikšmingai sumažėjo 61% ir išliko 52% mažesnis nei pradinis po 36 mėnesių. (b-CTx) kiekis po 12 mėnesių lyginant su pradiniu reikšmingai sumažėjo 61% ir išliko 55% mažesnis nei pradinis po 36 mėnesių. Viso tyrimo metu tiriant kiekvienų metų pabaigoje, kaulų apykaitos žymenys buvo rodikliai iki menopauzės ribose. Kartotinės dozės kaulų apykaitos žymenų stipriau nemažino.

Poveikis ūgiui

Trijų metų trukmės osteoporozės klinikinio tyrimo metu kiekvienais metais buvo matuojamas pacienčių ūgis stovint, naudojant stadiometrą. Zoledrono rūgšties vartojusių pacienčių tarpe ūgis sumažėjo maždaug 2,5 mm mažiau nei placebo grupėje (95% CI: 1,6 mm; 3,5 mm) [p<0,0001].

Negalios dienos

Zoledrono rūgštis reikšmingai sumažino vidutinį riboto aktyvumo praleistų lovoje dėl nugaros skausmo dienų skaičių atitinkamai 17,9 dienos ir 11,3 dienos, palyginus su placebo grupe. Zoledrono rūgštis reikšmingai sumažino vidutinį riboto aktyvumo ir praleistų lovoje dėl lūžių dienų skaičių atitinkamai 2,9 dienos ir 0,5 dienos, palyginus su placebo grupe (visiems atvejams p<0,01).

Klinikinis veiksmingumas, gydant osteoporozę pacientams, kuriems po neseniai įvykusio šlaunikaulio kaklelio lūžio yra padidėjusi lūžių rizika (RFT)

Klinikinio tyrimo metu kliniškai nustatomų lūžių, įskaitant slankstelių, ne slankstelių ir šlaunikaulio lūžius, pasireiškimo dažnis buvo tiriamas 2 127 50–95 metų (vidutinis amžius 74,5 metų) vyrams ir moterims, kuriems neseniai (per paskutines 90 dienų) įvyko nedidelės traumos sukeltas šlaunikaulio lūžis ir kurie vidutiniškai 2 metus buvo gydomi tiriamuoju preparatu, stebint jų būklę. Maždaug 42% pacientų šlaunikaulio kaklelio KMT T balas buvo mažesnis kaip -2,5, ir maždaug 45% pacientų šlaunikaulio kaklelio KMT T balas buvo didesnis kaip -2,5. Zoledrono rūgštis buvo infuzuojama kartą per metus tol, kol mažiausiai 211 tyrime dalyvavusių pacientų įvyko patvirtintas kliniškai nustatomas lūžis. Vitamino D koncentracija įprasta tvarka nebuvo tiriamą, tačiau daugeliui pacientų, likus 2 savaitėms iki zoledrono rūgšties infuzijos, buvo skirta gerti ar į raumenis įnekuota išotinė vitamino D dozė (50 000–125 000 TV) vitamino D dozė. Visi tiriamieji vartojo po 1 000–1 500 mg elementinio kalcio ir 800–1 200 TV vitamino D papildų per parą. Devyniasdešimt penkiems procentams pacientų, kuriuos, praėjus dviem ar daugiau savaičių po šlaunikaulio kaklelio lūžio sugijimo, buvo pradėta gydyti zoledrono rūgšties infuzija, vidutinė gydymo infuzijomis pradžia po šlaunikaulio kaklelio lūžio sugijimo buvo 6 savaitės. Pirmaeilė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo kliniškai nustatomų lūžių dažnis klinikinio tyrimo metu.

Poveikis visiems kliniškai nustatomiems lūžiams

Kliniškai nustatomų lūžių dažnis pateiktas 4-ojoje lentelėje.

4 lentelė Kliniškai nustatomų lūžių dažnio gydomų pacientų grupėse palyginimas

Baigtis	Zoledrono rūgštis (N=1 065) lūžių dažnis (%)	Placebo (N=1 062) lūžių dažnis (%)	Absolūtus lūžių dažnio sumažėjimas % (PI)	Santykinis lūžių dažnio rizikos sumažėjimas % (PI)
Bet koks kliniškai nustatomas lūžis (1)	8,6	13,9	5,3 (2,3; 8,3)	35 (16, 50)**
Kliniškai nustatomas slankstelio lūžis (2)	1,7	3,8	2,1 (0,5; 3,7)	46 (8, 68)*
Ne slankstelio lūžis (1)	7,6	10,7	3,1 (0,3; 5,9)	27 (2, 45)*
*p vertė < 0,05, **p vertė < 0,01 (1) išskyrus rankų ir kojų pirštų bei veido kaulų lūžius (2) įskaitant kliniškai nustatomus krūtininių ir juosmeninių slankstelių lūžius				

Tyrimas nebuvo skirtas reikšmingam šlaunikaulio lūžio skirtumui nustatyti, tačiau pastebėta naujo šlaunikaulio lūžio mažėjimo tendencija.

Zoledrono rūgštimi gydytų pacientų mirtingumas dėl visų priežasčių buvo 10% (101 pacientas), placebo vartojusių – 13% (141 pacientas). Šis skirtumas atitinka mirtingumo dėl visų priežasčių rizikos sumažėjimą 28% (p=0,01).

Uždelsto šlaunikaulio lūžio gijimo dažnis zoledrono rūgštimi ar placebo gydomiems pacientams buvo panašus (atitinkamai 34 atvejai [3,2%] ir 29 atvejai [2,7%]).

Poveikis kaulų mineralų tankiui (KMT)

HORIZON-RFT klinikinio tyrimo metu gydymas zoledrono rūgštimi, palyginti su gydymu placebo, reikšmingai padidino visų matavimų metu nustatytą šlaunikaulio ir šlaunikaulio kaklelio KMT. 24 mėnesių gydymas zoledrono rūgštimi, palyginti su gydymu placebo, bendrą šlaunikaulio KMT padidino 5,4%, šlaunikaulio kaklelio KMT – 4,3%.

Klinikinis veiksmingumas vyrams

Į HORIZON-RFT klinikinį tyrimą buvo įtraukti atsitiktinių imčių būdu atrinkti 508 vyrai, iš kurių 185 pacientams po 24 mėnesių buvo įvertintas KMT. 24-ąjį gydymo mėnesį zoledrono rūgštimi

gydomiems vyrams reikšmingas bendro šlaunikaulio KMT padidėjimas 3,6 buvo panašus į HORIZON-PFT klinikiniame tyrime dalyvavusių moterų po menopauzės padidėjimą. Klinikinis tyrimas nebuvo skirtas įrodyti kliniškai nustatomo kaulų lūžio dažnio sumažėjimą vyrams, tačiau kliniškai nustatomų lūžių dažnis zoledrono rūgštimi gydomiems vyrams buvo 7,5%, vartojantiems placebo - 8,7%.

Kito klinikinio tyrimo (CZOL446M2308), kuriame dalyvavo vyrai, duomenys rodo, kad atsižvelgiant į procentinį juosmeninės stuburo dalies KMT pokytį, palyginti su pradiniu, po 24 gydymo mėnesių, gydymas kartą per metus infuzuojama zoledrono rūgštis nebuvo blogesnės kokybės už gydymą kartą per savaitę vartojamu alendronatu.

Klinikinis veiksmingumas gydant su ilgalaikiu sisteminiu gliukokortikoidų vartojimu susijusią osteoporozę

Zoledrono rūgšties veiksmingumas ir saugumas gydant ir apsaugant nuo su ilgalaikiu sisteminiu gliukokortikoidų vartojimu susijusios osteoporozės buvo tirtas randomizuoto, daugiacentrio, dvigubai aklų, stratifikuoto, aktyviu palyginamuoju preparatu kontroliuojamo klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo 833 18-85 metų vyrai ir moterys (vyrų vidutinis amžius buvo 56,4 metų, o moterų – 53,5 metų), gydyti > 7,5 mg per parą geriamojo prednizono (ar ekvivalentiško preparato) doze, metu. Pacientai buvo suskirstyti pagal atsaką į gliukokortikoidų vartojimo trukmę iki randomizacijos (≤ 3 mėnesius palyginus > 3 mėnesiais). Klinikinis tyrimas truko vienerius metus. Pacientai atsitiktiniu būdu buvo suskirstyti į dvi grupes, vienai grupei buvo skiriama vienkartinė 5 mg zoledrono rūgšties infuzija, o kitai grupei vienerius metus skiriama 5 mg geriamojo rizedronato dozė per parą. Visiems tiriamiesiems papildomai buvo skiriama 1 000 mg elementinio kalcio ir 400-1000 TV vitamino D per parą. Preparato veiksmingumas buvo įrodytas, jei jo poveikis buvo ne prastesnis kaip rizedronato, vertinant juosmeninės stuburo dalies KMT procentinį pokytį po 12 mėnesių nuo pradinio lygio, atitinkamai gydymo ir prevencijos populiacijose. Viso vienerių metų trukmės tyrimo metu dauguma pacientų ir toliau vartojo gliukokortikoidų.

Poveikis kaulų mineralų tankiui (KMT)

Juosmeninių slankstelių ir šlaunikaulio kaklelio KMT po 12 mėnesių reikšmingai labiau padidėjo zoledrono rūgšties vartojusiųjų grupėje, lyginant su rizedronato grupe (visų reikšmių $p < 0,03$). Pacientų populiacijoje, kurie vartojo gliukokortikoidus ilgiau nei 3 mėnesius iki randomizacijos, zoledrono rūgštis padidino juosmeninių slankstelių KMT 4,06%, lyginant su 2,71% rizedronato vartojusiųjų grupėje (vidutinis skirtumas: 1,36%; $p < 0,001$). Pacientų populiacijoje, kurie vartojo gliukokortikoidus 3 mėnesius iki randomizacijos ar trumpiau, zoledrono rūgštis padidino juosmeninių slankstelių KMT 2,60%, lyginant su 0,64% rizedronato vartojusiųjų grupėje (vidutinis skirtumas: 1,96%; $p < 0,001$). Tyrimas nebuvo skirtas įrodyti kliniškai nustatomo kaulų lūžio dažnio sumažėjimą, lyginant su rizedronatu. Zoledrono rūgštimi gydytų pacientų grupėje nustatyti 8 lūžių atvejai lyginant su rizedronato vartojusiųjų grupėje – 7 atvejai ($p = 0,8055$).

Klinikinis veiksmingumas gydant kaulų Padžeto (Paget) ligą

Zoledrono rūgštis tirta vyresniems kaip 30 metų vyrams ir moterims, sergantiems pirmine nesunkia ar vidutinio sunkumo kaulų Padžeto (Paget) liga (kai medianinė šarminės fosfatazės koncentracija serume buvo 2,6-3,0 kartus didesnė už viršutinę amžiui specifiską normos ribą tyrimo pradžioje), patvirtinta radiografiškai.

Dviejų 6 mėnesių lyginamųjų tyrimų metu buvo įrodytas vienos 5 mg zoledrono rūgšties infuzijos efektyvumas lyginant su 2 mėnesius vartojamu rizedronatu po 30 mg per parą. Po 6 mėnesių 96% (169/176) zoledrono rūgštimi gydytų pacientų gautas atsakas ir 89% (156/176) sunormalėjo šarminės fosfatazės koncentracija kraujo serume, palyginti su atitinkamai 74% (127/171) ir 58% (99/171) rizedronatu gydytų pacientų (visur $p < 0,001$).

Apibendrinus rezultatus pastebėta, kad per šešis mėnesius ir zoledrono rūgštis, ir risedronatas panašiai sumažino skausmo stiprumą ir trikdančio jo poveikio rodiklius lyginant su pradiniu lygiu.

Pacientai, kuriems gydomasis poveikis buvo gautas pagrindinio 6 mėnesių tyrimo pabaigoje, galėjo dalyvauti tolesniame stebėjimo tyrime. 143 zoledrono rūgštimi gydyti ir 107 rizedronatu gydyti

pacientai dalyvavo pratęstame stebėjimo tyrime. Po medianinės 18 mėnesių stebėjimo po vaisto vartojimo trukmės 141 zoledrono rūgštimi gydytam pacientui išliko gydomasis atsakas lyginant su 71 rizedronatu gydytu pacientu. Tai atitinka 96% atkryčio rizikos sumažėjimą zoledrono rūgštimi, palyginti su rizedronatu, gydytiems pacientams.

Po 6 gydymo 5 mg zoledrono rūgštimi mėnesių septyniems Padžeto (Paget) liga sergantiems pacientams tirta kaulo histologija. Kaulų biopsijos rezultatai parodė normalios kokybės kaulą be sutrikusio kaulų remodeliavimo ir mineralizacijos defektų požymių. Šie rezultatai atitiko sunormalėjusios kaulų apykaitos biocheminius žymenis.

Europos vaistų agentūra atleido nuo įsipareigojimo pateikti tyrimų, atliktų su referenciniu vaistiniu preparatu, kurio sudėtyje yra zoledrono rūgšties, su visais vaikų populiacijos pogrupiais, gydant kaulų Padžeto (Paget) ligą, osteoporozę moterims po menopauzės, kurioms padidėjusi kaulų lūžių rizika, osteoporozę vyrams, kuriems padidėjusi kaulų lūžių rizika, bei apsaugant nuo kliniškai reikšmingų lūžių vyrams ir moterims, kuriems įvykęs šlaunikaulio kaklelio lūžis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Po vienkartinį ir kartotinių 5 minučių ir 15 minučių 2 mg, 4 mg, 8 mg ir 16 mg zoledrono rūgšties infuzijų 64 pacientams nustatyti farmakokinetikos rodikliai, kurie nepriklauso nuo dozės.

Pasiskirstymas

Pradėjus zoledrono rūgšties infuziją, veikliosios medžiagos koncentracija plazmoje greitai didėja, didžiausia koncentracija būna infuzijos pabaigoje, paskui greitai mažėja iki < 10% didžiausios koncentracijos po 4 valandų ir < 1% - po 24 valandų. Toliau stebimas ilgas labai mažos koncentracijos, ne didesnės kaip 0,1% didžiausios koncentracijos, periodas.

Eliminacija

Į veną pavartotos zoledrono rūgšties eliminacija yra trifazė: greitas dvifazis pasišalinimas iš sisteminės kraujotakos (pusinės eliminacijos periodai – $t_{1/2\alpha}$ – 0,24 val., $t_{1/2\beta}$ – 1,8 val.), paskui ilga eliminacijos fazė, kurios galutinis pusinės eliminacijos periodas yra $t_{1/2\gamma}$ – 146 val. Po kartotinių dozių, vartotų kas 28 dienas, veiklioji medžiaga nesikaupė plazmoje. Ankstyvos dispozicijos fazės (α ir β , kurių $t_{1/2}$ vertės pateiktos anksčiau) greičiausiai rodo greitą patekimą į kaulus ir ekskreciją pro inkstus.

Zoledrono rūgštis nemetabolizuojama ir nepakitusi išsiskiria pro inkstus. Per pirmąsias 24 valandas $39 \pm 16\%$ pavartotos dozės aptinkama šlapime, o kita dozės dalis būna susijungusi su kauliniu audiniu. Šis pateikimas į kaulus yra bendra visų bisfosfonatų savybė ir greičiausiai yra struktūrinio panašumo į pirofosfatą pasekmė. Kaip ir kitų bisfosfonatų, zoledrono rūgšties išsilaikymo kauliniame audinyje laikas yra labai ilgas. Iš kaulinio audinio ji labai lėtai išsiskiria atgal į sisteminę kraujotaką ir pasišalina pro inkstus. Bendrasis organizmo klirensas yra $5,04 \pm 2,5$ l/h neatsižvelgiant į dozę, lytį, amžių, rasę ar kūno svorį. Skirtingiems individams ir tam pačiam individui zoledrono rūgšties plazmos klirensas svyravo atitinkamai 36% ir 34%. Pailginus infuzijos trukmę nuo 5 min. iki 15 min., 30% sumažėja zoledrono rūgšties koncentracija infuzijos pabaigoje, tačiau tai neturi įtakos plotui po koncentracijos plazmoje kreivę laiko atžvilgiu.

Santykis tarp farmakokinetikos ir farmakodinamikos

Zoledrono rūgšties sąveikos su kitais vaistinėmis preparatais tyrimų neatlikta. Zoledrono rūgštis nemetabolizuojama žmogaus organizme ir ši medžiaga veikia labai silpnai arba visiškai neveikia kaip tiesioginis ir (ar) negrįžtamas nuo metabolizmo priklausomas P450 fermentų inhibitorius, todėl mažai tikėtina, kad ji sumažintų metabolinį klirensą medžiagų, metabolizuojamų citochromo P450 fermentų sistemos. Zoledrono rūgštis nelabai aktyviai jungiasi su plazmos baltymais (susijungia maždaug 43-55%), ir jungimasis nepriklauso nuo koncentracijos. Todėl mažai tikėtina sąveika dėl vaistų, kurių didelė dalis susijungia su baltymais, išstūmimo iš junginio su baltymais.

