

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zoledronic acid Teva Pharma 5 mg šķīdums infūzijām pudelēs

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra pudele ar 100 ml šķīduma satur 5 mg zoledronskābes (*Acidum zoledronicum*) (monohidrāta veidā).

Katrs ml šķīduma satur 0,05 mg bezūdens zoledronskābes (monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums infūzijām.

Dzidrs un bezkrāsains šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Osteoporozes ārstēšana

- sievietēm pēc menopauzes,
- pieaugušiem vīriešiem

ar palielinātu lūzumu risku, kā arī cilvēkiem ar nesenu nelielas traumas izraisītu gūžas kaula lūzumu.

Osteoporozes, kas saistīta ar ilgstošu sistēmisko glikokortikosteroīdu lietošanu, ārstēšana

- sievietēm pēc menopauzes,
- pieaugušiem vīriešiem

ar palielinātu lūzumu risku.

Pedžeta kaulu slimības ārstēšanai pieaugušajiem.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Pirms Zoledronic acid Teva Pharma ievadīšanas pacientam jānodrošina pietiekama hidratācija. Īpaši svarīgi tas ir gados veciem cilvēkiem (≥ 65 g.v.) un pacientiem, kuri saņem diurētiskus līdzekļus.

Saistībā ar Zoledronic acid Teva Pharma ievadīšanu ir ieteicama adekvāta kalcija un D vitamīna uzņemšana.

Osteoporoze

Pēc-menopauzes osteoporozes, osteoporozes vīriešiem un osteoporozes, kas saistīta ar ilgstošu sistēmisko glikokortikosteroīdu lietošanu, ārstēšanai ieteicamā deva ir vienreizēja intravenoza 5 mg Zoledronic acid Teva Pharma infūzija, ko ievada reizi gadā.

Optimālais osteoporozes ārstēšanas laiks ar bisfosfonātiem nav noteikts. Periodiski jāizvērtē nepieciešamība turpināt ārstēšanu, vadoties pēc katra slimnieka stāvokļa un izvērtējot Zoledronic acid Teva Pharma ieguvuma/riska faktorus, it īpaši pēc 5 vai vairāk gadu ilgas lietošanas.

Pacientiem ar nesenu nelielas traumas izraisītu gūžas kaula lūzumu zoledronskābes infūziju ieteicams veikt vismaz divas nedēļas pēc gūžas kaula lūzuma fiksēšanas (skatīt 5.1. apakšpunktu). Pacientiem ar nesenu nelielas traumas izraisītu gūžas kaula lūzumu pirms pirmās zoledronskābes infūzijas ievadīšanas ieteicams saņemt piesātinošu D vitamīna devu 50 000-125 000 SV iekšķīgi vai intramuskulāri.

Pedžeta slimība

Pedžeta slimības ārstēšanai Zoledronic acid Teva Pharma drīkst parakstīt tikai ārsti, kam ir pieredze Pedžeta kaulu slimības ārstēšanā. Ieteicamā deva ir vienreizēja intravenoza 5 mg Zoledronic acid Teva Pharma infūzija. Pacientiem ar Pedžeta slimību noteikti ieteicams papildus lietot pietiekami daudz kalcija, kas atbilst vismaz 500 mg kalcija divreiz dienā, vismaz 10 dienas pēc Zoledronic acid Teva Pharma ievadīšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pedžeta slimības atkārtota ārstēšana: pēc sākotnējās Zoledronic acid Teva Pharma lietošanas Pedžeta slimības ārstēšanai pacientiem ar atbildes reakciju novēro paildzinātu remisijas periodu. Atkārtota ārstēšana ir papildus intravenoza 5 mg Zoledronic acid Teva Pharma infūzija pacientiem ar recidīvu pēc viena gada vai ilgāka laika no sākotnējās ārstēšanas. Ir pieejami ierobežoti dati par Pedžeta slimības atkārtotu ārstēšanu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Zoledronic acid Teva Pharma ir kontrindicēts pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir < 35 ml/min (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktus).

Pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir ≥ 35 ml/min, deva nav jāpielāgo.

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti (≥ 65 g.v.)

Deva nav jāpielāgo, jo bioloģiskā pieejamība, izkliede un eliminācija gados vecākiem un gados jaunākiem pacientiem ir vienāda.

Pediatriskā populācija

Zoledronskābes drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Intravenozai lietošanai

Zoledronic acid Teva Pharma ievada caur ventilētu infūzijas sistēmu un lēnām ar nemainīgu infūzijas ātrumu. Infūzijas laiks nedrīkst būt mazāks par 15 minūtēm. Informāciju par Zoledronic acid Teva Pharma infūziju skatīt 6.6. apakšpunktā.

Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar Zoledronic acid Teva Pharma, jāizsniedz lietošanas instrukcija un pacienta atgādinājuma kartīte.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, citiem bisfosfonātiem vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Pacientiem ar hipokalciēmiju (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Smagi nieru darbības traucējumi, ja kreatinīna klīrenss ir < 35 ml/min (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Grūtniecības laikā un barošanas ar krūti periodā (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Nieru funkcija

Zoledronic acid Teva Pharma lietošana pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 35 ml/min) ir kontrindicēta palielināta nieru mazspējas riska dēļ šajā pacientu grupā.

Pēc Zoledronic acid Teva Pharma ievadīšanas novēroti nieru darbības traucējumi (skatīt 4.8. apakšpunktu), it īpaši pacientiem ar iepriekšējiem nieru darbības traucējumiem vai citiem riska faktoriem, tai skaitā gados vecākiem pacientiem, nefrotoksisku zāļu lietošanu, ārstēšanu ar diurētiskajiem līdzekļiem (skatīt 4.5. apakšpunktu), vai dehidratāciju, kas radusies pēc Zoledronic acid Teva Pharma ievadīšanas. Pēc vienreizējas lietošanas pacientiem novēroti nieru darbības traucējumi. Pacientiem ar iepriekšējiem nieru darbības traucējumiem vai citiem iepriekšminētiem riska faktoriem retos gadījumos attīstījās nieru mazspēja, kad bija nepieciešams veikt dialīzi, vai ar letālu iznākumu.

Lai mazinātu ar nierēm saistīto blakusparādību risku, nepieciešams veikt sekojošus piesardzības pasākumus:

- Pirms katras Zoledronic acid Teva Pharma devas jāaprēķina kreatinīna klīrenss, ņemot vērā ķermeņa masu un izmantojot *Cockcroft-Gault* formulu.
- Pacientiem ar iepriekšējiem nieru darbības traucējumiem var būt pārejoši paaugstināts kreatinīna līmenis serumā.
- Riska grupas pacientiem ieteicams veikt regulāru kreatinīna līmeņa serumā kontroli.
- Lietojot Zoledronic acid Teva Pharma kopā ar citām zālēm, kas var ietekmēt nieru funkciju, jāievēro piesardzība (skatīt 4.5. apakšpunktu).
- Pacientiem, it īpaši gados vecākiem pacientiem un tiem, kuri saņem diurētiskos līdzekļus, pirms Zoledronic acid Teva Pharma ievadīšanas jānodrošina pietiekama hidratācija.
- Viena Zoledronic acid Teva Pharma deva nedrīkst pārsniegt 5 mg un infūzijas ilgumam jābūt vismaz 15 minūtes (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Hipokalciēmija

Iepriekš pastāvoša hipokalciēmija jāārstē ar adekvātu kalcija un D vitamīna lietošanu pirms Zoledronic acid Teva Pharma terapijas sākšanas (skatīt 4.3. apakšpunktu). Efektīvi jāārstē arī citi minerālvielu metabolisma traucējumi (piemēram, samazināta epitēliju kermenīšu rezerve, kalcija uzsūkšanās traucējumi zarnās). Ārstiem jāapsver šo pacientu klīniska kontrole.

Pedžeta kaulu slimībai ir raksturīgs paaugstināts metabolisms kaulos. Zoledronskābes ietekme uz kaulu metabolismu sākas ātri, tādēļ iespējama īslaicīga, dažreiz simptomātiska hipokalciēmija, un parasti tā visizteiktākā ir pirmajās 10 dienās pēc Zoledronic acid Teva Pharma infūzijas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Saistībā ar Zoledronic acid Teva Pharma ievadīšanu ir ieteicama adekvāta kalcija un D vitamīna uzņemšana. Turklāt pacientiem ar Pedžeta slimību noteikti ieteicams papildus lietot pietiekami daudz kalcija, kas atbilst vismaz 500 mg kalcija divreiz dienā, vismaz 10 dienas pēc Zoledronic acid Teva Pharma ievadīšanas (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pacientiem jābūt informētiem par hipokalciēmijas simptomiem, un riska periodā viņiem jāveic atbilstoša klīniskā uzraudzība. Pirms Zoledronic acid Teva Pharma infūzijas veikšanas pacientiem ar Pedžeta slimību, ieteicams pārbaudīt kalcija līmeni serumā.

Pacientiem, kas lieto bisfosfonātus, arī Zoledronic acid Teva Pharma, reizēm novērotas stipras un dažkārt darba nespēju izraisošas sāpes kaulos, locītavās un/vai muskuļos (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Žokļa osteonekroze (ŽON)

Pēc reģistrācijas periodā ziņots par ŽON pacientiem, kuri saņēmuši Zoledronic acid Teva Pharma osteoporozes ārstēšanai (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem mutē ir neizārstēti atvērti mīksto audu bojājumi, ārstēšanas uzsākšana vai jauna

ārstēšanas kursa uzsākšana ir jāatliek. Pacienti ar vienlaikus esošiem riska faktoriem pirms ārstēšanas ar Zoledronic acid Teva Pharma uzsākšanas ir rekomendēta zobu izmeklēšana ar profilaktisku zobu sanācību un individuāla ieguvuma-riska izvērtēšana.