Specialios žmonių grupės (žr. 4.2 skyrių)

Inkstų nepakankamumas

64 tirtų pacientų zoledrono rūgšties inkstų klirensas koreliavo su kreatinino klirensu, inkstų klirensas atitiko $75 \pm 33\%$ kreatinino klirensu, kurio vidurkis buvo 84 ± 29 ml/min. (ribos – 22–143 ml/min.). Pacientams, kuriems buvo nesunkus ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos nepakankamumas, $AUC(0-24\text{ h})$ padidėjo nedaug, maždaug 30–40%, lyginant su pacientų, kurių inkstų funkcija normali, taip pat nestebėta vaisto kumuliacijos po kartotinių dozių, nesvarbu, kokia buvo inkstų funkcija. Tai rodo, kad zoledrono rūgšties dozės koreguoti nereikia, kai yra nesunkus ($Cl_{cr} = 50-80$ ml/min.) ir vidutinio sunkumo (kreatinino klirensas ne mažesnis kaip 35 ml/min.) inkstų funkcijos nepakankamumas. Zoledronic acid Teva Pharma negalima vartoti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų nepakankamumas (kreatinino klirensas yra < 35 ml/min.), nes šiems pacientams gali padidėti inkstų nepakankamumo rizika.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ūminis toksiškumas

Didžiausia neletali vienkartinė intraveninė dozė buvo 10 mg/kg kūno svorio pelėms ir 0,6 mg/kg žiurkėms. Vienkartinės dozės infuzijos šunims tyrimų metu 1,0 mg/kg dozės infuzija per 15 min. buvo gerai toleruojama ir neveikė inkstų.

Poūmis ir lėtinis toksiškumas

Intraveninės infuzijos tyrimų metu buvo nustatyta, kaip zoledrono rūgštis veikė žiurkių inkstus, kai buvo skiriama 0,6 mg/kg dozė 15 min. infuzija kas 3 dienas, iš viso 6 kartus (kumuliacinė dozė, atitinkanti AUC, maždaug 6 kartus didesnė negu gydomoji ekspozicija žmogui). Šunys gerai toleravo penkias 15 min. 0,25 mg/kg dozės infuzijas kas 2–3 savaites (kumuliacinė dozė 7 kartus didesnė negu gydomoji ekspozicija žmogui). Intraveninio boliuso tyrimų metu gerai toleruojamos dozės mažėjo ilgėjant tyrimo trukmei: žiurkės ir šunys gerai toleravo atitinkamai 0,2 mg/kg ir 0,02 mg/kg paros dozes 4 savaites, o 52 savaites – tik atitinkamai 0,01 mg/kg ir 0,005 mg/kg.

Kartotinai vartojant ilgiau, kai kumuliacinė ekspozicija buvo daug didesnė už didžiausią numatomą ekspoziciją žmogui, toksiškai paveikiami kiti organai, įskaitant virškinimo traktą ir kepenis bei infuzijos į veną vietą. Klinikinė šių radinių reikšmė nežinoma. Kartotinių dozių tyrimų metu dažniausiai buvo nustatomas padidėjęs augančių gyvūnų ilgųjų kaulų metafizių pirmiausia akytosios medžiagos kiekis vartojant beveik visas dozes. Tai rodo junginio farmakologinį antirezorbcinį aktyvumą.

Reprodukcinis toksiškumas

Teratologiniai tyrimai buvo atlikti su dviejų rūšių gyvūnais, vaistą skiriant po oda. Žiurkėms, gavusioms $\geq 0,2$ mg/kg dozę, stebėtas teratogeninis poveikis, pasireiškęs išoriniais, vidaus organų ir skeleto sklaidos defektais. Žiurkėms distocija stebėta skiriant mažiausią tiriamąją dozę (0,01 mg/kg kūno svorio). Jokio teratogeninio ar embriotoksinio (fetotoksinio) poveikio nestebėta triušiams, tačiau patelėms, gavusioms 0,1 mg/kg dozę, toksinis poveikis išryškėjo dėl sumažėjusios kalcio koncentracijos serume.

Mutageninis ir kancerogeninis poveikis

Zoledrono rūgštis neveikė mutageniškai atliktų mutageniškumo testų metu, o kancerogeniškumo tyrimai neatskleidė jokio kancerogeninio poveikio.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Manitolis
Natrio citratas
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Saugoti šį vaistinį preparatą nuo kontakto su bet kokiais kalcio turinčiais tirpalais. Jį draudžiama maišyti ar švirkšti į veną su bet kuriais kitais vaistiniais preparatais.

6.3 Tinkamumo laikas

18 mėnesių.

Atidaryto buteliuko: cheminis ir fizinis stabilumas išlieka 24 valandas laikant 2 °C - 8 °C ir 25 °C temperatūroje.

Mikrobiologiniu požiūriu preparatą reikia vartoti nedelsiant. Jeigu jis vartojamas ne iš karto, už saugojimo laiką ir sąlygas prieš vartojimą atsako vartotojas, tačiau vaisto nereikėtų laikyti ilgiau kaip 24 val. 2 °C - 8 °C temperatūroje.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia. Atidaryto vaistinio preparato laikymo sąlygos nurodytos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Permatomo plastiko (cikloolefino polimero) buteliukas, užkimštas chlorobutilo/butilo gumos kamščiu ir aliuminio dangteliu su nuimama violetinės spalvos plastikine dalimi. Kiekviename buteliuke yra 100 ml tirpalo.

Zoledronic acid Teva Pharma tiekiamas pakuotėmis, kuriose yra po 1 buteliuką, ir grupinėmis pakuotėmis, kuriose yra po 5 (5 x 1) arba 10 (10 x 1) buteliukų.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Vienkartiniam vartojimui.

Vartoti galima tik skaidrų, be nuosėdų ir nepakeitusį spalvos tirpalą.

Prieš vartojimą šaldytuve laikytam tirpalui reikia leisti sušilti iki kambario temperatūros. Ruošiant preparatą būtina laikytis aseptikos reikalavimų.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Teva B.V.
Svensweg 5
2031GA Haarlem
Nyderlandai

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2012 m. rugpjūčio 16 d.
Paskutinio perregistravimo data

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

Neberegistruotas vaistinis preparatas

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zoledronic acid Teva Pharma 5 mg infuzinis tirpalas maišeliuose

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvieno maišelio 100 ml tirpalo yra 5 mg zoledrono rūgšties (*acidum zoledronicum*) (monohidrato pavidalu).

Viename mililitre tirpalo yra 0,05 mg zoledrono rūgšties (monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Infuzinis tirpalas.

Skaidrus ir bespalvis tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Osteoporozės gydymas

- moterims po menopauzės
- suaugusiems vyrams

kai padidėjusi kaulų lūžių rizika, įskaitant pacientus, kuriems neseniai įvyko nedidelės traumos sukeltas šlaunikaulio kaklelio lūžis.

Su ilgalaikiu sisteminiu gliukokortikoidų vartojimu susijusios osteoporozės gydymas

- moterims po menopauzės
- suaugusiems vyrams

kai padidėjusi kaulų lūžių rizika.

Suaugusiųjų kaulų Padžeto (*Paget*) ligai gydyti.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Paciento hidratacija prieš Zoledronic acid Teva Pharma vartojimą turi būti pakankama. Tai ypač svarbu senyviems pacientams (≥ 65 metų) ir diuretikais gydomiems asmenims.

Gydantis Zoledronic acid Teva Pharma rekomenduojama vartoti pakankamą kalcio ir vitamino D dozę.

Osteoporozė

Moterų po menopauzės, vyrų osteoporozėi ir su ilgalaikiu sisteminiu gliukokortikoidų vartojimu susijusiai osteoporozėi gydyti rekomenduojama dozė yra viena 5 mg Zoledronic acid Teva Pharma infuzija į veną vieną kartą per metus.

Optimali osteoporozės gydymo bisfosfonatais trukmė nėra nustatyta. Gydymo pratęsimo būtinybę, remiantis Zoledronic acid Teva Pharma gydymo nauda ir galima rizika konkrečiam pacientui, reikia vertinti periodiškai, ypač praėjus 5 ar daugiau gydymo metų.

Pacientus, kuriems neseniai įvyko nedidelės traumos sukeltas šlaunikaulio kaklelio lūžis, zoledrono rūgštimi rekomenduojama pradėti gydyti praėjus ne mažiau kaip dviem savaitėms po šlaunikaulio kaklelio lūžio atstatymo (žr. 5.1 skyrių). Pacientams, kuriems neseniai įvyko nedidelės traumos sukeltas šlaunikaulio kaklelio lūžis, prieš pirmąją zoledrono rūgšties infuziją rekomenduojama skirti gerti arba injekuoti į raumenis įsotinamąją 50 000 - 125 000 TV vitamino D dozę.

Pedžeto (Paget) liga

Padžeto (Paget) ligai gydyti Zoledronic acid Teva Pharma skirti gali tik gydytojas, turintis kaulų Padžeto (Paget) ligos gydymo patirties. Rekomenduojama dozė yra viena 5 mg Zoledronic acid Teva Pharma infuzija į veną. Būtina užtikrinti, kad Padžeto (Paget) liga sergantys pacientai papildomai gautų pakankamai kalcio (mažiausiai 500 mg elementinio kalcio du kartus per parą), bent pirmąsias 10 dienų po Zoledronic acid Teva Pharma vartojimo (žr. 4.4 skyrių).

Kartotiniam Padžeto (Paget) ligos gydymui: specifinių kartotinio gydymo duomenų nėra. Po vieno Padžeto (Paget) ligos gydymo zoledrono rūgštimi kurso pacientams, kuriems gautas atsakas, stebimas ilgas remisijos laikotarpis. Tačiau remiantis medicinine praktika, kartotinio gydymo zoledrono rūgštimi poreikį galima apsvarstyti tiems pacientams, kuriems pasireiškė ligos atkrytis, pagrįstas padidėjusia šarminės fosfatazės koncentracija serume, taip pat tiems, kuriems nebuvo pasiekta normali šarminės fosfatazės koncentracija serume, arba pacientams, kuriems pasireiškia ligos simptomų (žr. 5.1 skyrių).

Ypatingos pacientų grupės

Pacientai, kurių sutrikusi inkstų funkcija

Zoledronic acid Teva Pharma negalima vartoti pacientams, kurių kreatinino klirensas < 35 ml/min. (žr. 4.3 ir 4.4 skyrių).

Pacientams, kurių kreatinino klirensas ≥ 35 ml/min., dozės koreguoti nereikia.

Pacientai, kurių sutrikusi kepenų funkcija

Dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Senyvi asmenys (≥ 65 metų)

Dozės koreguoti nereikia, nes senyvų pacientų vaistinio preparato biologinis prieinamumas, pasiskirstymas ir eliminacija yra panaši kaip ir jaunesnių asmenų.

Vaikų populiacija

Zoledrono rūgšties saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams iki 18 metų neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Leisti į veną.

Zoledronic acid Teva Pharma skiriama per infuzinę sistemą lėtai vienodu greičiu. Infuzijos laikas turi būti ne trumpesnis kaip 15 min. Informacija apie Zoledronic acid Teva Pharma infuziją pateikta 6.6 skyriuje.

Pacientai, gydomi Zoledronic acid Teva Pharma, turėtų gauti pakuotės lapelį ir paciento priminimo kortelę.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai, bet kokiems bisfosfonatams arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Pacientams, kuriems yra hipokalcemija (žr. 4.4 skyrių).
- Sunkus inkstų nepakankamumas, kai kreatinino klirensas yra < 35 ml/min. (žr. 4.4 skyrių).
- Nėštumo ir žindymo laikotarpis (žr. 4.6 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Inkstų funkcija

Zoledronic acid Teva Pharma negalima vartoti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų nepakankamumas (kreatinino klirensas yra < 35 ml/min.), nes šiems pacientams gali padidėti inkstų nepakankamumo rizika.

Po zoledrono rūgšties pavartojimo pastebėta inkstų funkcijos sutrikimo atvejų (žr. 4.8 skyrių), ypač ligoniams, kuriems jau buvo inkstų disfunkcija arba kitokių rizikos veiksnių, įskaitant senyvą amžių, kartu vartojamus nefrotoksinius vaistinius preparatus ar diuretikus (žr. 4.5 skyrių), arba po zoledrono rūgšties pavartojimo atsiradusią dehidraciją. Inkstų funkcijos sutrikimo atvejų pastebėta pacientams po vienkartinės dozės pavartojimo. Ligoniams, kuriems jau buvo sutrikusi inkstų funkcija arba bet kokių aukščiau išvardytų rizikos veiksnių, inkstų nepakankamumas, kuriam gydyti reikėjo skirti dializinių procedūrų arba kuris pasibaigė mirtimi, pasireiškė retai.

Siekiant sumažinti nepageidaujamų poveikio inkstams pasireiškimo riziką, reikia laikytis toliau išvardytų atsargumo priemonių:

- Prieš skiriant kiekvieną Zoledronic acid Teva Pharma dozę, reikia apskaičiuoti kreatinino klirensą naudojant Cockcroft-Gault formulę pagal tuo metu esantį kūno svorį.
- Laikinas kreatinino padaugėjimas kraujo serume gali būti didesnis tiems pacientams, kuriems jau yra sutrikusi inkstų funkcijos.
- Rizikos veiksnių turintiems pacientams reikėtų sekti kreatinino koncentraciją kraujo serume.
- Zoledronic acid Teva Pharma reikia skirti atsargiai, kai kartu vartojama kitokių vaistinių preparatų galinčių paveikti inkstų funkciją (žr. 4.5 skyrių).
- Pacientų, ypač senyvo amžiaus ir vartojančių diuretikų, hidratacija prieš Zoledronic acid Teva Pharma vartojimą turi būti pakankama.
- Vienkartinė Zoledronic acid Teva Pharma dozė neturi viršyti 5 mg, o infuzijos trukmė turi būti bent 15 minučių (žr. 4.2 skyrių).

Hipokalcemija

Prieš skiriant Zoledronic acid Teva Pharma, hipokalcemiją reikia koreguoti tinkama kalcio ir vitamino D doze (žr. 4.3 skyrių). Taip pat reikia efektyviai šalinti kitus mineralinių medžiagų apykaitos sutrikimus (pvz., sumažėjusią prieskydinių liaukų funkciją, sutrikusią kalcio absorbciją žarnyne). Gydytojams reikėtų apsvarstyti tokių pacientų klinikinę stebėjimą.

Kaulų Padžeto (*Paget*) ligai yra būdinga sustiprėjusi kaulų apykaita. Dėl greitos zoledrono rūgšties poveikio kaulų apykaitai pradžios gali pasireikšti laikina hipokalcemija, retkarčiais simptomine, kuri ryškiausia būna per pirmąsias 10 dienų po Zoledronic acid Teva Pharma infuzijos (žr. 4.8 skyrių).

Gydantis Zoledronic acid Teva Pharma, rekomenduojama vartoti pakankamą kalcio ir vitamino D dozę. Be to, būtina užtikrinti, kad Padžeto (*Paget*) liga sergantys pacientai papildomai gautų pakankamai kalcio (mažiausiai 500 mg elementinio kalcio du kartus per parą), mažiausiai 10 dienų po Zoledronic acid Teva Pharma vartojimo (žr. 4.2 skyrių).

Pacientus būtina supažindinti su hipokalcemijos požymiais ir tinkamai kliniškai stebėti rizikos laikotarpiu. Padžeto (*Paget*) liga sergantiems pacientams prieš Zoledronic acid Teva Pharma infuziją rekomenduojama nustatyti kalcio koncentraciją serume.

Retai bisfosfonatų, tame tarpe zoledrono rūgšties, vartojantiems pacientams pasireiškė stiprus ir retkarčiais negalią sukeliantis kaulų, sąnarių ir (arba) raumenų skausmas (žr. 4.8 skyrių).

Žandikaulio osteonekrozė (ŽON)

Vaistui patekus į rinką gauta pranešimų apie pasireiškusių ŽON atvejus pacientams, vartojusiems Zoledronic acid Teva Pharma osteoporozės gydymui (žr. 4.8 skyrių).

Tolesnis gydymas ar naujo gydymo kurso pradžia turėtų būti atidėta pacientams, kuriems yra neužgijusių minkštųjų burnos audinių. Pacientams, kuriems būdingi lydinys rizikos veiksniai, prieš

skiriant Zoledronic acid Teva Pharma, rekomenduojama atlikti dantų būklės ištyrimą ir profilaktinį gydymą bei remtis individualiu naudos ir rizikos santykio vertinimu.