Izvērtējot ŽON attīstīšanās risku, pacientam jāņem vērā sekojošais:

- zāļu, kas inhibē kaulu resorbciju, potence (augstākas efektivitātes savienojumiem augstāks risks), ievadīšanas veids (parenterālam ievadīšanas veidam augstāks risks) un kaulu resorbcijas terapijas kumulatīvā deva;
- vēzis, vienlaikus esoši stāvokļi (piemēram, anēmija, koagulopātijas, infekcija), smēķēšana;
- vienlaikus ārstēšana: kortikosteroīdi, ķīmijterapija, angiogēnēzes inhibitori, staru terapija galvai un kaklam;
- nepietiekama mutes dobuma higiēna, periodontālas slimības, slikti pieguļošas zobu protēzes, zobu slimības anamnēzē, invazīvas zobu procedūras, piemēram, zobu ekstrakcija.

Terapijas ar zoledronskābi laikā visiem pacientiem jāiesaka uzturēt labu mutes dobuma higiēnu, veikt regulāras zobu pārbaudes un nekavējoties ziņot par jebkādiem simptomiem mutes dobumā, piemēram, zobu kustīgumu, sāpēm vai pietūkumu, nedzīstošām čūlām vai izdalījumiem. Terapijas laikā invazīvas zobu procedūras jāveic ar piesardzību un no tām jāizvairās, ja terapija ar zoledronskābi ir laika ziņā tuvu.

Rīcības plāns pacientiem, kuriem attīstās ŽON, jāpastāda ārstējošā terapeita un zobārsta vai zobu ķirurga ar pieredzi ŽON ārstēšanā ciešā sadarbībā. Jāapsver pagaidu ārstēšanas ar zoledronskābi pārtraukšana, līdz stāvoklis uzlabojas un veicinošie riska faktori ir pēc iespējas mazināti.

Ārējā dzirdes kanāla osteonekroze

Lietojot bisfosfonātus, galvenokārt saistībā ar ilgtermiņa terapiju, ziņots par ārējā dzirdes kanāla osteonekrozi. Iespējamie ārējā dzirdes kanāla osteonekrozes riska faktori ir steroīdu lietošana un ķīmijterapija, un/vai vietējie riska faktori, piemēram, infekcija vai trauma. Pacienti, kuri lieto bisfosfonātus, jāapsver ārējā dzirdes kanāla osteonekrozes iespējamība, ja novērojami ar ausi saistīti simptomi, tostarp hroniskas auss infekcijas.

Netipiski augšstilba kaula lūzumi

Saņemti ziņojumi par netipiskiem subtrohanteriem un diafizāriem augšstilba kaula lūzumiem, galvenokārt pacientiem, kuri saņēmuši ilgstošu osteoporozes ārstēšanu. Šādi taisni vai slīpi lūzumi var rasties jebkurā vietā visa augšstilba kaula garumā, sākties tieši zem mazā trohantera līdz pat suprakondilārajam izliekumam. Šie lūzumi visbiežāk rodas pēc nelielas traumas vai ar traumām nesaistītos gadījumos, un dažiem pacientiem vairākas nedēļas vai mēnešus pirms pilnīga augšstilba kaula lūzuma novēroja sāpes augšstilbā vai cirksnī, bieži saistītas ar saskatāmām stresa lūzumu pazīmēm. Lūzumi bieži ir bilaterāli; tādēļ ar pacientiem, kuri tiek ārstēti ar bisfosfonātiem un kuriem ir apstiprināts augšstilba kaula korpusa lūzums, jāveic arī kontralaterālā augšstilba kaula izmeklēšana. Pēc šādiem lūzumiem ziņots par apgrūtinātu kaulu saaugšanu. Pamatojoties uz individuālu ieguvuma un riska novērtējumu, un, kamēr tiek novērtēts pacienta stāvoklis, pacientiem ar aizdomām par augšstilba kaula netipiskiem lūzumiem jāapsver bisfosfonātu terapijas pārtraukšana.

Ārstēšanas laikā ar bisfosfonātiem pacientiem jāiesaka nekavējoties ziņot par sāpēm augšstilbā, gūžas vai cirkšņa apvidū, un pacientiem, kuriem attīstās šādi simptomi, jāveic iespējamā augšstilba kaula lūzuma izmeklēšana.

Vispārēji brīdinājumi

Simptomu rašanos, ko novēro pirmo trīs dienu laikā pēc devas lietošanas, var mazināt, lietojot paracetamolu vai ibuprofēnu tūlīt pēc Zoledronic acid Teva Pharma lietošanas.

Citas zāles, kas satur aktīvo vielu zoledronskābi, ir pieejamas onkoloģisko indikāciju ārstēšanai. Pacienti, kuri tiek ārstēti ar Zoledronic acid Teva Pharma, nedrīkst lietot šādas zāles vai citus bisfosfonātus, jo nav zināma to mijiedarbība.

Palīgvielas

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā 100 ml, - būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nav veikti mijiedarbības pētījumi ar citām zālēm. Zoledronskābe netiek sistēmiski metabolizēta un neietekmē cilvēka citohroma P450 enzīmus *in vitro* (skatīt 5.2. apakšpunktu). Zoledronskābe nav stipri saistīta ar plazmas olbaltumiem (saistīti ir aptuveni 43-55%), tāpēc mijiedarbība ar olbaltumvielām stipri saistītu zāļu aizstāšanas dēļ nav paredzama.

Zoledronskābe tiek izvadīta caur nierēm. Jāievēro piesardzība, kad Zoledronic acid Teva Pharma tiek ievadīts kopā ar zālēm, kas var nozīmīgi ietekmēt nieru darbību (piemēram, aminoglikozīdiem vai diurētiskiem līdzekļiem, kas var izraisīt dehidratāciju) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem, var palielināties citu zāļu, kas primāri tiek izvadītas caur nierēm, sistēmiskā iedarbība.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Zoledronic acid Teva Pharma nav ieteicams lietot sievietēm reproduktīvā vecumā.

Grūtniecība

Zoledronic acid Teva Pharma ir kontrindicēts grūtniecības laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu). Nav pietiekamu datu par zoledronskābes lietošanu grūtniecēm. Zoledronskābes pētījumi ar dzīvniekiem pierāda toksisku ietekmi uz vairošanos, tostarp anomāliju rašanos (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkam nav zināms.

Barošana ar krūti

Zoledronic acid Teva Pharma ir kontrindicēts barošanas ar krūti periodā (skatīt 4.3. apakšpunktu). Nav zināms, vai zoledronskābe izdalās mātes pienā cilvēkam.

Fertilitāte

Pētījumos ar žurkām izvērtēja zoledronskābes izraisītās, ar vecāku un F1 paaudzes fertilitāti saistītās nevēlamās blakusparādības. Dzīvniekiem attīstījās pārspīlēta farmakoloģiskā iedarbība, kas saistīta ar savienojuma inhibējošo iedarbību uz kalcija mobilizēšanos skeleta kaulaudos, kā rezultātā attīstījās pirmsdzemdību hipokalcēmija, kas ir bisfosfonātu klasei raksturīga blakusparādība, distocija un pētījums tika priekšlaicīgi pārtraukts. Tādēļ šie rezultāti neļauj izdarīt secinājumus par Zoledronic acid Teva Pharma ietekmi uz cilvēku fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nevēlamas blakusparādības, kā, piemēram, reibonis, var ietekmēt pacienta spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Kopumā procentuālais pacientu skaits, kuriem pēc pirmās, otrās un trešās infūzijas novēroja nevēlamās blakusparādības, bija attiecīgi 44,7%, 16,7% un 10,2%. Pēc pirmās infūzijas novēroto individuālo nevēlamo blakusparādību attīstības biežums bija sekojošs: drudzis (17,1%), mialģija (7,8%), gripai līdzīga slimība (6,7%), artralģija (4,8%) un galvassāpes (5,1%). Šo nevēlamo blakusparādību attīstības biežums būtiski samazinājās pēc katras nākamās ikgadējās Zoledronic acid Teva Pharma devas ievadīšanas. Lielākā daļa šo nevēlamo blakusparādību attīstās pirmo trīs dienu laikā pēc Zoledronic acid Teva Pharma lietošanas. Vairums šo nevēlamo blakusparādību bija viegli līdz vidēji smagi izteiktas un izzuda trīs dienu laikā pēc blakusparādības rašanās. Nelielā klīniskajā pētījumā, kurā pacientiem veica nevēlamo blakusparādību profilaksi, procentuāli mazākam pacientu

skaitam novēroja nevēlamās blakusparādības pēc pirmās, otrās un trešās infūzijas - attiecīgi 19,5%, 10,4% un 10,7%.

Tabulā apkopoto nevēlamo blakusparādību saraksts

1. tabulā nevēlamās blakusparādības apkopotas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu un biežuma standarta klasifikācijai. Uzskaitītām blakusparādībām rašanās biežums definēts sekojoši: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula.