Siekiant įvertinti paciento riziką susirgti ŽON, turi būti atsižvelgiama į šiuos kriterijus:

- Vaistinio preparato stiprumą, kuris slopina kaulų rezorbciją (didesnė rizika didesnio stiprumo junginių), vartojimo būdą (didesnė rizika vartojant parenteraliai) ir kaulų rezorbcijos terapijos kumuliacinę dozę.
- Vėžį, lydinčias patologines būkles (pvz. anemiją, krešumą, infekciją), rūkymą.
- Kartu vartojamus kortikosteroidus, chemoterapiją, angiogenezės inhibitorius, galvos ir kaklo radioterapiją.
- Prastą burnos higieną, periodonto ligas, blogai parinktus protezus, dantų ligos istoriją, invazines dantų procedūras, pvz. dantų traukimą.

Visi pacientai turi būti skatinami palaikyti gerą burnos higieną, atlikti reguliarių dantų patikrinimą, ir iš karto pranešti apie bet kokius burnos ertmės simptomus, tokius kaip dantų slankumą, skausmą ar patinimą, opų negijimą arba išskyras, gydymo zoledrono rūgštimi metu. Gydymo metu, invazinės dantų gydymo procedūros turėtų būti atliekamos atsargiai ir vengiant tiesioginio kontakto su zoledrono rūgštimi.

Gydymo planas pacientams, kuriems atsiranda ŽON turėtų būti sudaromas glaudžiai bendradarbiaujant tarp gydytojo ir odontologo ar burnos chirurgo, kurie turi patirties su ŽON. Jeigu įmanoma, turi būti apsvaistytas laikinas gydymo zoledrono rūgštimi nutraukimas, kol atsistato būklė ir sumažėja rizikos veiksniai.

Išorinio ausies kanalo osteonekrozė

Vartojant bisfosfonatus, tarp pacientų nustatyta išorinio ausies kanalo osteonekrozės atvejų, kurie daugiausia siejami su ilgalaikiu gydymu. Tarp galimų išorinio ausies kanalo osteonekrozės rizikos veiksnių – steroidų vartojimas ir chemoterapija ir (arba) lokalūs rizikos veiksniai, pvz., infekcija arba trauma. Išorinio ausies kanalo osteonekrozės galimybe reikėtų turėti omenyje gydant tuos bisfosfonatų vartojančius pacientus, kuriems pasireiškia su ausimi susijusių simptomų, įskaitant simptomus, kuriuos sukelia lėtinės ausų infekcijos.

Atipiniai šlaunikaulio lūžiai

Gydant bisfosfonatais buvo pastebėti atipiniai šlaunikaulio pogūbriniai ar diafizės lūžiai, visų pirma ilgai nuo osteoporozės gydytiems pacientams. Šie skersiniai ar trumpi įstrižiniai lūžiai gali pasireikšti bet kurioje šlaunikaulio vietoje – nuo pat mažojo gūbrio iki pat virškrumplinės keteros. Šie lūžiai įvyksta po mažos traumos arba ne dėl jos, o kai kurie pacientai kelias savaites ar mėnesius iki pilno šlaunikaulio lūžio jaučia šlaunies ar kirkšnies skausmą, dažnai susijusį su stresinių lūžių radiologiniais požymiais. Lūžiai dažnai būna abipusiai, todėl reikia ištirti bisfosfonatais gydomų pacientų, kuriems yra lūžęs šlaunikaulio kūnas, priešingos pusės šlaunikaulį. Be to, buvo pastebėtas blogas tokių lūžių gijimas. Reikia apsvaistyti, ar pacientams, kuriems įtariamas atipinis šlaunikaulio lūžis, gydymo bisfosfonatais nevertėtų nutraukti, kol jam individualiai bus įvertintas naudos ir rizikos santykis.

Pacientams reikia patarti, kad bisfosfonatų vartojimo metu praneštų apie bet kokią šlaunies, klubo ar kirkšnies skausmą, o visus pacientus, kuriems pasireiškia tokie simptomai, reikia ištirti, ar jie nepatyrė nepilno šlaunikaulio lūžio.

Bendrieji įspėjimai

Per pirmąsias tris dienas po Zoledronic acid Teva Pharma dozės pavartojimo pasireiškiančių simptomų dažnį galima sumažinti iš karto po Zoledronic acid Teva Pharma pavartojimo paskyrus paracetamolį ar ibuprofeną.

Onkologinėms ligoms gydyti yra kitų vaistinių preparatų, kurių veiklioji medžiaga yra zoledrono rūgštis. Zoledronic acid Teva Pharma gydomiems pacientams negalima kartu skirti šių vaistinių preparatų arba kitų bisfosfonatų, kadangi šių medžiagų vartojant kartu, jų poveikis nežinomas.

Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra mažiau kaip 1 mmol natrio (23 mg)/100 ml, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos su kitais vaistiniais preparatais tyrimų neatlikta. Zoledrono rūgštis sistemiskai nemetabolizuojama ir *in vitro* neveikia žmogaus citochromo P450 fermentų (žr. 5.2 skyrių). Nelabai daug zoledrono rūgšties (maždaug 43-55%) jungiasi su plazmos baltymais, todėl mažai tikėtina sąveika su vaistais, kurie gerai jungiasi su plazmos baltymais.

Zoledrono rūgštis išsiskiria pro inkstus. Atsargumo priemonių reikia laikytis, kai Zoledronic acid Teva Pharma vartojama kartu su vaistais, galinčiais turėti reikšmingą įtaką inkstų funkcijai (pvz., aminoglikozidais ar diuretikais, galinčiais sukelti dehidraciją) (žr. 4.4 skyrių).

Pacientams, kurių inkstų veikla sutrikusi, gali padidėti sisteminė kartu vartojamų pirmiausia pro inkstus šalinamų vaistinių preparatų ekspozicija.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys

Zoledronic acid Teva Pharma nerekomenduojama vartoti vaisingo amžiaus moterims.

Nėštumas

Zoledronic acid Teva Pharma negalima vartoti nėštumo metu (žr. 4.3 skyrių). Reikiamų duomenų apie zoledrono rūgšties vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį zoledrono rūgšties poveikį reprodukcijai, įskaitant sklaidos defektus (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas.

Žindymas

Zoledronic acid Teva Pharma negalima vartoti žindymo metu (žr. 4.3 skyrių). Nežinoma, ar zoledrono rūgšties išsiskiria į motinos pieną.

Vaisingumas

Buvo tirtas galimas nepageidaujamas zoledrono rūgšties poveikis žiurkių ir jų F1 kartos palikuonims. Nustatytas ryškiai sustiprėjęs farmakologinis preparato poveikis, siejamas su skeleto kalcio mobilizacijos slopinimu ir dėl to pasireiškiančia hipokalcemija visumo laikotarpiu (t.y., bisfosfonatų grupei būdingas poveikis) bei distocija; dėl šių priežasčių tyrimas buvo nutrauktas anksčiau laiko. Taigi šie rezultatai neleido tiksliai nustatyti zoledrono rūgšties poveikio žmonių vaisingumui.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Nepageidaujamos reakcijos, pvz., galvos svaigimas, gali pakenkti gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Iš viso nepageidaujamų reakcijų po infuzijos pasireiškė 44,7%, 16,7% ir 10,2% pacientų atitinkamai po pirmosios, antrosios ir trečiosios infuzijų. Po pirmosios infuzijos pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų dažnis buvo: karščiavimas (17,1%), mialgija (7,8%), į gripą panašūs simptomai (6,7%), artralgija (4,8%) ir galvos skausmas (5,1%). Šių reakcijų pasireiškimo dažnis ženkliai mažėjo skiriant kitas kasmetines zoledrono rūgšties dozes. Dauguma šių reakcijų pasireiškia per pirmąsias tris dienas po zoledrono rūgšties infuzijos. Dauguma šių reakcijų buvo nesunkios ar vidutinio sunkumo ir išnyko per tris dienas nuo jų pradžios. Mažesnės apimtys klinikinio tyrimo, kurio metu buvo taikoma nepageidaujamų reakcijų profilaktika, šių reakcijų po zoledrono rūgšties infuzijos pasireiškė mažesnei daliai pacientų (19,5%, 10,4% ir 10,7% atitinkamai po pirmosios, antrosios ir trečiosios infuzijų).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

1 lentelėje nurodytos nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal MedDRA organų sistemų klases ir pasireiškimo dažnį. Pasireiškimo dažnis nurodytas naudojant tokius dažnio apibūdinimus: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$) labai reti ($< 1/10000$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė

Infekcijos ir infestacijos	<i>Nedažni</i>	Gripas, nazofaringitas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	<i>Nedažni</i>	Anemija
Imuninės sistemos sutrikimai	<i>Dažnis nežinomas**</i>	Padidėjusio jautrumo reakcijos, retus anafilaksinės reakcijos ar šoko atvejus
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	<i>Dažni</i>	Hipokalcemija*
	<i>Nedažni</i>	Sumažėjęs apetitas
Psichikos sutrikimai	<i>Nedažni</i>	Nemiga
Nervų sistemos sutrikimai	<i>Dažni</i> <i>Nedažni</i>	Galvos skausmas ir svaigimas Letargija, parestezija, pataloginis mieguistumas, tremoras, sinkopė, sutrikęs skonio pojūtis
Akių sutrikimai	<i>Dažni</i> <i>Nedažni</i> <i>Reti</i> <i>Dažnis nežinomas**</i>	Akių hiperemija Konjunktyvitas, akies skausmas Uveitas, episkleritas, iritas Odenos ir visų akies audinių uždegimas
Ausų ir labirintų sutrikimai	<i>Nedažni</i>	Svaigulys
Širdies sutrikimai	<i>Dažni</i> <i>Nedažni</i>	Prieširdžių virpėjimas Širdies plakimas
Kraujagyslių sutrikimai	<i>Nedažni</i> <i>Dažnis nežinomas**</i>	Hipertenzija, veido ir kaklo raudonis Hipotenzija (rizikos veiksnių turintiems pacientams)
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	<i>Nedažni</i>	Kosulys, dusulys
Virškinimo trakto sutrikimai	<i>Dažni</i> <i>Nedažni</i>	Pykinimas, vėmimas, viduriavimas Dispepsija, viršutinės pilvo dalies skausmas, pilvo

		skausmas, gastroezofaginio reflukso liga, vidurių užkietėjimas, sausumas burnoje, ezofagitas, dantų skausmas, gastritas[#]
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>	<i>Nedažni</i>	Bėrimas, per didelis prakaitavimas, niežulys, eritema
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>	<i>Dažni</i>	Mialgija, artralgija, kaulų skausmas nugaros skausmas, galūnių skausmas
	<i>Nedažni</i>	Kaklo skausmas, skeleto raumenų sąstingis, patinę sąnariai, raumenų spazmai, peties skausmas, krūtinės ląstos skeleto raumenų skausmas, skeleto ir raumenų skausmas, sustingę sąnariai, artritas, raumenų silpnumas
	<i>Reti</i>	Atipiniai šlaunikaulio pogūbriniai ir diafizės lūžiai† (nepageidaujama reakcija į bisfosfonatų klasės preparatus)
	<i>Labai reti</i>	Išorinio ausies kanalo osteonekrozė† (bisfosfonatų grupės vaistams būdinga nepageidaujama reakcija)
	<i>Dažnis nežinomas**</i>	Žandikaulio osteonekrozė (žr. 4.4 skyrių ir 4.8 skyriaus poskyrį „Grupei būdingi poveikiai“)
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>	<i>Nedažni</i>	Padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje, poliakiurija, proteinurija
	<i>Dažnis nežinomas**</i>	Inkstų veiklos sutrikimas. Gauta retų pranešimų apie inkstų nepakankamumo, kuriam gydyti reikėjo skirti dializų procedūras arba kuris pasibaigė mirtimi, atvejus, ypač ligoniams, kuriems jau buvo inkstų disfunkcija arba kitokių rizikos veiksnių, įskaitant senyvą amžių, kartu vartojamus nefrotoksinius vaistinius preparatus ar diuretikus, arba po pavartojimo atsiradusią dehidraciją (žr. 4.4 skyrių ir 4.8 skyriaus poskyrį „Grupei būdingi poveikiai“)
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	<i>Labai dažni</i>	Karščiavimas
	<i>Dažni</i>	Į gripą panašūs simptomai, šaltkrėtis, nuovargis, astenija, skausmas, negalavimas, infuzijos vietos reakcijos
	<i>Nedažni</i>	Periferinė edema, troškulys,

	<i>Dažnis nežinomas**</i>	ūminės fazės reakcijos, nekardialinės kilmės krūtinės ląstos skausmas Antrinė dehidracija, kuri pasireiškia dėl po vaisto pavartojimo atsiradusių simptomų, pvz., karščiavimo, vėmimo ir viduriavimo
Tyrimai	<i>Dažni</i>	Padidėjusi C reaktyvaus baltymo koncentracija
	<i>Nedažni</i>	Sumažėjusi kalcio koncentracija kraujyje

Pastebėta pacientams, kartu vartojantiems gliukokortikoidų.

* Dažni tik Padžeto (*Paget*) liga sergantiems pacientams.

** Paremti pranešimais, gautais vaistiniam preparatui patekus į rinką. Įvertinus turimus duomenis, dažnio nustatyti negalima.

† Nustatyti vaistinį preparatą vartojant po rinkodaros teisės suteikimo.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Prieširdžių virpėjimas

HORIZON- Pivotal Fracture Trial [PFT] (žr. 5.1 skyrių) tyrimo metu bendras prieširdžių virpėjimo pasireiškimo dažnis zoledrono rūgštį ir placebą vartojusių pacientų tarpe buvo atitinkamai 2,5% (96 iš 3 862 pacientų) ir 1,9% (75 iš 3 852 pacientų). Sunkių prieširdžių virpėjimo atvejų pasireiškimo dažnis zoledrono rūgštį vartojusių pacientų tarpe buvo didesnis (1,3%) (51 iš 3 862 pacientų), lyginant su vartojusiais placebą (0,6%) (22 iš 3 852 pacientų). Padidėjusio prieširdžių virpėjimo pasireiškimo dažnio mechanizmas nežinomas. Osteoporozės tyrimų (PFT, HORIZON- Recurrent Fracture Trial [RFT]) metu bendras prieširdžių virpėjimo dažnis pacientams, vartojusiems zoledrono rūgštį (2,6%) ar placebą (2,1%), buvo panašus. Bendras sunkių prieširdžių virpėjimo nepageidaujamų reiškinių dažnis zoledrono rūgšties ar placebo vartojusiems pacientams buvo atitinkamai 1,3% ir 0,8%.

Grupei būdingi poveikiai:

Inkstų funkcijos sutrikimas

Zoledrono rūgšties vartojimas buvo susijęs su inkstų funkcijos sutrikimu, kuris pasireiškė susilpnėjusia inkstų veikla (t.y. padidėjusiu serumo kreatinino kiekiu) ir retai ūminiu inkstų nepakankamumu. Po zoledrono rūgšties vartojimo stebėtas inkstų funkcijos sutrikimas, ypač pacientams, kuriems jau buvo inkstų disfunkcija ar papildomų rizikos veiksnių (pvz., senyvas amžius, onkologinėmis ligomis sergantys pacientai, gaunantys chemoterapiją, kartu vartojantys nefrotoksinių vaistinių preparatų ar diuretikų, kai yra didelė laipsnio dehidracija). Daugelis šių pacientų vartojo 4 mg dozę kas 3-4 savaites, tačiau sutrikusi inkstų funkcija stebėta ir pacientams po vienkartinės dozės.

Osteoporoze sergančių pacientų klinikinio tyrimo duomenimis, kreatinino klirenso pokytis (matuojant kasmet prieš skiriant vaisto) ir inkstų nepakankamumo bei sutrikusios jų veiklos pasireiškimo dažnis tris metus zoledrono rūgštį ir placebą vartojusių pacientų tarpe buvo panašūs. Stebėtas praeinantis padidėjęs serumo kreatinino kiekis pirmąsias 10 dienų 1,8% zoledrono rūgšties vartojusių pacientų, palyginus su 0,8% placebo vartojusių pacientų.

Hipokalcemija

Osteoporoze sergančių pacientų klinikinio tyrimo duomenimis, po zoledrono rūgšties vartojimo maždaug 0,2% pacientų ženkliai sumažėjo serumo kalcio kiekis (mažiau nei 1,87 mmol/l). Simptominių hipokalcemijos atvejų nebuvo stebėta.

Padžeto (*Paget*) liga sergančių pacientų klinikinio tyrimo duomenimis, simptominė hipokalcemija stebėta maždaug 1% pacientų, visais atvejais jie pasveiko.

Remiantis laboratoriniais tyrimais, praeinantis asimptominis sumažėjęs kalcio kiekis žemiau normos ribų (mažiau nei 2,10 mmol/l) pasireiškė 2,3% zoledrono rūgštimi gydytų didelės apimties

klinikiniame tyrime dalyvavusių pacientų, palyginus su 21% zoledrono rūgštimi gydytų ir Padžeto (*Paget*) ligos klinikiniuose tyrimuose dalyvavusių pacientų. Hipokalcemijos dažnis buvo žymiai mažesnis skiriant kartotines vaisto infuzijas.