Infekcijas un infestācijas	<i>Retāk</i>	Gripa, nazofaringīts
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	<i>Retāk</i>	Anēmija
Imūnās sistēmas traucējumi	<i>Nav zināmi**</i>	Paaugstinātas jutības reakcijas, tai skaitā retos gadījumos bronhospazma, nātrene un angioneirotiskā tūska un ļoti retos gadījumos anafilaktiskas reakcijas/šoks
Vielmaiņas un uztures traucējumi	<i>Bieži</i> <i>Retāk</i>	Hipokalcēmija* Samazināta ēstgriba
Psihiskie traucējumi	<i>Retāk</i>	Bezmiegs
Nervu sistēmas traucējumi	<i>Bieži</i> <i>Retāk</i>	Galyassāpes, reibonis Letarģija, parestēzija, miegainība, trīce, sinkope, garšas sajūtas pārmaiņas
Acu bojājumi	<i>Bieži</i> <i>Retāk</i> <i>Reti</i> <i>Nav zināmi**</i>	Acs apsārtums Konjunktivīts, sāpes acīs Uveīts, episklerīts, irīts Sklerīts un paroftalmija
Ausu un labirinta bojājumi	<i>Retāk</i>	Vertigo
Sirds funkcijas traucējumi	<i>Bieži</i> <i>Retāk</i>	Priekškambaru mirdzēšana Sirdsklauves
Asinsvadu sistēmas traucējumi	<i>Retāk</i> <i>Nav zināmi**</i>	Hipertensija, pietvīkums Hipotensija (dažiem pacientiem ar predisponētiem riska faktoriem)
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	<i>Retāk</i>	Klepus, aizdusa
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	<i>Bieži</i> <i>Retāk</i>	Slikta dūša, vemšana, caureja Dispepsija, sāpes vēdera augšējā daļā, sāpes vēderā, gastroezofageāls atvilkis, aizcietējums, sausums mutē, ezofagīts, zobu sāpes, gastrīts [#]
Ādas un zemādas audu bojājumi	<i>Retāk</i>	Izsitumi, hiperhidroze, nieze, eritēma
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	<i>Bieži</i> <i>Retāk</i> <i>Reti</i> <i>Ļoti reti</i>	Mialģija, artralģija, sāpes kaulos, sāpes mugurā, sāpes ekstremitātēs Sāpes kaklā, skeleta muskuļu stīvums, locītavu pietūkums, muskuļu spazmas, sāpes plecā, sāpes skeleta krūšu muskuļos, sāpes skeleta muskuļos, locītavu stīvums, artrīts, muskuļu vājums Netipiski subtrohanteri un diafizāri augšstilba kaula lūzumi† (bisfosfonātu klasei raksturīgas blakusparādības) Ārējā dzirdes kanāla osteonekroze† (bisfosfonātu klases nevēlamā blakusparādība)

	<i>Nav zināmi**</i>	Žokļa kaulu osteonekroze (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktus „Grupai raksturīgā iedarbība”)
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	<i>Retāk</i> <i>Nav zināmi**</i>	Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs, pollakiūrija, proteīnūrija Nieru darbības traucējumi. Pacientiem ar iepriekšējiem nieru darbības traucējumiem vai citiem riska faktoriem, piemēram, gados vecākiem pacientiem, nefrotoksisku zāļu lietošanu, ārstēšanu ar diurētiskajiem līdzekļiem, vai dehidratāciju pēc infūzijas periodā, retos gadījumos attīstījās nieru mazspēja, kad bija nepieciešams veikt dialīzi, vai ar letālu iznākumu. (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktus „Grupai raksturīgā iedarbība”)
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	<i>Ļoti bieži</i> <i>Bieži</i> <i>Retāk</i> <i>Nav zināmi**</i>	Drudzis Gripai līdzīga slimība, drebuļi, nogurums, astēnija, sāpes, nespēks, reakcijas infūzijas vietā Perifēriska tūska, slāpes, akūtās fāzes reakcijas, sāpes krūtīs, kas nav saistītas ar sirds slimībām Sekundāri dehidratācijas simptomi pēc devas ievadīšanas, piemēram, drudzis, vemšana un caureja
Izmeklējumi	<i>Bieži</i> <i>Retāk</i>	Paaugstināts C-reaktīvā proteīna līmenis asinīs Pazemināts kalcija līmenis asinīs

Novērotas pacientiem, vienlaicīgas lietošanas laikā ar glikokortikosteroīdiem.

* Bieži sastopams tikai Pedžeta slimības gadījumā.

** Pamatojoties uz pēc-reģistrācijas periodā saņemtajiem ziņojumiem. Blakusparādību biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem.

† Ziņots pēc reģistrācijas periodā.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Priekškambaru mirdzēšana

HORIZON – *Pivotal Fracture Trial* [PFT] (skatīt 5.1. apakšpunktu) kopējais priekškambaru mirdzēšanas attīstības biežums bija 2,5% (96 no 3 862) pacientu, kuri saņēma zoledronskābi, un attiecīgi 1,9% (75 no 3 852) pacientu, kuri saņēma placebo. Priekškambaru mirdzēšanas kā nozīmīgas blakusparādības biežums bija lielāks pacientu grupā, kuri saņēma zoledronskābi (1,3%) (51 no 3 862), salīdzinot ar biežumu pacientu grupā, kuri saņēma placebo (0,6%) (22 no 3 852). Mehānisms, kas izraisa priekškambaru mirdzēšanas biežuma pieaugumu, nav zināms. Osteoporozes pētījumos (PFT, HORIZON – *Recurrent Fracture Trial* [RFT]) apvienotie dati par priekškambaru mirdzēšanu bija līdzīgi zoledronskābes (2,6%) un placebo (2,1%) grupā. Priekškambaru mirdzēšanas nopietnas blakusparādības apkopotā sastopamība bija 1,3%, lietojot zoledronskābi, un 0,8%, lietojot placebo.

Grupai raksturīgā iedarbība:

Nieru darbības traucējumi

Zoledronskābe izraisa nieru darbības traucējumus, kas izpaužas kā nieru darbības pavājināšanās (t.i., paaugstināts kreatinīna līmenis serumā) un retos gadījumos kā akūta nieru mazspēja. Nieru darbības traucējumi novēroti pēc zoledronskābes lietošanas, īpaši pacientiem ar iepriekš pastāvošiem nieru darbības traucējumiem vai papildu riska faktoriem (piemēram, gados vecākiem pacientiem, vēža slimniekiem, kuriem veikta ķīmijterapija, vienlaicīgas nefrotoksisku zāļu lietošanas gadījumā, vienlaicīgas diurētisko līdzekļu lietošanas gadījumā, smagas dehidratācijas gadījumā), no kuriem

lielākā daļa saņēma 4 mg devu ik pēc 3–4 nedēļām, taču to novēroja arī pacientiem pēc vienreizējas lietošanas.

Osteoporozes klīniskajos pētījumos kreatinīna klīrensa pārmaiņas (ko mērīja katru gadu pirms devas lietošanas) un nieru mazspējas un nieru darbības traucējumu sastopamība trīs gadu laikā Zoledronic acid Teva Pharma un placebo grupās bija līdzīga. Tika novērota pārejoša kreatinīna līmeņa serumā paaugstināšanās, ko novēroja 10 dienu laikā 1,8% ar Zoledronic acid Teva Pharma ārstētu pacientu, salīdzinot ar 0,8% ar placebo ārstētu pacientu.

Hipokalcēmija

Osteoporozes klīniskajos pētījumos aptuveni 0,2% pacientu pēc Zoledronic acid Teva Pharma lietošanas radās nozīmīga kalcija koncentrācijas mazināšanās serumā (mazāk par 1,87 mmol/l). Simptomātiski hipokalcēmijas gadījumi netika novēroti.

Pedžeta slimības pētījumos simptomātisku hipokalcēmiju novēroja aptuveni 1% pacientu, no kuriem visi atveseļojās.

Pamatojoties uz laboratoriskajiem izmeklējumiem lielā klīniskajā pētījumā pārejoša, asimptomātiska kalcija līmeņa pazemināšanās asinīs (mazāk par 2,10 mmol/l) attīstījās 2,3% pacientu, kuri tika ārstēti ar Zoledronic acid Teva Pharma, salīdzinot ar 21% pacientu, kuri tika ārstēti ar Zoledronic acid Teva Pharma Pedžeta slimības pētījumos. Ar katru nākošo veikto infūziju, hipokalcēmijas attīstības biežums bija ievērojami mazāks.

Pēc-menopauzes osteoporozes, klīnisku lūzumu profilakses pēc gūžas kaula lūzuma un Pedžeta slimības pētījumos visi pacienti saņēma pietiekamu D vitamīna un kalcija papildterapiju (skatīt arī 4.2. apakšpunktu). Klīniskajā pētījumā par klīnisku lūzumu profilaksi pēc nesena gūžas kaula lūzuma, D vitamīna līmenis netika regulāri pārbaudīts, tomēr lielākā daļa pacientu pirms zoledronskābes ievadīšanas saņēma piesātinošu D vitamīna devu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Vietējas reakcijas

Lielā klīniskajā pētījumā pēc zoledronskābes lietošanas tika ziņots par vietējām reakcijām infūzijas vietā (0,7%), piemēram, apsārtumu, pietūkumu un/vai sāpēm.

Žokļa osteonekroze

Saņemti ziņojumi par žokļa osteonekrozes gadījumiem galvenokārt vēža slimniekiem, kuri ārstēti ar zālēm, kas inhibē kaulu resorbciju, ieskaitot zoledronskābi (skatīt 4.4. apakšpunktu). Lielā klīniskajā pētījumā ar 7 736 pacientiem par žokļa osteonekrozi tika ziņots vienam pacientam, kas lietoja zoledronskābi, un vienam pacientam, kas tika ārstēts ar placebo. Zoledronic acid Teva Pharma pēcreģistrācijas periodā ziņots par ŽON gadījumiem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīniskā pieredze par akūtu saindēšanos ir ierobežota. Pacienti, kuri saņēmuši par ieteiktajām lielākās devas, rūpīgi jāuzrauga. Ja notikusi pārdozēšana, kas izraisījusi klīniski nozīmīgu hipokalcēmiju, to var novērst ar papildu perorālu kalcija lietošanu un/vai kalcija glikonāta intravenozu infūziju.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Zāles, kas ietekmē kaulu struktūru un mineralizāciju, bisfosfonāti, ATĶ kods: M05BA08

Darbības mehānisms

Zoledronskābe pieder pie slāpekli saturošo bisfosfonātu grupas un darbojas galvenokārt uz kaulaudiem. Tā ir osteoklastu mediētās kaulu rezorbcijas inhibitors.