Visi osteoporoze sergančių moterų po menopauzės, kliniškai reikšmingų lūžių profilaktikos po įvykusio šlaunikaulio kaklelio lūžio ir Padžeto (*Paget*) ligos klinikiniuose tyrimuose dalyvavę pacientai vartojo pakankamai vitamino D ir kalcio (taip pat žr. 4.2 skyrių). Kliniškai reikšmingų lūžių profilaktikos po neseniai įvykusio šlaunikaulio kaklelio lūžio klinikinio tyrimo metu pacientėms vitamino D koncentracija nusistovėjusia tvarka nebuvo tiriama, tačiau daugelis pacienčių vartojo įsotinamąją vitamino D dozę prieš zoledrono rūgšties infuziją (žr. 4.2 skyrių).

Vietinės reakcijos

Didelės apimties klinikinio tyrimo duomenimis, vartojant zoledrono rūgšties pasireiškė vietinių infuzijos vietos reakcijų (0,7%), pvz., paraudimas, patinimas ir (arba) skausmas.

Žandikaulio osteonekrozė

Buvo aprašyta žandikaulio osteonekrozės atvejų, daugiausia vėžiu sergantiems pacientams, gydomiems vaistiniaisiais preparatais, kurie slopina kaulų rezorbciją, tame tarpe zoledrono rūgštimi (žr. 4.4 skyrių). Didelės apimties klinikinio tyrimo su 7 736 pacientais metu, žandikaulio osteonekrozė pasireiškė vienam zoledrono rūgštimi gydytam pacientui ir vienam placebo vartojusiam pacientui. Vaistui patekus į rinką gauta pranešimų apie pasireiškusių ŽON atvejus pacientams, vartojusiems Zoledronic acid Teva Pharma.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Klinikinės ūminio preparato perdozavimo patirties trūksta. Pacientus, kurie gavo didesnę negu rekomenduojama vaisto dozę, reikia atidžiai stebėti. Perdozavimo sukeltą kliniškai reikšmingą hipokalcemiją galima koreguoti geriamuoju kalciumu ir (ar) intravenine kalcio gliukonato infuzija.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vaistai kaulų ligoms gydyti, bisfosfonatai, ATC kodas – M05BA08.

Veikimo mechanizmas

Zoledrono rūgštis priklauso azoto turinčių bisfosfonatų klasei ir pirmiausiai veikia kaulus. Ji yra osteoklastų medijuojamos kaulų rezorbcijos inhibitorius.

Farmakodinaminis poveikis

Selektyvus bisfosfonatų poveikis kaulams paremtas dideliu jų afinitetu mineralizuotam kaului.

Svarbiausias molekulinis zoledrono rūgšties taikinytis osteoklaste yra fermentas farnesil-pirofosfato sintazė. Ilga zoledrono rūgšties veikimo trukmė paaiškinama dideliu jos prisijungimo prie aktyviosios farnesil-pirofosfato sintazės srities afinitetu bei stipriu prisijungimo prie kaulų mineralinių medžiagų afinitetu.

Gydant zoledrono rūgštimi greitai sumažėja kaulų apykaitos greitis, kuris yra padidėjęs po menopauzės; stipriausias poveikis kaulų rezorbcijos žymenims stebimas 7 dieną, o formavimosi

žymenims – 12 savaitę. Po to kaulų apykaitos žymenys stabilizuojasi prieš menopauzę buvusiose ribose. Kasmet skiriant kartotinę dozę, kaulų apykaitos žymenys labiau nesumažėjo.

Klinikinis veiksmingumas gydant osteoporozę po menopauzės (PFT)

Zoledrono rūgšties veiksmingumas ir saugumas, vartojant 5 mg dozę kartą per metus 3 metus iš eilės, buvo įrodytas moterų po menopauzės klinikinio tyrimo metu. Šiame tyrime dalyvavo 7 736 65-89 metų moterys, kurių šlaunikaulio kaklelio kaulų mineralų tankio (KMT) T balas įvertintas $\leq -1,5$ ir kurioms nustatyti bent du lengvi ar vienas vidutinio sunkumo slankstelio lūžiai, arba kurių šlaunikaulio kaklelio KMT T balas įvertintas $\leq -2,5$ ir kurioms buvo slankstelio lūžių ar jų nebuvo. 85% pacienčių anksčiau bisfosfonatų nevartojo. Moterims, kurioms buvo įvertintas slankstelių lūžių dažnis, nebuvo skiriama papildomų vaistų osteoporozei gydyti, tuo tarpu šių vaistų buvo galima skirti toms moterims, kurioms buvo įvertintas tik šlaunikaulio ir visų kliniškai reikšmingų lūžių dažnis. Papildomi vaistai osteoporozei gydyti buvo: kalcitoninas, raloksifenas, tamoksifenas, pakaitinė hormonų terapija, tibolonas (kitų bisfosfonatų skirti nebuvo galima). Visos moterys kasdien vartojo po 1000–1500 mg elementinio kalcio ir 400–1200 TV vitamino D papildų per parą.

Poveikis morfometriniams stuburo slankstelių lūžiams

Zoledrono rūgštis reikšmingai sumažino vieno ar kelių naujų slankstelių lūžių dažnį per trejus metus (anksčiausiai poveikis stebėtas vertinant po vienerių metų, žr. 2 lentelę).

2 lentelė Poveikio slankstelių lūžiams po 12, 24 ir 36 mėnesių santrauka

Baigtis	Zoledrono rūgštis (%)	Placebas (%)	Absoliutus lūžių dažnio sumažėjimas % (CI)	Santykinis lūžių dažnio sumažėjimas % (CI)
Mažiausiai vienas naujas slankstelio lūžis (0-1 metai)	1,5	3,7	2,2 (1,4; 3,1)	60 (43; 72)**
Mažiausiai vienas naujas slankstelio lūžis (0-2 metai)	2,2	7,7	5,5 (4,4; 6,6)	71 (62; 78)**
Mažiausiai vienas naujas slankstelio lūžis (0-3 metai)	3,3	10,9	7,6 (6,3; 9,0)	70 (62; 76)**
** p < 0,0001				

75 metų ir vyresniems zoledrono rūgšties vartojusiems pacientams slankstelių lūžių rizika sumažėjo 60%, palyginti su placebo grupe (p < 0,0001).

Poveikis šlaunikaulio lūžiams

Zoledrono rūgštis trijų metų laikotarpiu darė pastovų poveikį, lėmusį šlaunikaulio lūžių rizikos sumažėjimą 41% (95% PI: 17-58%). Šlaunikaulio lūžių dažnis zoledrono rūgštimi gydomoms pacientėms buvo 1,44%, vartojančioms placebo 2,49%. Šis lūžių rizikos sumažėjimas anksčiau bisfosfonatų nevartojusioms pacientėms buvo 51%, pacientams, kuriems buvo leista kartu vartoti kitų vaistinių preparatų nuo osteoporozės - 42%.

Poveikis visiems kliniškai reikšmingiems lūžiams

Visi kliniškai reikšmingi lūžiai buvo patvirtinti remiantis radiografiniais ir (arba) klinikiniais įrodymais. Rezultatų suvestinė pateikiama 3 lentelėje.

3 lentelė Kliniškai reikšmingų lūžių dažnio per 3 metus kintamojo palyginimas tarp gydymo grupių

Baigtis	Zoledrono rūgštis (N=3 875) lūžių dažnis	Placebo (N=3 861) lūžių dažnis	Absoliutus lūžių dažnio sumažėjimas %	Santykinis lūžių dažnio rizikos sumažėjimas %
---------	--	--------------------------------	---------------------------------------	---

	(%)	(%)	(PI)	(PI)
Bet kuris kliniškai reikšmingas lūžis (1)	8,4	12,8	4,4 (3; 5,8)	33 (23, 42)**
Kliniškai reikšmingas slankstelio lūžis (2)	0,5	2,6	2,1 (1,5; 2,7)	77 (63, 86)**
Ne slankstelio lūžis (1)	8,0	10,7	2,7 (1,4; 4)	25 (13, 36)*
*p vertė <0,001, **p vertė <0,0001 (1) išskyrus rankų ir kojų pirštų bei veido kaulų lūžius (2) įskaitant kliniškai reikšmingus krūtininių ir juosmeninių slankstelių lūžius				

Poveikis kaulų mineralų tankiui (KMT)

Zoledrono rūgštis reikšmingai padidino juosmeninių slankstelių, šlaunikaulio ir distalinės stipinkaulio dalies KMT palyginus su placebo grupe (vertinant po 6, 12, 24 ir 36 mėnesių). Gydant zoledrono rūgštimi per 3 metus 6,7% padidėjo juosmeninių slankstelių KMT, 6,0% viso šlaunikaulio, 5,1% šlaunikaulio kaklelio ir 3,2% distalinės stipinkaulio dalies KMT palyginus su placebo.

Kaulų histologija

152 osteoporozę sergančioms moterims po menopauzės, gydytoms zoledrono rūgštimi (N=82) arba placebo (N=70), praėjus 1 metams po trečiosios kasmetinės dozės infuzijos buvo paimtos klubakaulio skiauterės kaulo biopsijos. Histomorfometriniai tyrimai parodė 63% sumažėjusią kaulų apykaitą. Zoledrono rūgštimi gydytoms pacientėms nebuvo nustatyta osteomalacijos, kaulų čiulpų fibrozės ar tinklinio kaulo formavimosi požymių. Beveik visose iš 82 zoledrono rūgštimi gydytų pacienčių kaulų biopsijų buvo randama tetraciklino. Mikrokompiuterinės tomografijos (μKT) tyrimas parodė padidėjusią trabekulinio kaulo tūrį bei labiau išsaugotą trabekulinę kaulo struktūrą zoledrono rūgštimi gydytoms pacientėms palyginus su placebo grupe.

Kaulų apykaitos žymenys

Tyrimo metu periodiškai nuo 517 iki 1 246 pacienčių buvo tiriami kaulams specifinės šarminės fosfatazės (KSSF), serumo I tipo kolageno N-terminalinio propeptido (PINP) ir serumo beta-C-telopeptidų (b-CTX) rodikliai. Gydant 5 mg zoledrono rūgšties doze kasmet, reikšmingai sumažėjo kaulams specifinės šarminės fosfatazės (KSSF) kiekis: po 12 mėnesių jos kiekis lyginant su pradiniu sumažėjo 30% ir išliko 28% mažesnis nei pradinis po 36 mėnesių. (PINP) kiekis po 12 mėnesių lyginant su pradiniu reikšmingai sumažėjo 61% ir išliko 52% mažesnis nei pradinis po 36 mėnesių. (b-CTX) kiekis po 12 mėnesių lyginant su pradiniu reikšmingai sumažėjo 61% ir išliko 55% mažesnis nei pradinis po 36 mėnesių. Viso tyrimo metu tiriant kiekvienų metų pabaigoje, kaulų apykaitos žymenys buvo rodiklių iki menopauzės ribose. Kartotinės dozės kaulų apykaitos žymenų stipriau nemažino.

Poveikis ūgiui

Trijų metų trukmės osteoporozės klinikinio tyrimo metu kiekvienais metais buvo matuojamas pacienčių ūgis stovint, naudojant stadiometrą. Zoledrono rūgšties vartojusių pacienčių tarpe ūgis sumažėjo maždaug 2,5 mm mažiau nei placebo grupėje (95% CI: 1,6 mm; 3,5 mm) [p<0,0001].

Negalios dienos

Zoledrono rūgštis reikšmingai sumažino vidutinį riboto aktyvumo praleistų lovoje dėl nugaros skausmo dienų skaičių atitinkamai 17,9 dienos ir 11,3 dienos, palyginus su placebo grupe. Zoledrono rūgštis reikšmingai sumažino vidutinį riboto aktyvumo ir praleistų lovoje dėl lūžių dienų skaičių atitinkamai 2,9 dienos ir 0,5 dienos, palyginus su placebo grupe (visiems atvejams p<0,01).

Klinikinis veiksmingumas, gydant osteoporozę pacientams, kuriems po neseniai įvykusio šlaunikaulio kaklelio lūžio yra padidėjusi lūžių rizika (RFT)

Klinikinio tyrimo metu kliniškai nustatomų lūžių, įskaitant slankstelių, ne slankstelių ir šlaunikaulio lūžius, pasireiškimo dažnis buvo tiriamas 2 127 50–95 metų (vidutinis amžius 74,5 metų) vyrams ir moterims, kuriems neseniai (per paskutines 90 dienų) įvyko nedidelės traumos sukeltas šlaunikaulio

lūžis ir kurie vidutiniškai 2 metus buvo gydomi tiriamuoju preparatu, stebint jų būklę. Maždaug 42% pacientų šlaunikaulio kaklelio KMT T balas buvo mažesnis kaip -2,5, ir maždaug 45% pacientų šlaunikaulio kaklelio KMT T balas buvo didesnis kaip -2,5. Zoledrono rūgštis buvo infuzuojama kartą per metus tol, kol mažiausiai 211 tyrime dalyvavusių pacientų įvyko patvirtintas kliniškai nustatomas lūžis. Vitamino D koncentracija įprasta tvarka nebuvo tiriama, tačiau daugeliui pacientų, likus 2 savaitėms iki zoledrono rūgšties infuzijos, buvo skirta gerti ar į raumenis injekuota įsotinama (50 000–125 000 TV) vitamino D dozė. Visi tiriamieji vartojo po 1 000–1 500 mg elementinio kalcio ir 800–1 200 TV vitamino D papildų per parą. Devyniasdešimt penkiems procentams pacientų, kuriuos, praėjus dviem ar daugiau savaitėms po šlaunikaulio kaklelio lūžio sugijimo, buvo pradėta gydyti zoledrono rūgšties infuzija, vidutinė gydymo infuzijomis pradžia po šlaunikaulio kaklelio lūžio sugijimo buvo 6 savaitės. Pirmąją veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo kliniškai nustatomų lūžių dažnis klinikinio tyrimo metu.

Poveikis visiems kliniškai nustatomiems lūžiams

Kliniškai nustatomų lūžių dažnis pateiktas 4-ojoje lentelėje.

4 lentelė Kliniškai nustatomų lūžių dažnio gydomų pacientų grupėse palyginimas

Baigtis	Zoledrono rūgštis (N=1 065) lūžių dažnis (%)	Placebo (N=1 062) lūžių dažnis (%)	Absoliutus lūžių dažnio sumažėjimas % (PI)	Santykinis lūžių dažnio rizikos sumažėjimas % (PI)
Bet koks kliniškai nustatomas lūžis (1)	8,6	13,9	5,3 (2,3; 8,3)	35 (16, 50)**
Kliniškai nustatomas slankstelio lūžis (2)	1,7	3,8	2,1 (0,5; 3,7)	46 (8, 68)*
Ne slankstelio lūžis (1)	7,6	10,7	3,1 (0,3; 5,9)	27 (2, 45)*
*p vertė < 0,05, **p vertė < 0,01 (1) išskyrus rankų ir kojų pirštų bei veido kaulų lūžius (2) įskaitant kliniškai nustatomus krūtininių ir juosmeninių slankstelių lūžius				

Tyrimas nebuvo skirtas reikšmingam šlaunikaulio lūžio skirtumui nustatyti, tačiau pastebėta naujo šlaunikaulio lūžio mažėjimo tendencija.

Zoledrono rūgštimi gydytų pacientų mirtingumas dėl visų priežasčių buvo 10% (101 pacientas), placebo vartojusių – 13% (141 pacientas). Šis skirtumas atitinka mirtingumo dėl visų priežasčių rizikos sumažėjimą 28% (p=0,01).

Uždelsto šlaunikaulio lūžio gijimo dažnis zoledrono rūgštimi ar placebo gydomiems pacientams buvo panašus (atitinkamai 34 atvejai [3,2%] ir 29 atvejai [2,7%]).

Poveikis kaulų mineralų tankiui (KMT)

HORIZON-RFT klinikinio tyrimo metu gydymas zoledrono rūgštimi, palyginti su gydymu placebo, reikšmingai padidino visų matavimų metu nustatytą šlaunikaulio ir šlaunikaulio kaklelio KMT. 24 mėnesių gydymas zoledrono rūgštimi, palyginti su gydymu placebo, bendrą šlaunikaulio KMT padidino 5,4%, šlaunikaulio kaklelio KMT – 4,3%.

Klinikinis veiksmingumas vyrams

Į HORIZON-RFT klinikinį tyrimą buvo įtraukti atsitiktinių imčių būdu atrinkti 508 vyrai, iš kurių 185 pacientams po 24 mėnesių buvo įvertintas KMT. 24-ąjį gydymo mėnesį zoledrono rūgštimi gydomiems vyrams reikšmingas bendro šlaunikaulio KMT padidėjimas 3,6 buvo panašus į HORIZON-PFT klinikiniam tyrimui dalyvavusių moterų po menopauzės padidėjimą. Klinikinio tyrimas nebuvo skirtas įrodyti kliniškai nustatomo kaulų lūžio dažnio sumažėjimą vyrams, tačiau kliniškai nustatomų lūžių dažnis zoledrono rūgštimi gydomiems vyrams buvo 7,5%, vartojantiems placebo – 8,7%.