Farmakodinamiskā ietekme

Bisfosfonātu selektīvā iedarbība uz kaulu pamatojas uz to augsto afinitāti pret mineralizētu kaulu.

Zoledronskābes galvenais molekulārais mērķis osteoklastā ir enzīms farnezilpirofosfāta sintēze. Ilgo zoledronskābes darbības laiku nosaka tā lielā saistīšanās afinitāte pie farnezilpirofosfāta (FPP) sintēzes aktīvās vietas un tās spēcīgā saistīšanās afinitāte pie kaula minerālvielas.

Zoledronic acid Teva Pharma terapija strauji samazināja kaulu vielmaiņas ātrumu no paaugstināta līmeņa pēc-menopauzē ar zemāko rezorbcijas marķieru līmeni pēc 7 dienām un zemāko veidošanās marķieru līmeni pēc 12 nedēļām. Pēc tam kaulu marķieri stabilizējās pēc-menopauzes diapazonā. Lietojot atkārtoti ik pēc gada, progresējošu kaulu vielmaiņas marķieru pazemināšanos nenovēroja.

Klīniskā efektivitāte pēc-menopauzes osteoporozes terapijā (PFT)

Zoledronic acid Teva Pharma efektivitāte un drošums, lietojot 5 mg devu reizi gadā 3 gadus, tika pierādīta sievietēm pēc menopauzes (7 736 sievietes vecumā no 65 līdz 89 gadiem) ar vai nu: augšstilba kaula kakliņa kaulu minerālu blīvuma (KMB) T-punktu skaitu $\leq -1,5$ un vismaz diviem viegliem vai vienu vidēji smagu esošu(iem) skriemeļu lūzumu(iem), vai augšstilba kaula kakliņa KMB T- punktu skaitu $\leq -2,5$ ar vai bez pierādītu esošu skriemeļa lūzumu(iem). 85% no visiem pacientiem pirms tam nebija lietojuši bisfosfonātu preparātus. Sievietes, kam tika vērtēta skriemeļu lūzumu sastopamība, vienlaikus nesaņēma terapiju osteoporozei, kas bija atļauta sievietēm, kam vērtēja gūžas kaula un visus klīniskos lūzumus. Vienlaikus osteoporozes terapija ietvēra: kalcitonīnu, raloksifēnu, tamoksifēnu, hormonu aizstājējterapiju, tibolonu, bet nebija atļauts lietot citus bisfosfonātus. Visas sievietes saņēma 1 000-1 500 mg elementāra kalcija un 400-1 200 SV D vitamīna papildinājumu dienā.

Ietekme uz morfometriskiem skriemeļu lūzumiem

Zoledronic acid Teva Pharma nozīmīgi mazināja vienu vai vairāku jaunu skriemeļu lūzumu sastopamību trīs gadu laikā un jau pēc pirmā gada (skatīt 2. tabulu).

2. tabula. Kopsavilkums par efektivitāti skriemeļu lūzuma ziņā pēc 12, 24 un 36 mēnešiem

Iznākums	Zoledronskābe (%)	Placebo (%)	Absolūtā lūzumu biežuma mazināšanās % (TI)	Relatīvā lūzumu biežuma mazināšanās % (TI)
Vismaz viens jauns skriemeļa lūzums (0-1 gads)	1,5	3,7	2,2 (1,4, 3,1)	60 (43, 72)**
Vismaz viens jauns skriemeļa lūzums (0-2 gadi)	2,2	7,7	5,5 (4,4, 6,6)	71 (62, 78)**
Vismaz viens jauns skriemeļa lūzums (0-3 gadi)	3,3	10,9	7,6 (6,3, 9,0)	70 (62, 76)**

** p < 0,0001

Ar zoledronskābi ārstētiem 75 gadus veciem un vecākiem pacientiem konstatēja par 60% mazāku skriemeļa lūzumu risku nekā ar placebo ārstētiem pacientiem (p<0,0001).

Ietekme uz gūžas kaula lūzumiem

3 gadu laikā zoledronskābe izraisīja pastāvīgu iedarbību, kā rezultātā gūžas kaula lūzumu risks samazinājās par 41% (95% TI, no 17% līdz 58%). Gūžas kaula lūzumu biežums ar zoledronskābi ārstētiem pacientiem bija 1,44%, salīdzinot ar 2,49% ar placebo ārstētiem pacientiem. Šis riska samazinājums bija 51% pacientiem, kuri pirms tam nebija lietojuši bisfosfonātu preparātus, un 42% pacientiem, kuri vienlaikus saņēma osteoporozes terapiju.

Ietekme uz visiem klīniskiem lūzumiem

Visi klīniskie lūzumi tika apstiprināti, pamatojoties uz rentgenogrāfiskiem un/vai klīniskiem pierādījumiem. Šo rezultātu apkopojums sniegts 3. tabulā.