Kito klinikinio tyrimo (CZOL446M2308), kuriame dalyvavo vyrai, duomenys rodo, kad atsižvelgiant į procentinį juosmeninės stuburo dalies KMT pokytį, palyginti su pradiniu, po 24 gydymo mėnesių, gydymas kartą per metus infuzuojama zoledrono rūgštis nebuvo blogesnės kokybės už gydymą kartą per savaitę vartojamu alendronatu.

Klinikinis veiksmingumas gydant su ilgalaikiu sisteminiu gliukokortikoidų vartojimu susijusia osteoporoze

Zoledrono rūgšties veiksmingumas ir saugumas gydant ir apsaugant nuo su ilgalaikiu sisteminiu gliukokortikoidų vartojimu susijusios osteoporozės buvo tirtas randomizuoto, daugiacentrio, dvigubai aklo, stratifikuoto, aktyviu palyginamuoju preparatu kontroliuojamo klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo 833 18-85 metų vyrai ir moterys (vyrų vidutinis amžius buvo 56,4 metų, o moterų – 53,5 metų), gydyti > 7,5 mg per parą geriamojo prednizono (ar ekvivalentiško preparato) doze, metu. Pacientai buvo suskirstyti pagal atsaką į gliukokortikoidų vartojimo trukmę iki randomizacijos (≤ 3 mėnesius palyginus > 3 mėnesiais). Klinikinis tyrimas truko vienerius metus. Pacientai atsitiktiniu būdu buvo suskirstyti į dvi grupes, vienai grupei buvo skiriama vienkartinė 5 mg zoledrono rūgšties infuzija, o kitai grupei vienerius metus skiriama 5 mg geriamojo rizedronato dozė per parą. Visiems tiriamiesiems papildomai buvo skiriama 1 000 mg elementinio kalcio ir 400-1000 TV vitamino D per parą. Preparato veiksmingumas buvo įrodytas, jei jo poveikis buvo ne prastesnis kaip rizedronato, vertinant juosmeninės stuburo dalies KMT procentinį pokytį po 12 mėnesių nuo pradinio lygio, atitinkamai gydymo ir prevencijos populiacijose. Viso vienerių metų trukmės tyrimo metu dauguma pacientų ir toliau vartojo gliukokortikoidų.

Poveikis kaulų mineralų tankiui (KMT)

Juosmeninių slankstelių ir šlaunikaulio kaklelio KMT po 12 mėnesių reikšmingai labiau padidėjo zoledrono rūgšties vartojusiųjų grupėje, lyginant su rizedronato grupe (visų reikšmių $p < 0,03$). Pacientų populiacijoje, kurie vartojo gliukokortikoidus ilgiau nei 3 mėnesius iki randomizacijos, zoledrono rūgštis padidino juosmeninių slankstelių KMT 4,06%, lyginant su 2,71% rizedronato vartojusiųjų grupėje (vidutinis skirtumas: 1,36%; $p < 0,001$). Pacientų populiacijoje, kurie vartojo gliukokortikoidus 3 mėnesius iki randomizacijos ar trumpiau, zoledrono rūgštis padidino juosmeninių slankstelių KMT 2,60%, lyginant su 0,64% rizedronato vartojusiųjų grupėje (vidutinis skirtumas: 1,96%; $p < 0,001$). Tyrimas nebuvo skirtas įrodyti kliniškai nustatomo kaulų lūžio dažnio sumažėjimą, lyginant su rizedronatu. Zoledrono rūgštimi gydytų pacientų grupėje nustatyti 8 lūžių atvejai lyginant su rizedronato vartojusiųjų grupėje – 7 atvejai ($p = 0,8055$).

Klinikinis veiksmingumas gydant kaulų Padžeto (Paget) liga

Zoledrono rūgštis tirta vyresniems kaip 30 metų vyrams ir moterims, sergantiems pirmine nesunkia ar vidutinio sunkumo kaulų Padžeto (Paget) liga (kai medianinė šarminės fosfatazės koncentracija serume buvo 2,6-3,0 kartus didesnė už viršutinę amžiui specifiską normos ribą tyrimo pradžioje), patvirtinta radiografiškai.

Dviejų 6 mėnesių lyginamųjų tyrimų metu buvo įrodytas vienos 5 mg zoledrono rūgšties infuzijos efektyvumas lyginant su 2 mėnesius vartojamu rizedronatu po 30 mg per parą. Po 6 mėnesių 96% (169/176) zoledrono rūgštimi gydytų pacientų gautas atsakas ir 89% (156/176) sunormalėjo šarminės fosfatazės koncentracija kraujo serume, palyginti su atitinkamai 74% (127/171) ir 58% (99/171) rizedronatu gydytų pacientų (visur $p < 0,001$).

Apibendrinus rezultatus pastebėta, kad per šešis mėnesius ir zoledrono rūgštis, ir risedronatas panašiai sumažino skausmo stiprumo ir trikdančio jo poveikio rodiklius lyginant su pradiniu lygiu.

Pacientai, kuriems gydomasis poveikis buvo gautas pagrindinio 6 mėnesių tyrimo pabaigoje, galėjo dalyvauti tolesniame stebėjimo tyrime. 143 zoledrono rūgštimi gydyti ir 107 rizedronatu gydyti pacientai dalyvavo pratęstame stebėjimo tyrime. Po medianinės 18 mėnesių stebėjimo po vaisto vartojimo trukmės 141 zoledrono rūgštimi gydytam pacientui išliko gydomasis atsakas lyginant su 71 rizedronatu gydytu pacientu. Tai atitinka 96% atkryčio rizikos sumažėjimą zoledrono rūgštimi, palyginti su rizedronatu, gydytiems pacientams.

Po 6 gydymo 5 mg zoledrono rūgštimi mėnesių septyniems Padžeto (*Paget*) liga sergantiems pacientams tirta kaulo histologija. Kaulų biopsijos rezultatai parodė normalios kokybės kaulą be sutrikusio kaulų remodeliavimo ir mineralizacijos defektų požymių. Šie rezultatai atitiko sunormalėjusios kaulų apykaitos biocheminius žymenis.

Europos vaistų agentūra atleido nuo įsipareigojimo pateikti tyrimų, atliktų su referenciniu vaistiniu preparatu, kurio sudėtyje yra zoledrono rūgšties, su visais vaikų populiacijos pogrupiais, gydant kaulų Padžeto (*Paget*) ligą, osteoporozę moterims po menopauzės, kurioms padidėjusi kaulų lūžių rizika, ir osteoporozę vyrams, kuriems padidėjusi kaulų lūžių rizika, bei apsaugant nuo kliniškai reikšmingų lūžių vyrams ir moterims, kuriems įvykęs šlaunikaulio kaklelio lūžis, duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Po vienkartinių ir kartotinių 5 minučių ir 15 minučių 2 mg, 4 mg, 8 mg ir 16 mg zoledrono rūgšties infuzijų 64 pacientams nustatyti farmakokinetikos rodikliai, kurie nepriklauso nuo dozės.

Pasiskirstymas

Pradėjus zoledrono rūgšties infuziją, veikliosios medžiagos koncentracija plazmoje greitai didėja, didžiausia koncentracija būna infuzijos pabaigoje, paskui greitai mažėja iki < 10% didžiausios koncentracijos po 4 valandų ir < 1% - po 24 valandų. Toliau stebimas ilgas labai mažos koncentracijos, ne didesnės kaip 0,1% didžiausios koncentracijos, periodas.

Eliminacija

Į veną pavartotos zoledrono rūgšties eliminacija yra trifazė: greitas dvifazis pasišalinimas iš sisteminės kraujotakos (pusinės eliminacijos periodai – $t_{1/2\alpha}$ – 0,24 val., $t_{1/2\beta}$ – 1,8 val.), paskui ilga eliminacijos fazė, kurios galutinis pusinės eliminacijos periodas yra $t_{1/2\gamma}$ – 146 val. Po kartotinių dozių, vartotų kas 28 dienas, veiklioji medžiaga nesikaupė plazmoje. Ankstyvos dispozicijos fazės (α ir β , kurių $t_{1/2}$ vertės pateiktos anksčiau) greičiausiai rodo greitą patekimą į kaulus ir ekskreciją pro inkstus.

Zoledrono rūgštis nemetabolizuojama ir nepakitusi išsiskiria pro inkstus. Per pirmąsias 24 valandas $39 \pm 16\%$ pavartotos dozės aptinkama šlapime, o kita dozės dalis būna susijungusi su kauliniu audiniu. Šis pateikimas į kaulus yra bendra visų bisfosfonatų savybė ir greičiausiai yra struktūrinio panašumo į pirofosfatą pasekmė. Kaip ir kitų bisfosfonatų, zoledrono rūgšties išsilaikymo kauliniame audinyje laikas yra labai ilgas. Iš kaulinio audinio ji labai lėtai išsiskiria atgal į sisteminę kraujotaką ir pasišalina pro inkstus. Bendrasis organizmo klirensas yra $5,04 \pm 2,5$ l/h neatsižvelgiant į dozę, lytį, amžių, rasę ar kūno svorį. Skirtingiems individams ir tam pačiam individui zoledrono rūgšties plazmos klirensas svyravo atitinkamai 36% ir 34%. Pailginus infuzijos trukmę nuo 5 min. iki 15 min., 30% sumažėja zoledrono rūgšties koncentracija infuzijos pabaigoje, tačiau tai neturi įtakos plotui po koncentracijos plazmoje kreivę laiko atžvilgiu.

Santykis tarp farmakokinetikos ir farmakodinamikos

Zoledrono rūgšties sąveikos su kitais vaistiniais preparatais tyrimų neatlikta. Zoledrono rūgštis nemetabolizuojama žmogaus organizme ir ši medžiaga veikia labai silpnai arba visiškai neveikia kaip tiesioginis ir (ar) negrįžtamas nuo metabolizmo priklausomas P450 fermentų inhibitorius, todėl mažai tikėtina, kad ji sumažintų metabolinį klirensą medžiagų, metabolizuojamų citochromo P450 fermentų sistemos. Zoledrono rūgštis nelabai aktyviai jungiasi su plazmos baltymais (susijungia maždaug 43–55%), ir jungimasis nepriklauso nuo koncentracijos. Todėl mažai tikėtina sąveika dėl vaistų, kurių didelė dalis susijungia su baltymais, išstūmimo iš junginio su baltymais.

Specialios žmonių grupės (žr. 4.2 skyrių)

Inkstų nepakankamumas

64 tirtų pacientų zoledrono rūgšties inkstų klirensas koreliavo su kreatinino klirensu, inkstų klirensas atitiko $75 \pm 33\%$ kreatinino klirensu, kurio vidurkis buvo 84 ± 29 ml/min. (ribos – 22–143 ml/min.). Pacientams, kuriems buvo nesunkus ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos nepakankamumas, AUC(0–24 h) padidėjo nedaug, maždaug 30–40%, lyginant su pacientų, kurių inkstų funkcija normali, taip pat nestebėta vaisto kumuliacijos po kartotinių dozių, nesvarbu, kokia buvo inkstų funkcija. Tai rodo, kad

zoledrono rūgšties dozės koreguoti nereikia, kai yra nesunkus ($Cl_{cr}=50-80$ ml/min.) ir vidutinio sunkumo (kreatinino klirensas ne mažesnis kaip 35 ml/min.) inkstų funkcijos nepakankamumas. Zoledronic acid Teva Pharma negalima vartoti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų nepakankamumas (kreatinino klirensas yra < 35 ml/min.), nes šiems pacientams gali padidėti inkstų nepakankamumo rizika.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ūminis toksiškumas

Didžiausia neletali vienkartinė intraveninė dozė buvo 10 mg/kg kūno svorio pelėms ir 0,6 mg/kg žiurkėms. Vienkartinės dozės infuzijos šunims tyrimų metu 1,0 mg/kg dozės infuzija per 15 min. buvo gerai toleruojama ir neveikė inkstų.

Poūmis ir lėtinis toksiškumas

Intraveninės infuzijos tyrimų metu buvo nustatyta, kaip zoledrono rūgštis veikė žiurkių inkstus, kai buvo skiriama 0,6 mg/kg dozė 15 min. infuzija kas 3 dienas, iš viso 6 kartus (kumuliacinė dozė, atitinkanti AUC, maždaug 6 kartus didesnė negu gydomoji ekspozicija žmogui). Šunys gerai toleravo penkias 15 min. 0,25 mg/kg dozės infuzijas kas 2–3 savaites (kumuliacinė dozė 7 kartus didesnė negu gydomoji ekspozicija žmogui). Intraveninio boliuso tyrimų metu gerai toleruojamos dozės mažėjo ilgėjant tyrimo trukmei: žiurkės ir šunys gerai toleravo atitinkamai 0,2 mg/kg ir 0,02 mg/kg paros dozes 4 savaites, o 52 savaites – tik atitinkamai 0,01 mg/kg ir 0,005 mg/kg.

Kartotinais vartojant ilgiau, kai kumuliacinė ekspozicija buvo daug didesnė už didžiausią numatomą ekspoziciją žmogui, toksiškai paveikiami kiti organai, įskaitant virškinimo traktą ir kepenis bei infuzijos į veną vietą. Klinikinė šių radinių reikšmė nežinoma. Kartotinių dozių tyrimų metu dažniausiai buvo nustatomas padidėjęs augančių gyvūnų ilgųjų kaulų metafizių pirmiausia akytosios medžiagos kiekis vartojant beveik visas dozes. Tai rodo junginio farmakologinį antirezorbcinį aktyvumą.

Reprodukcinis toksiškumas

Teratologiniai tyrimai buvo atlikti su dviejų rūšių gyvūnais, vaistą skiriant po oda. Žiurkėms, gavusioms $\geq 0,2$ mg/kg dozę, stebėtas teratogeninis poveikis, pasireiškęs išoriniais, vidaus organų ir skeleto sklaidos defektais. Žiurkėms distocija stebėta skiriant mažiausią tiriamąją dozę (0,01 mg/kg kūno svorio). Jokio teratogeninio ar embriotoksinio (fetotoksinio) poveikio nestebėta triušiams, tačiau patelėms, gavusioms 0,1 mg/kg dozę, toksinis poveikis išryškėjo dėl sumažėjusios kalcio koncentracijos serume.

Mutageninis ir kancerogeninis poveikis

Zoledrono rūgštis neveikė mutageniškai atliktų mutageniškumo testų metu, o kancerogeniškumo tyrimai neatskleidė jokio kancerogeninio poveikio.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Manitolis
Natrio citratas
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Saugoti šį vaistinį preparatą nuo kontakto su bet kokiais kalcio turinčiais tirpalais. Jį draudžiama maišyti ar leisti į veną su bet kuriais kitais vaistiniais preparatais.

6.3 Tinkamumo laikas

18 mėnesių

Atidarius: cheminis ir fizinis stabilumas išlieka 24 valandas laikant 2 °C - 8 °C ir 25 °C temperatūroje.

Mikrobiologiniu požiūriu preparatą reikia vartoti nedelsiant. Jeigu jis vartojamas ne iš karto, už saugojimo laiką ir sąlygas prieš vartojimą atsako vartotojas, tačiau vaisto nereikėtų laikyti ilgiau kaip 24 val. 2 °C - 8 °C temperatūroje.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Atidaryto vaistinio preparato laikymo sąlygos nurodytos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Daugiasluoksnis polioeflino/stireno-etileno-butileno (SEB) maišelis su uždara vienafunkcinės jungties infuzijos anga uždaryta gumos kamštelio ir dangteliu.

Kiekviename maišelyje yra 100 ml tirpalo.

Zoledronic acid Teva Pharma išleidžiamas grupinėmis pakuotėmis, kuriose yra po 5 (5 x 1) arba 10 (10 x 1) maišelių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Vienkartiniam vartojimui.

Vartoti galima tik skaidrų, be nuosėdų ir nepakeitusį spalvos tirpalą.

Prieš vartojimą šaldytuve laikytam tirpalui reikia leisti sušilti iki kambario temperatūros.

Ruošiant preparatą būtina laikytis aseptikos reikalavimų.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Teva B.V.
Svensweg 5
2031GA Haarlem
Nyderlandai

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/772/003

EU/1/12/772/004

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2012 m. rugpjūčio 16 d.

Paskutinio perregistravimo data

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

Neberegistruotas vaistinis preparatas

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI
REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM
VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nyderlandai

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

• Papildomos rizikos mažinimo priemonės

Registruotojas turi užtikrinti, kad visose šalyse narėse prieš Zoledronic acid Teva Pharma pateikiant į rinką yra įgyvendinta mokomoji programa, apimanti visus gydytojus, kurie skirs Zoledronic acid Teva Pharma arba su juo dirbs gydant osteoporozę. Prieš mokomosios medžiagos išplatšinimą mokomosios medžiagos turinį ir formatą kartu su informacijos pateikimo planu registruotojas turi suderinti su šalių narių agentūromis. Mokomąją programą sudaro:

- gydytojų mokomoji medžiaga
- mokomoji medžiaga pacientui

Gydytojų mokomąją medžiagą turi sudaryti šie svarbiausi elementai:

- Būtinybė apskaičiuoti kreatinino klirensą naudojant Cockcroft-Gault formulę pagal tuo metu esantį kūno svorį, kiekvieną kartą prieš pradedant skirti Zoledronic acid Teva Pharma
- Negalima skirti pacientams, kurių kreatinino klirensas < 35 ml/min.
- Kontraindikacija vartoti nėščiosioms ir žindymams dėl galimo teratogeninio poveikio
- Būtinybė užtikrinti tinkamą paciento hidraciją, ypač senyviems pacientams ir vartojantiems diuretikų
- Būtinybė Zoledronic acid Teva Pharma infuzuoti lėtai per ne mažesnę kaip 15 minučių laikotarpį
- Dozavimas vieną kartą per metus
- Visiems pacientams turi būti pateikta mokomoji medžiaga ir patariama:
 - o Kartu vartoti pakankamai kalcio ir vitamino D, pakankamai fiziškai judėti, nerūkyti ir sveikai maitintis
 - o Nurodyti svarbiausi sunkių nepageidaujamų reiškinių požymiai ir simptomai
 - o Kada kreiptis į sveikatos priežiūros specialistą

Mokomąją medžiagą pacientui turi sudaryti šie svarbiausi elementai:

Turi būti pateikta informacija pacientui, kurią turi sudaryti šie svarbiausi elementai:

- Kontraindikacija vartoti nėščiosioms ir žindymams
- Būtinybė papildomai vartoti pakankamai kalcio ir vitamino D, pakankamai fiziškai judėti, nerūkyti ir sveikai maitintis
- Svarbiausi sunkių nepageidaujamų reiškinių požymiai ir simptomai
- Kada kreiptis į sveikatos priežiūros specialistą

Paciento informavimo rinkinyje taip pat turi būti:

- Pakuotės lapelis
- Paciento priminimo kortelė apie žandikaulio osteonekrozę

Neberegistruotas vaistinis preparatas

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**VIDINĖ KARTONO DĖŽUTĖ (be „mėlynosios dėžutės“)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Zoledronic acid Teva Pharma 5 mg infuzinis tirpalas buteliukuose
Acidum zoledronicum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename buteliuke yra 5 mg zoledrono rūgšties (monohidrato pavidalu).
Kiekviename mililitre tirpalo yra 0,05 mg zoledrono rūgšties (monohidrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: manitolis, natrio citratas ir injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Infuzinis tirpalas

1 buteliukas, kuriame yra 100 ml. Grupinės pakuotės dalis, atskirai neparduodama.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Tik vienkartiniam vartojimui.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti į veną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

Atidarius: 24 val. laikant 2 °C–8 °C temperatūroje.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Teva B.V.
Svensweg 5
2031GA Haarlem
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/772/001 grupinė pakuotė, kurioje yra 5 buteliukai
EU/1/12/772/002 grupinė pakuotė, kurioje yra 10 buteliukų

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ GRUPINĖS PAKUOTĖS KARTOTO DĖŽUTĖ (su „mėlynąja dėžute“)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zoledronic acid Teva Pharma 5 mg infuzinis tirpalas buteliukuose
Acidum zoledronicum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename buteliuke yra 5 mg zoledrono rūgšties (monohidrato pavidalu).
Kiekviename mililitre tirpalo yra 0,05 mg zoledrono rūgšties (monohidrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: manitolis, natrio citratas ir injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Infuzinis tirpalas

Grupinė pakuotė: 5 buteliukai po 100 ml
Grupinė pakuotė: 10 butelių po 100 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Tik vienkartiniam vartojimui.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti į veną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki
Atidarius: 24 val. laikant 2 °C–8 °C temperatūroje.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Teva B.V.
Svensweg 5
2031GA Haarlem
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/772/001 grupinė pakuotė, kurioje yra 5 buteliukai
EU/1/12/772/002 grupinė pakuotė, kurioje yra 10 buteliukų

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ (su „mėlynąja dėžute“) VIENETINEI PAKUOTEI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zoledronic acid Teva Pharma 5 mg infuzinis tirpalas buteliukuose
Acidum zoledronicum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename buteliuke yra 5 mg zoledrono rūgšties (monohidrato pavidalu).
Kiekviename mililitre tirpalo yra 0,05 mg zoledrono rūgšties (monohidrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: manitolis, natrio citratas ir injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Infuzinis tirpalas

1 buteliukas, kuriame yra 100 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Tik vienkartiniam vartojimui.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti į veną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

Atidarius: 24 val. laikant 2 °C–8 °C temperatūroje.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Teva B.V.
Svensweg 5
2031GA Haarlem
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/772/005 1 buteliukas

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zoledronic acid Teva Pharma 5 mg infuzinis tirpalas
Acidum zoledronicum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename buteliuke yra 5 mg zoledrono rūgšties (monohidrato pavidalu).
Kiekviename mililitre tirpalo yra 0,05 mg zoledrono rūgšties (monohidrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: manitolis, natrio citratas ir injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Infuzinis tirpalas

100 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Tik vienkartiniam vartojimui.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti į veną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

Atidarius: 24 val. laikant 2 °C–8 °C temperatūroje.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Teva B.V.
Svensweg 5
2031GA Haarlem
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/772/001 grupinė pakuotė, kurioje yra 5 buteliukai
EU/1/12/772/002 grupinė pakuotė, kurioje yra 10 buteliukų
EU/1/12/772/005 1 buteliukas

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

MAIŠELIS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zoledronic acid Teva Pharma 5 mg infuzinis tirpalas
Acidum zoledronicum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename maišelyje yra 5 mg zoledrono rūgšties (monohidrato pavidalu).
Kiekviename mililitre tirpalo yra 0,05 mg zoledrono rūgšties (monohidrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: manitolis, natrio citratas ir injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Infuzinis tirpalas

100 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Tik vienkartiniam vartojimui.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti į veną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

Atidarius: 24 val. laikant 2 °C – 8 °C temperatūroje.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Teva B.V.
Svensweg 5
2031GA Haarlem
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/772/003 grupinė pakuotė, kurioje yra 5 maišeliai
EU/1/12/772/004 grupinė pakuotė, kurioje yra 10 maišelių

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

INFORMACIJA ANT VIDINĖS IR IŠORINĖS PAKUOTĖS

VIRŠUTINIS MAIŠELIS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zoledronic acid Teva Pharma 5 mg infuzinis tirpalas
Acidum zoledronicum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename maišelyje yra 5 mg zoledrono rūgšties (monohidrato pavidalu).
Kiekviename mililitre tirpalo yra 0,05 mg zoledrono rūgšties (monohidrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: manitolis, natrio citratas ir injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Infuzinis tirpalas

1 maišelis, kuriame yra 100 ml. Grupinės pakuotės dalis, atskirai neparduodama.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Tik vienkartiniam vartojimui.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti į veną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki
Atidarius: 24 val. laikant 2 °C – 8 °C temperatūroje.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Teva B.V.
Svensweg 5
2031GA Haarlem
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/772/003 grupinė pakuotė, kurioje yra 5 maišeliai
EU/1/12/772/004 grupinė pakuotė, kurioje yra 10 maišelių

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ (su „mėlynąja dėžute“)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zoledronic acid Teva Pharma 5 mg infuzinis tirpalas
Acidum zoledronicum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename maišelyje yra 5 mg zoledrono rūgšties (monohidrato pavidalu).
Kiekviename mililitre tirpalo yra 0,05 mg zoledrono rūgšties (monohidrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: manitolis, natrio citratas ir injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Infuzinis tirpalas

Grupinė pakuotė: 5 maišeliai po 100 ml

Grupinė pakuotė: 10 maišelių po 100 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Tik vienkartiniam vartojimui.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti į veną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki
Atidarius: 24 val. laikant 2 °C – 8 °C temperatūroje.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Teva B.V.
Svensweg 5
2031GA Haarlem
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/772/003 grupinė pakuotė, kurioje yra 5 maišeliai
EU/1/12/772/004 grupinė pakuotė, kurioje yra 10 maišelių

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

Nebereģistrētas vaistinis preparātas

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Zoledronic acid Teva Pharma 5 mg infuzinis tirpalas buteliukuose zoledrono rūgštis (*acidum zoledronicum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Zoledronic acid Teva Pharma ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jums skiriant Zoledronic acid Teva Pharma
3. Kaip skiriamas Zoledronic acid Teva Pharma
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Zoledronic acid Teva Pharma
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Zoledronic acid Teva Pharma ir kam jis vartojamas

Zoledronic acid Teva Pharma sudėtyje yra veikliosios medžiagos zoledrono rūgšties. Jis priklauso vaistų, vadinamų bisfosfonatais ir vartojamų moterų po menopauzės ir suaugusių vyrų osteoporozei ar uždegimo gydymo kortikosteroidais sukeltai osteoporozei ir suaugusiųjų kaulų Padžeto (*Paget*) ligai gydyti, grupei.

Osteoporozė

Osteoporozė – tai liga, kuri pasireiškia kaulų plonėjimu bei silpnėjimu ir kuri dažna moterims po menopauzės, tačiau ji galima ir vyrams. Menopauzės metu moterų kiaušidės nustoja gaminti moteriškuosius lytinius hormonus estrogenus, kurie padeda išlaikyti kaulus sveikais. Po menopauzės kaulai plonėja, tampa silpnesni ir greičiau lūžta. Taip pat osteoporozė vyrams ir moterims gali pasireikšti dėl ilgalaikio steroidų, kurie gali pažeisti kaulų stiprumą, vartojimo. Daugeliui osteoporoze sergančių pacientų nepasireiškia jokių požymių, tačiau jiems vis tiek yra padidėjęs kaulų lūžių pavojus, kadangi dėl osteoporozės jų kaulai tapo silpnesni. Kraujyje cirkuliuojančių lytinių hormonų (daugiausia iš androgenų susidariusių estrogenų) kiekio sumažėjimas irgi gali veikti palaipsnių kaulų masės mažėjimą vyrams. Tiek moterims, tiek ir vyrams Zoledronic acid Teva Pharma stiprina kaulus, todėl jie rečiau lūžta. Zoledronic acid Teva Pharma taip pat vartojamas pacientams, kurie neseniai susilaužė šlaunikaulio kaklelį patyrę nedidelę traumą (pavyzdžiui, nukritę); ir todėl jiems yra padidėjusi tolesnių kaulų lūžių rizika.

Kaulų Padžeto (*Paget*) liga

Normalu, kad senas kaulas pašalinamas ir jį pakeičia nauja kaulinė medžiaga. Šis procesas vadinamas kaulų rekonstrukcija. Sergant Padžeto (*Paget*) liga, kaulų rekonstrukcija vyksta per greitai, o nauja kaulinė medžiaga formuojasi netvarkingai, todėl ji būna silpnesnė negu normali. Jeigu liga negydoma, kaulai gali deformuotis, skaudėti ir lūžti. Vartojant Zoledronic acid Teva Pharma, sunormalėja kaulų rekonstrukcija, užtikrinamas normalus kaulo formavimasis ir atstatomas kaulo stiprumas.

2. Kas žinotina prieš Jums skiriant Zoledronic acid Teva Pharma

Prieš Zoledronic acid Teva Pharma vartojimą laikykitės visų gydytojo, vaistininko arba slaugytojos nurodymų.

Zoledronic acid Teva Pharma vartoti negalima:

- jeigu yra alergija zoledrono rūgščiai, kitiems bisfosfonatams arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu yra hipokalcemija (t.y. per maža kalcio koncentracija kraujyje);
- jeigu yra sunkių inkstų funkcijos sutrikimų;
- jeigu esate nėščia;
- jeigu žindote kūdikį

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja prieš pradėdami vartoti Zoledronic acid Teva Pharma:

- jeigu vartojate kitų vaistų, kurių sudėtyje yra zoledrono rūgšties, kuri yra ir Zoledronic acid Teva Pharma veiklioji medžiaga (zoledrono rūgštis yra vartojama suaugusiems pacientams, sergantiems kai kuriomis vėžio rūšimis, siekiant apsaugoti nuo kaulų komplikacijų arba siekiant sumažinti kalcio kiekį);
- jeigu sergate ar sirgote inkstų liga;
- jeigu negalite kasdien vartoti kalcio papildų;
- jeigu Jums chirurgiškai pašalintos kelios ar visos prieskydinės liaukos kakle;
- jeigu Jums pašalinta žarnų dalis.

Vaistui patekus į rinką gauta pranešimų apie šalutinį poveikį, vadinamą žandikaulio osteonekroze (ŽON) (žandikaulio kaulų pažeidimai), pacientams, vartojantiems Zoledronic acid Teva Pharma osteoporozės gydymui. ŽON taip pat gali atsirasti po gydymo.

Svarbu sustabdyti ar išvengti ŽON vystymosi, nes tai skausminga būklė, kuri yra sunkiai gydoma. Siekiant sumažinti žandikaulio osteonekrozės atsiradimo riziką, reikia imtis keletą atsargumo priemonių.

Prieš vartojant Zoledronic acid Teva Pharma, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai, jeigu:

- turite kokių nors burnos ertmės ar dantų problemų, tokių kaip, prasta dantų būklė, dantenų ligos ar planuojamas danties traukimas;
- neatliekate profilaktinio dantų patikrinimo arba ilgą laiką netikrinote dantų būklės;
- rūkote (tai gali padidinti dantų problemų riziką);
- anksčiau vartojote bisfosfonatų (preparatų, skirtų gydyti arba apsaugoti nuo kaulų sutrikimų);
- vartojate vaistus, vadinamus kortikosteroidais (tokių, kaip prednizolono arba deksametazono);
- sergate vėžiu.

Gydytojas gali paprašyti Jūsų pasitikrinti dantis, prieš pradėdamas gydymą Zoledronic acid Teva Pharma.

Gydymo Zoledronic acid Teva Pharma metu, Jūs turite palaikyti gerą burnos ertmės higieną (taip pat reguliariai valyti dantis) ir profilaktiškai juos tikrintis. Jei nešiojate dantų protezus, turėtumėte įsitikinti, kad jie Jums tinkami. Jei Jums atliktas dantų gydymas ar ruošiatės atlikti odontologinę operaciją (pvz. traukti dantis), pasakykite apie tai gydytojui ir pasakykite odontologui, kad esate gydomas Zoledronic acid Teva Pharma. Nedelsdami kreipkitės į gydytoją ir odontologą jeigu atsirado kokios nors burnos ertmės ar dantų problemos, tokios kaip iškritęs dantis, skausmas ar patinimas, arba opų negijimas ar išskyros, nes tai gali būti žandikaulio nekrozės požymiai.

Būklės stebėjimo tyrimai

Prieš kiekvienos Zoledronic acid Teva Pharma dozės skyrimą Jūsų gydytojas atliks kraujo tyrimus, kad patikrintų Jūsų inkstų veiklą (nustatytą kreatinino koncentraciją kraujyje). Svarbu, kad per kelias valandas prieš Zoledronic acid Teva Pharma skyrimą Jūs išgertumėte mažiausiai 2 stiklines skysčių (pavyzdžiui, vandens), kaip nurodys Jūsų gydytojas arba slaugytoja.

Vaikams ir paaugliams

Zoledronic acid Teva Pharma nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 18 metų asmenims. Zoledronic acid Teva Pharma vartojimas vaikams ir paaugliams netirtas.

Kiti vaistai ir Zoledronic acid Teva Pharma

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai.

Gydytojui svarbu žinoti apie visus Jūsų vartojamus vaistus, ypačiai jeigu vartojate bet kokių inkstus žalojančių vaistų (pvz., aminoglikozidų) arba diuretikų (šlapimą varančių vaistų), kurie gali sukelti dehidraciją (skysčių netekimą).

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jei esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, Zoledronic acid Teva Pharma vartoti draudžiama.

Prieš vartojant šį vaistą, būtina pasitarti su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Jei vartodami Zoledronic acid Teva Pharma jaučiate galvos svaigimą, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų iki tol, kol pasijusite geriau.

Zoledronic acid Teva Pharma sudėtyje yra natrio

Šio vaisto sudėtyje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio/100 ml, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip skiriamas Zoledronic acid Teva Pharma

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba slaugytoja. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Osteoporozė

Įprasta dozė yra 5 mg, kurią gydytojas ar slaugytoja skirs Jums infuzija į veną vieną kartą per metus. Infuzijos trukmė – mažiausiai 15 minučių.

Jeigu neseniai lūžo šlaunikaulis, Zoledronic acid Teva Pharma rekomenduojama pradėti gydyti praėjus dviem arba daugiau savičių po šlaunikaulio atstatomosios operacijos.

Svarbu vartoti kalcio ir vitamino D papildų (pvz., tablečių) taip, kaip paskyrė gydytojas.

Sergant osteoporoze, Zoledronic acid Teva Pharma veikia vienerius metus. Jūsų gydytojas pasakys, kada Jums reikės skirti kitą dozę.

Padžeto (Paget) liga

Padžeto (Paget) ligai gydyti Zoledronic acid Teva Pharma skirti gali tik gydytojas, turintis kaulų Padžeto (Paget) ligos gydymo patirties.

Įprasta dozė yra 5 mg, kurią gydytojas ar slaugytoja skirs Jums vienkartinę infuziją į veną. Infuzijos trukmė – mažiausiai 15 minučių. Zoledronic acid Teva Pharma gali veikti ilgiau kaip vienerius metus; Jūsų gydytojas pasakys, ar Jums reikės tolesnio gydymo.

Gydytojas gali Jums rekomenduoti vartoti kalcio ir vitamino D papildų (pvz., tablečių) bent pirmąsias 10 dienų po Zoledronic acid Teva Pharma vartojimo. Svarbu tiksliai laikytis nurodymų, kad po infuzijos kalcio kiekis Jūsų kraujyje netaptų per mažas. Gydytojas Jus supažindins su hipokalcemijos požymiais.

Zoledronic acid Teva Pharma vartojimas su maistu ir gėrimais

Prieš Zoledronic acid Teva Pharma vartojimą ir po jo gerkite pakankamai skysčių (mažiausiai vieną ar dvi stiklines) taip, kaip nurodė gydytojas. Tai apsaugos nuo dehidracijos (skysčių netekimo). Zoledronic acid Teva Pharma vartojimo dieną galite valgyti įprastai. Visa tai ypačiai svarbu daryti

diuretikų (šlapimą varančių vaistų) vartojantiems pacientams ir senyviems pacientams (65 metų ir vyresniems).

Pamiršus pavartoti Zoledronic acid Teva Pharma

Jei galvojate nustoti vartoti Zoledronic acid Teva Pharma, kitos dozės vartojimo dieną kreipkitės į gydytoją ir aptarkite tai su juo. Jūsų gydytojas patars ir nuspręs, kiek ilgai Jums reikia vartoti Zoledronic acid Teva Pharma.

Prieš nustojant vartoti Zoledronic acid Teva Pharma

Jei galvojate nustoti vartoti Zoledronic acid Teva Pharma, kitos dozės vartojimo dieną kreipkitės į gydytoją ir aptarkite tai su juo. Jūsų gydytojas patars ir nuspręs, kiek ilgai Jums reikia vartoti Zoledronic acid Teva Pharma.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Su pirmąja vaisto infuzija susijęs šalutinis poveikis yra labai dažnas (pasireiškia daugiau kaip 30% pacientų), tačiau po kartotinių infuzijų jis retėja. Daugelis šalutinių reiškinių (pvz., karščiavimas, šaltkrėtis, raumenų ar sąnarių skausmas ir galvos skausmas) pasireiškia per pirmąsias tris dienas po Zoledronic acid Teva Pharma vartojimo. Jie paprastai yra lengvi ar vidutinio sunkumo ir praeina per tris dienas. Jūsų gydytojas gali rekomenduoti vartoti nestiprių skausmą malšinančių vaistų, pvz., ibuprofeno ar paracetamolio, kad šie šalutiniai reiškiniai sumažėtų. Šalutinio poveikio pasireiškimo tikimybė mažėja su kiekvienos kitos Zoledronic acid Teva Pharma dozės vartojimu.

Kai kurie šalutinio poveikio reiškiniai gali būti sunkūs

Dažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 asmeniui iš 10)

Osteoporozei gydyti Zoledronic acid Teva Pharma vartojančioms moterims po menopauzės pasireiškė nereguliarus širdies ritmas (prieširdžių virpėjimas). Šiuo metu nežinoma, ar Zoledronic acid Teva Pharma sukelia šį nereguliarų širdies ritmą, tačiau jei pavartojus Zoledronic acid Teva Pharma Jums pasireikštų tokių požymių, pasakykite apie tai gydytojui.

Nedažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 asmeniui iš 100)

Akių patinimas, paraudimas, skausmas ir niežulys arba padidėjęs akių jautrumas šviesai.

Labai reti (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 asmeniui iš 10 000)

Pasikalbėkite su savo gydytoju, jeigu Jums skauda ausį, iš ausies teka išskyros ir (arba) Jums prasidėjęs ausies uždegimas. Tai gali būtų ausyje esančio kaulo pažeidimo požymiai.

Nežinomo dažnio (dažnis negali būti įvertintas pagal turimus duomenis)

Burnos ir/arba žandikaulio skausmas, patinimas arba negyjančios opos burnoje ar žandikaulyje, išskyros, žandikaulio tirpimo arba apsunkimo pojūtis, danties iškritimas gali būti žandikaulio kaulinio audinio pažeidimo (osteonekrozės) požymiai. Jeigu Jums pasireikštų tokių simptomų gydymo zoledrono rūgštimi metu ar po jo, nedelsdami apie tai pasakykite savo gydytojui bei odontologui.

Gali pasireikšti inkstų sutrikimų (pvz., sumažėti šlapimo gamyba ir išsiskyrimas). Prieš paskirdamas kiekvieną Zoledronic acid Teva Pharma dozę, gydytojas turi atlikti kraujo tyrimus ir nustatyti Jūsų inkstų veiklą. Svarbu, kad per kelias valandas prieš Zoledronic acid Teva Pharma skyrimą Jūs išgertumėte mažiausiai 2 stiklines skysčių (pavyzdžiui, vandens), kaip nurodys Jūsų gydytojas.

Jeigu pastebėjote bet kurį iš šių šalutinių reiškinių, Jūs turite nedelsiant pranešti gydytojui.

Zoledronic acid Teva Pharma taip pat gali sukelti kitų šalutinio poveikio reiškinių

Labai dažni: (gali pasireikšti dažniau kaip 1 asmeniui iš 10)

Karščiavimas.

Dažni: (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 asmeniui iš 10)

Galvos skausmas, svaigimas, negalavimas, vėmimas, viduriavimas, raumenų skausmas, kaulų ir (arba) sąnarių skausmas, nugaros, rankų ar kojų skausmas, į gripą panašūs požymiai (pvz., nuovargis, šaltkrėtis, sąnarių ir raumenų skausmas), šaltkrėtis, nuovargio ir interesų stokos pojūtis, silpnumas, skausmas, negalavimas, infuzijos vietos patinimas ir (arba) skausmas.

Gauta pranešimų, kad Padžeto (*Paget*) liga sergantiems pacientams pasireiškia sumažėjusio kalcio kiekio kraujyje požymių, pvz., raumenų spazmai, tirpimo ar dilgčiojimo jausmas, ypač aplink burną.

Nedažni: (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 asmeniui iš 100)

Gripas, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių kiekis, apetito nebuvimas, nemiga, mieguistumas, kuriam kartu gali būti būdingas sumažėjęs budrumas ir suvokimas, dilgčiojimo ar tirpimo jausmas, ypatingai stiprus nuovargis, drebėjimas, laikinas sąmonės netekimas, akies infekcija ar dirginimas arba uždegimas su skausmu ir paraudimu, svaigimo pojūtis, padidėjęs kraujospūdis, veido ir kaklo raudonis, kosulys, dusulys, sutrikęs virškinimas, pilvo skausmas, vidurių užkietėjimas, sausumas burnoje, rėmuo, odos bėrimas, sustiprėjęs prakaitavimas, niežulys, odos paraudimas, kaklo skausmas, sustingę raumenys, kaulai ir (arba) sąnariai, patinę sąnariai, raumenų spazmai, peties skausmas, krūtinės ląstos ir krūtinės raumenų skausmas, sąnarių uždegimas, raumenų silpnumas, pakitę inkstų tyrimų rezultatai, nenormaliai dažnas šlapinimasis, patinę rankos, čiurnos ar pėdos, troškulys, danties skausmas, sutrikęs skonio pojūtis.

Reti: (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 asmeniui iš 1 000)

Retais atvejais ilgai nuo osteoporozės gydomiems pacientams gali neįprastoje vietoje lūžti šlaunies kaulas. Jeigu jaučiate šlaunies, klubo ar kirkšnies skausmą, silpnumą ar diskomfortą, kreipkitės į gydytoją, nes tai gali būti ankstyvi galimo šlaunikaulio lūžio požymiai.

Nežinomo dažnio (dažnis negali būti įvertintas pagal turimus duomenis)

Sunkios alerginės reakcijos, įskaitant galvos svaigimą ir sunkumą kvėpuoti, patinimą (daugiausia veido ir gerklės), kraujospūdžio sumažėjimą, antrinė dehidracija dėl po vartojimo atsiradusių simptomų, pvz., karščiavimo, vėmimo ar viduriavimo.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Zoledronic acid Teva Pharma

Gydytojas, vaistininkas ar slaugytoja žino, kaip tinkamai laikyti Zoledronic acid Teva Pharma.

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

- Ant dėžutės ir buteliuko po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Zoledronic acid Teva Pharma vartoti negalima. Vaistas tinka vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Neatidarytam buteliukui specialių laikymo sąlygų nereikia.
- Atidarius buteliuką, cheminis ir fizinis stabilumas išlieka 24 valandas laikant 2 °C - 8 °C ir 25 °C temperatūroje. Mikrobiologiniu požiūriu, preparatą reikia vartoti nedelsiant. Jeigu jis vartojamas ne iš karto, už saugojimo laiką ir sąlygas prieš vartojimą atsako vartotojas, tačiau vaisto nereikėtų laikyti ilgiau kaip 24 val. 2 °C - 8 °C temperatūroje. Prieš vartojimą šaldytuve laikytam tirpalui reikia leisti sušilti iki kambario temperatūros.
- Pastebėjus spalvos pasikeitimą arba dalelių, šio vaisto vartoti negalima.

- Vaisto negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Zoledronic acid Teva Pharma sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra zoledrono rūgštis. Viename buteliuke yra 5 mg zoledrono rūgšties (monohidrato pavidalu). Kiekviename mililitre tirpalo yra 0,05 mg zoledrono rūgšties (monohidrato pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra manitolis, natrio citratas ir injekcinis vanduo.

Zoledronic acid Teva Pharma išvaizda ir kiekis pakuotėje

Zoledronic acid Teva Pharma yra skaidrus ir bespalvis tirpalas. Vaistas tiekiamas 100 ml skaidraus plastiko buteliukais. Zoledronic acid Teva Pharma tiekiamas pakuotėmis, kuriose yra 1, 5 arba 10 buteliukų. Pakuotės po 5 ir 10 buteliukų išleidžiamos grupinėmis pakuotėmis, sudarytomis iš 5 arba 10 pakuočių, kurių kiekvienoje yra 1 buteliukas.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

Teva B.V.
Svensweg 5
2031GA Haarlem
Nyderlandai

Gamintojas

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Táncsics Mihály út 82
H-2100 Gödöllő
Vengrija

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nyderlandai

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

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

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

Kaip paruošti ir vartoti Zoledronic acid Teva Pharma

- Zoledronic acid Teva Pharma 5 mg infuzinis tirpalas yra paruoštas vartoti.

Vienkartiniam vartojimui. Nesuvartotą tirpalą reikia išmesti. Vartoti galima tik skaidrų, be nuosėdų ir nepakeitusį spalvos tirpalą. Zoledronic acid Teva Pharma draudžiama maišyti ar švirkšti į veną kartu su bet kokiais vaistiniais preparatais, jį reikia lašinti per atskirą infuzinę sistemą vienodu greičiu. Infuzijos trukmė turi būti ne mažesnė kaip 15 min. Saugoti, kad Zoledronic acid Teva Pharma nekontaktuotų su kalcio turinčiais tirpalais. Prieš vartojimą šaldytuve laikytam tirpalui reikia leisti sušilti iki kambario temperatūros. Ruošiant preparatą ir infuzijos metu būtina laikytis aseptikos reikalavimų. Infuzija atliekama pagal įprastinę medicinos praktiką.

Kaip laikyti Zoledronic acid Teva Pharma

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant dėžutės ir buteliuko po „Tinka iki/EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.
- Neatidarytam buteliukui specialių laikymo sąlygų nereikia.
- Atidarius buteliuką, preparatą reikia vartoti nedelsiant, kad būtų išvengta mikrobino užteršimo. Jeigu jis vartojamas ne iš karto, už saugojimo laiką ir sąlygas prieš vartojimą atsako vartotojas, tačiau preparato nereikėtų laikyti ilgiau kaip 24 val. 2 °C i- 8 °C temperatūroje. Prieš vartojimą šaldytuve laikytam tirpalui reikia leisti sušilti iki kambario temperatūros.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Zoledronic acid Teva Pharma 5 mg infuzinis tirpalas maišeliuose zoledrono rūgštis (*acidum zoledronicum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Zoledronic acid Teva Pharma ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jums skiriant Zoledronic acid Teva Pharma
3. Kaip skiriamas Zoledronic acid Teva Pharma
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Zoledronic acid Teva Pharma
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Zoledronic acid Teva Pharma ir kam jis vartojamas

Zoledronic acid Teva Pharma sudėtyje yra veikliosios medžiagos zoledrono rūgšties. Jis priklauso vaistų, vadinamų bisfosfonatais ir vartojamų moterų po menopauzės ir suaugusių vyrų osteoporozei ar uždegimo gydymo kortikosteroidais sukeltai osteoporozei ir suaugusiųjų kaulų Padžeto (*Paget*) ligai gydyti, grupei.

Osteoporozė

Osteoporozė – tai liga, kuri pasireiškia kaulų plonėjimu bei silpnėjimu ir kuri dažna moterims po menopauzės, tačiau ji galima ir vyrams. Menopauzės metu moterų kiaušidės nustoja gaminti moteriškuosius lytinius hormonus estrogenus, kurie padeda išlaikyti kaulus sveikais. Po menopauzės kaulai plonėja, tampa silpnesni ir greičiau lūžta. Taip pat osteoporozė vyrams ir moterims gali pasireikšti dėl ilgalaikio steroidų, kurie gali pažeisti kaulų stiprumą, vartojimo. Daugeliui osteoporoze sergančių pacientų nepasireiškia jokių požymių, tačiau jiems vis tiek yra padidėjęs kaulų lūžių pavojus, kadangi dėl osteoporozės jų kaulai tapo silpnesni. Kraujyje cirkuliuojančių lytinių hormonų (daugiausia iš androgenų susidariusių estrogenų) kiekio sumažėjimas irgi gali veikti palaipsnių kaulų masės mažėjimą vyrams. Tiek moterims, tiek ir vyrams Zoledronic acid Teva Pharma stiprina kaulus, todėl jie rečiau lūžta. Zoledronic acid Teva Pharma taip pat vartojamas pacientams, kurie neseniai susilaužė šlaunikaulio kaklelį patyrę nedidelę traumą (pavyzdžiui, nukritę); ir todėl jiems yra padidėjusi tolesnių kaulų lūžių rizika.

Kaulų Padžeto (*Paget*) liga

Normalu, kad senas kaulas pašalinamas ir jį pakeičia nauja kaulinė medžiaga. Šis procesas vadinamas kaulų rekonstrukcija. Sergant Padžeto (*Paget*) liga, kaulų rekonstrukcija vyksta per greitai, o nauja kaulinė medžiaga formuojasi netvarkingai, todėl ji būna silpnesnė negu normali. Jeigu liga negydoma, kaulai gali deformuotis, skaudėti ir lūžti. Vartojant Zoledronic acid Teva Pharma, sunormalėja kaulų rekonstrukcija, užtikrinamas normalus kaulo formavimasis ir atstatomas kaulo stiprumas.

2. Kas žinotina prieš Jums skiriant Zoledronic acid Teva Pharma

Prieš Zoledronic acid Teva Pharma vartojimą laikykitės visų gydytojo, vaistininko arba slaugytojos nurodymų.

Zoledronic acid Teva Pharma vartoti negalima:

- jeigu yra alergija zoledrono rūgščiai, kitiems bisfosfonatams arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu yra hipokalcemija (t.y. per maža kalcio koncentracija kraujyje);
- jeigu yra sunkūs inkstų funkcijos sutrikimai;
- jeigu esate nėščia;
- jeigu žindote kūdikį.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja prieš pradėdami vartoti Zoledronic acid Teva Pharma:

- jeigu vartojate kitų vaistų, kurių sudėtyje yra zoledrono rūgšties, kuri yra ir Zoledronic acid Teva Pharma veiklioji medžiaga (zoledrono rūgštis yra vartojama suaugusiems pacientams, sergantiems kai kuriomis vėžio rūšimis, siekiant apsaugoti nuo kaulų komplikacijų arba siekiant sumažinti kalcio kiekį);
- jeigu sergate ar sirgote inkstų liga;
- jeigu negalite kasdien vartoti kalcio papildų;
- jeigu Jums chirurgiškai pašalintos kelios ar visos prieskydinės liaukos kakle;
- jeigu Jums pašalinta žarnų dalis.

Vaistui patekus į rinką gauta pranešimų apie šalutinį poveikį, vadinamą žandikaulio osteonekroze (ŽON) (žandikaulio kaulų pažeidimai), pacientams, vartojantiems Zoledronic acid Teva Pharma osteoporozės gydymui. ŽON taip pat gali atsirasti po gydymo.

Svarbu sustabdyti ar išvengti ŽON vystymosi, nes tai skausminga būklė, kuri yra sunkiai gydoma. Siekiant sumažinti žandikaulio osteonekrozės atsiradimo riziką, reikia imtis keleto atsargumo priemonių.

Prieš vartojant Zoledronic acid Teva Pharma, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai, jeigu:

- turite kokių nors burnos ertmės ar dantų problemų, tokių kaip, prasta dantų būklė, dantenų ligos ar planuojamas danties traukimas;
- neatliekate profilaktinio dantų patikrinimo arba ilgą laiką netikrinote dantų būklės;
- rūkote (tai gali padidinti dantų problemų riziką);
- anksčiau vartojote bisfosfonatų (preparatų, skirtų gydyti arba apsaugoti nuo kaulų sutrikimų);
- vartojate vaistus, vadinamus kortikosteroidais (tokių, kaip prednizolono arba deksametazono);
- sergate vėžiu.

Gydytojas gali paprašyti Jūsų pasitikrinti dantis, prieš pradėdamas gydymą Zoledronic acid Teva Pharma.

Gydymo Zoledronic acid Teva Pharma metu, Jūs turite palaikyti gerą burnos ertmės higieną (taip pat reguliariai valyti dantis) ir profilaktiškai juos tikrintis. Jei nešiojate dantų protezus, turėtumėte įsitikinti, kad jie Jums tinkami. Jei Jums atliktas dantų gydymas ar ruošiatės atlikti odontologinę operaciją (pvz. traukti dantis), pasakykite apie tai gydytojui ir pasakykite odontologui, kad esate gydomas Zoledronic acid Teva Pharma. Nedelsdami kreipkitės į gydytoją ir odontologą jeigu atsirado kokios nors burnos ertmės ar dantų problemos, tokios kaip iškritęs dantis, skausmas ar patinimas, arba opų negijimas ar išskyros, nes tai gali būti žandikaulio nekrozės požymiai.

Būklės stebėjimo tyrimai

Prieš kiekvienos Zoledronic acid Teva Pharma dozės skyrimą Jūsų gydytojas atliks kraujo tyrimus, kad patikrintų Jūsų inkstų veiklą (nustatytą kreatinino koncentraciją kraujyje). Svarbu, kad per kelias valandas prieš Zoledronic acid Teva Pharma skyrimą Jūs išgertumėte mažiausiai 2 stiklines skysčių (pavyzdžiui, vandens), kaip nurodys Jūsų gydytojas arba slaugytoja.

Vaikams ir paaugliams

Zoledronic acid Teva Pharma nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 18 metų asmenims. Zoledronic acid Teva Pharma vartojimas vaikams ir paaugliams netirtas.

Kiti vaistai ir Zoledronic acid Teva Pharma

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai.

Gydytojui svarbu žinoti apie visus Jūsų vartojamus vaistus, ypačiai jeigu vartojate bet kokių inkstus žalojančių vaistų (pvz., aminoglikozidų) arba diuretikų (šlapimą varančių vaistų), kurie gali sukelti dehidraciją (skysčių netekimą).

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jei esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, Zoledronic acid Teva Pharma vartoti draudžiama.

Prieš vartojant šį vaistą, būtina pasitarti su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Jei vartodami Zoledronic acid Teva Pharma jaučiate galvos svaigimą, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų iki tol, kol pasijusite geriau.

Zoledronic acid Teva Pharma sudėtyje yra natrio

Šio vaisto sudėtyje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio/100 ml, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip skiriamas Zoledronic acid Teva Pharma

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba slaugytoja. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Osteoporozė

Įprasta dozė yra 5 mg, kurią gydytojas ar slaugytoja skirs Jums infuzija į veną vieną kartą per metus. Infuzijos trukmė – mažiausiai 15 minučių.

Jeigu neseniai lūžo šlaunikaulis, Zoledronic acid Teva Pharma rekomenduojama pradėti gydyti praėjus dviem arba daugiau savaičių po šlaunikaulio atstatomosios operacijos.

Svarbu vartoti kalcio ir vitamino D papildų (pvz., tablečių) taip, kaip paskyrė gydytojas.

Sergant osteoporoze, Zoledronic acid Teva Pharma veikia vienerius metus. Jūsų gydytojas pasakys, kada Jums reikės skirti kitą dozę.

Padžeto (Paget) liga

Padžeto (Paget) ligai gydyti Zoledronic acid Teva Pharma skirti gali tik gydytojas, turintis kaulų Padžeto (Paget) ligos gydymo patirties.

Įprasta dozė yra 5 mg, kurią gydytojas ar slaugytoja skirs Jums vienkartinę infuziją į veną. Infuzijos trukmė – mažiausiai 15 minučių. Zoledronic acid Teva Pharma gali veikti ilgiau kaip vienerius metus; Jūsų gydytojas pasakys, ar Jums reikės tolesnio gydymo.

Gydytojas gali Jums rekomenduoti vartoti kalcio ir vitamino D papildų (pvz., tablečių) bent pirmąsias 10 dienų po Zoledronic acid Teva Pharma vartojimo. Svarbu tiksliai laikytis nurodymų, kad po infuzijos kalcio kiekis Jūsų kraujyje netaptų per mažas. Gydytojas Jus supažindins su hipokalcemijos požymiais.

Zoledronic acid Teva Pharma vartojimas su maistu ir gėrimais

Prieš Zoledronic acid Teva Pharma vartojimą ir po jo gerkite pakankamai skysčių (mažiausiai vieną ar dvi stiklines) taip, kaip nurodė gydytojas. Tai apsaugos nuo dehidracijos (skysčių netekimo). Zoledronic acid Teva Pharma vartojimo dieną galite valgyti įprastai. Visa tai ypačiai svarbu daryti

diuretikų (šlapimą varančių vaistų) vartojantiems pacientams ir senyviems pacientams (65 metų ir vyresniems).

Pamiršus pavartoti Zoledronic acid Teva Pharma

Kaip galima greičiau kreipkitės į gydytoją ar ligoninę, kad būtų paskirta nauja vaisto vartojimo data.

Prieš nustojant vartoti Zoledronic acid Teva Pharma

Jei galvojate nustoti vartoti Zoledronic acid Teva Pharma, kitos dozės vartojimo dieną kreipkitės į gydytoją ir aptarkite tai su juo. Jūsų gydytojas patars ir nuspręs, kiek ilgai Jums reikia vartoti Zoledronic acid Teva Pharma.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Su pirmąja vaisto infuzija susijęs šalutinis poveikis yra labai dažnas (pasireiškia daugiau kaip 30% pacientų), tačiau po kartotinių infuzijų jis retėja. Daugelis šalutinių reiškinių (pvz., karščiavimas, šaltkrėtis, raumenų ar sąnarių skausmas ir galvos skausmas) pasireiškia per pirmąsias tris dienas po Zoledronic acid Teva Pharma vartojimo. Jie paprastai yra lengvi ar vidutinio sunkumo ir praeina per tris dienas. Jūsų gydytojas gali rekomenduoti vartoti nestiprių skausmą malšinančių vaistų, pvz., ibuprofeno ar paracetamolio, kad šie šalutiniai reiškiniai sumažėtų. Šalutinio poveikio pasireiškimo tikimybė mažėja su kiekvienos kitos Zoledronic acid Teva Pharma dozės vartojimu.

Kai kurie šalutinio poveikio reiškiniai gali būti sunkūs

Dažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 asmeniui iš 10)

Osteoporozėi gydyti Zoledronic acid Teva Pharma vartojančioms moterims po menopauzės pasireiškė nereguliarus širdies ritmas (prieširdžių virpėjimas). Šiuo metu nežinoma, ar Zoledronic acid Teva Pharma sukelia šį nereguliarų širdies ritmą, tačiau jei pavartojus Zoledronic acid Teva Pharma Jums pasireikštų tokių požymių, pasakykite apie tai gydytojui.

Nedažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 asmeniui iš 100)

Akių patinimas, paraudimas, skausmas ir niežulys arba padidėjęs akių jautrumas šviesai.

Labai reti (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 asmeniui iš 10 000)

Pasikalbėkite su savo gydytoju, jeigu Jums skauda ausį, iš ausies teka išskyros ir (arba) Jums prasidėjęs ausies uždegimas. Tai gali būtų ausyje esančio kaulo pažeidimo požymiai.

Nežinomo dažnio (dažnis negali būti įvertintas pagal turimus duomenis)

Burnos ir/arba žandikaulio skausmas, patinimas arba negyjančios opos burnoje ar žandikaulyje, išskyros, žandikaulio tirpimo arba apsunkimo pojūtis, danties iškritimas gali būti žandikaulio kaulinio audinio pažeidimo (osteonekrozės) požymiai. Jeigu Jums pasireikštų tokių simptomų gydymo zoledrono rūgštimi metu ar po jo, nedelsdami apie tai pasakykite savo gydytojui bei odontologui.

Gali pasireikšti inkstų sutrikimų (pvz., sumažėti šlapimo gamyba ir išsiskyrimas). Prieš paskirdamas kiekvieną Zoledronic acid Teva Pharma dozę, gydytojas turi atlikti kraujo tyrimus ir nustatyti Jūsų inkstų veiklą. Svarbu, kad per kelias valandas prieš Zoledronic acid Teva Pharma skyrimą Jūs išgertumėte mažiausiai 2 stiklines skysčių (pavyzdžiui, vandens), kaip nurodys Jūsų gydytojas.

Jeigu pastebėjote bet kurį iš šių šalutinių reiškinių, Jūs turite nedelsiant pranešti gydytojui.

Zoledronic acid Teva Pharma taip pat gali sukelti kitų šalutinio poveikio reiškinių

Labai dažni (gali pasireikšti dažniau kaip 1 asmeniui iš 10)

Karščiavimas.

Dažni (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 asmeniui iš 10)

Galvos skausmas, svaigimas, negalavimas, vėmimas, viduriavimas, raumenų skausmas, kaulų ir (arba) sąnarių skausmas, nugaros, rankų ar kojų skausmas, į gripą panašūs požymiai (pvz., nuovargis, šaltkrėtis, sąnarių ir raumenų skausmas), šaltkrėtis, nuovargio ir interesų stokos pojūtis, silpnumas, skausmas, negalavimas, infuzijos vietos patinimas ir (arba) skausmas.

Gauta pranešimų, kad Padžeto (*Paget*) liga sergantiems pacientams pasireiškia sumažėjusio kalcio kiekio kraujyje požymių, pvz., raumenų spazmai, tirpimo ar dilgčiojimo jausmas, ypač aplink burną.

Nedažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 asmeniui iš 100)

Gripas, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių kiekis, apetito nebuvimas, nemiga, mieguistumas, kuriam kartu gali būti būdingas sumažėjęs budrumas ir suvokimas, dilgčiojimo ar tirpimo jausmas, ypatingai stiprus nuovargis, drebėjimas, laikinas sąmonės netekimas, akies infekcija ar dirginimas arba uždegimas su skausmu ir paraudimu, svaigimo pojūtis, padidėjęs kraujospūdis, veido ir kaklo raudonis, kosulys, dusulys, sutrikęs virškinimas, pilvo skausmas, vidurių užkietėjimas, sausumas burnoje, rėmuo, odos bėrimas, sustiprėjęs prakaitavimas, niežulys, odos paraudimas, kaklo skausmas, sustingę raumenys, kaulai ir (arba) sąnariai, patinę sąnariai, raumenų spazmai, peties skausmas, krūtinės ląstos ir krūtinės raumenų skausmas, sąnarių uždegimas, raumenų silpnumas, pakitę inkstų tyrimų rezultatai, nenormaliai dažnas šlapinimasis, patinę rankos, čiurnos ar pėdos, troškulys, danties skausmas, sutrikęs skonio pojūtis.

Reti (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 asmeniui iš 1 000)

Retais atvejais ilgai nuo osteoporozės gydymams pacientams gali neiprastoje vietoje lūžti šlaunies kaulas. Jeigu jaučiate šlaunies, klubo ar kirkšnies skausmą, silpnumą ar diskomfortą, kreipkitės į gydytoją, nes tai gali būti ankstyvi galimo šlaunikaulio lūžio požymiai.

Nežinomo dažnio (dažnis negali būti įvertintas pagal turimus duomenis)

Sunkios alerginės reakcijos, įskaitant galvos svaigimą ir sunkumą kvėpuoti, patinimą (daugiausia veido ir gerklės), kraujospūdžio sumažėjimą, antrinė dehidratacija dėl po vartojimo atsiradusių simptomų, pvz., karščiavimo, vėmimo ar viduriavimo.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Zoledronic acid Teva Pharma

Gydytojas, vaistininkas ar slaugytoja žino, kaip tinkamai laikyti Zoledronic acid Teva Pharma.

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

- Ant dėžutės ir maišelio po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinka vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
- Atidarius maišelį, cheminis ir fizinis stabilumas išlieka 24 valandas laikant 2 °C - 8 °C ir 25 °C temperatūroje. Mikrobiologiniu požiūriu, preparatą reikia vartoti nedelsiant. Jeigu jis vartojamas ne iš karto, už saugojimo laiką ir sąlygas prieš vartojimą atsako vartotojas, tačiau vaisto nereikėtų laikyti ilgiau kaip 24 val. 2 °C - 8 °C temperatūroje. Prieš vartojimą šaldytuve laikytam tirpalui reikia leisti sušilti iki kambario temperatūros.
- Pastebėjus spalvos pasikeitimą arba dalelių, šio vaisto vartoti negalima.
- Vaisto negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Zoledronic acid Teva Pharma sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra zoledrono rūgštis. Viename maišelyje yra 5 mg zoledrono rūgšties (monohidrato pavidalu). Kiekviename mililitre tirpalo yra 0,05 mg zoledrono rūgšties (monohidrato pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra manitolis, natrio citratas ir injekcinis vanduo.

Zoledronic acid Teva Pharma išvaizda ir kiekis pakuotėje

Zoledronic acid Teva Pharma yra skaidrus ir bespalvis tirpalas. Vaistas tiekiamas 100 ml polioeflino/stireno-etileno-butileno (SEB) maišeliuose, padengtuose folija. Kiekviename maišelyje yra 100 ml tirpalo. Jis tiekiamas grupinėmis pakuotėmis, sudarytomis iš 5 arba 10 maišelių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

Teva B.V.
Svensweg 5
2031GA Haarlem
Nyderlandai

Gamintojas

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Táncsics Mihály út 82
H-2100 Gödöllő
Vengrija

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nyderlandai

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

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

Eesti

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

Kaip paruošti ir vartoti Zoledronic acid Teva Pharma

- Zoledronic acid Teva Pharma 5 mg infuzinis tirpalas yra paruoštas vartoti.

Vienkartiniam vartojimui. Nesuvartotą tirpalą reikia išmesti. Vartoti galima tik skaidrų, be nuosėdų ir nepakeitusį spalvos tirpalą. Zoledronic acid Teva Pharma draudžiama maišyti ar švirkšti į veną kartu

su bet kokiais vaistiniais preparatais, jį reikia lašinti per atskirą infuzinę sistemą vienodu greičiu. Infuzijos trukmė turi būti ne mažesnė kaip 15 min. Saugoti, kad Zoledronic acid Teva Pharma nekontaktuotų su kalcio turinčiais tirpalais. Prieš vartojimą šaldytuve laikytam tirpalui reikia leisti sušilti iki kambario temperatūros. Ruošiant preparatą ir infuzijos metu būtina laikytis aseptikos reikalavimų. Infuzija atliekama pagal įprastinę medicinos praktiką.

Kaip laikyti Zoledronic acid Teva Pharma

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant dėžutės ir maišelio po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.
- Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
- Atidarius maišelį, cheminis ir fizinis stabilumas išlieka 24 valandas laikant 2 °C - 8 °C ir 25 °C temperatūroje. Mikrobiologiniu požiūriu, preparatą reikia vartoti nedelsiant. Jeigu jis vartojamas ne iš karto, už saugojimo laiką ir sąlygas prieš vartojimą atsako vartotojas, tačiau preparato nereikėtų laikyti ilgiau kaip 24 val. 2 °C - 8 °C temperatūroje.