3. tabula Galveno klīnisko lūzumu mainīgo raksturlielumu sastopamības salīdzinājums starp terapijām 3 gadu laikā

Iznākums	Zoledronskābe (N=3 875) gadījumu biežums (%)	Placebo (N=3 861) gadījumu biežums (%)	Absolūtā lūzumu biežuma mazināšanās, % (TI)	Relatīvā lūzumu sastopamības riska mazināšanās, % (TI)
Jebkurš klīniskais lūzums (1)	8,4	12,8	4,4 (3,0, 5,8)	33 (23, 42)**
Klīniskais skriemeļu lūzums (2)	0,5	2,6	2,1 (1,5, 2,7)	77 (63, 86)**
Nevertebrāls lūzums (1)	8,0	10,7	2,7 (1,4, 4,0)	25 (13, 36)*
*p-vērtība <0,001, **p-vērtība <0,0001 (1) izņemot rokas un kājas pirkstu un sejas kaulu lūzumus (2) ieskaitot klīniskus torakālo un klīniskus lumbālo skriemeļu lūzumus				

Ietekme uz kaulu minerālu blīvumu (KMB)

Zoledronskābe būtiski palielināja mugurkaula lumbālās daļas, gūžas kaula un distālā spieķa kaula KMB, salīdzinot ar placebo terapiju visos laika punktos (6, 12, 24 un 36 mēnešos). Terapija ar zoledronskābi 3 gadu laikā izraisīja KMB palielināšanos par 6,7% lumbālos skriemeļos, par 6,0% visā gūžā, par 5,1% augšstilba kaula kakliņā un par 3,2% distālā spieķa kaula daļā, salīdzinot ar placebo.

Kaulu histoloģija

152 pacientēm ar osteoporozi pēc menopauzes, kas ārstētas ar zoledronskābi (N=82) vai placebo (N=70), 1 gadu pēc trešās ikgadējās devas lietošanas tika iegūta kaulu biopsija no *crista iliaca*. Histomorfometriskā analīze pierādīja kaulu noārdīšanās mazināšanos par 63%. Ar zoledronskābi ārstētām pacientēm nenotēca osteomalāciju, kaulu smadzeņu fibrozi vai izlocītu kaulu veidošanos. Visās 82 no zoledronskābi lietojošiem pacientiem iegūtās biopsijās, izņemot vienu, bija nosakāms tetraciklīna marķējums. Mikrodatortomogrāfijas (μDT) analīzes pierādīja paaugstinātu trabekulāro kaulu tilpumu un trabekulārās kaula arhitektonikas saglabāšanos pacientiem, kas ārstēti ar zoledronskābi, salīdzinot ar placebo.

Kaulu vielmaiņas marķieri

Pacientu apakšgrupās, kas ietvēra no 517 līdz 1 246 pacientus, pētījuma laikā regulāri tika novērtēta kauliem specifiska sārmainā fosfatāze (BSAP), I tipa kolagēna seruma N-terminālais propeptīts (PINP) un seruma beta-C-telo-peptīdi (b-CTX). Terapija ar ikgadēju 5 mg zoledronskābes devu pēc 12 mēnešiem nozīmīgi mazināja BSAP par 30%, salīdzinot ar sākumstāvokli, kas pēc 36 mēnešiem saglabājās par 28% mazāks par sākumstāvokļa līmeni. PINP pēc 12 mēnešiem nozīmīgi mazinājās par 61% no sākotnējā līmeņa un pēc 36 mēnešiem saglabājās par 52% mazāks par sākumstāvokļa līmeni. Pēc 12 mēnešiem nozīmīgi mazinājās b-CTX par 61% no sākumstāvokļa līmeņa, kas pēc 36 mēnešiem saglabājās par 55% mazāks no sākumstāvokļa līmeņa. Visa šā perioda laikā kaulu vielmaiņas marķieri katra gada beigās bija pre-menopauzei atbilstošās robežās. Atkārtota lietošana neizraisīja turpmāku kaulu vielmaiņas marķieru mazināšanos.

Ietekme uz augumu

Tīs gadus ilgā osteoporozes pētījumā katru gadu ar stadiometru tika mērīts augums stāvus. Zoledronskābes grupā tika noteikta par aptuveni 2,5 mm mazāka auguma mazināšanās, salīdzinot ar placebo (95% TI: 1,6 mm, 3,5 mm) [$p<0,0001$].

Darba nespējas dienas

Zoledronskābe būtiski mazināja dienu ar ierobežotu aktivitāti un gultā pavadītu dienu muguras sāpju dēļ vidējo skaitu par attiecīgi 17,9 dienām un 11,3 dienām, salīdzinot ar placebo, un nozīmīgi mazināja dienu ar ierobežotu aktivitāti un gultā pavadītu dienu lūzumu dēļ vidējo skaitu par attiecīgi 2,9 dienām un 0,5 dienām, salīdzinot ar placebo (visi $p<0,01$).

Osteoporozes ārstēšanas klīniskā efektivitāte pacientiem ar palielinātu kaulu lūzumu risku pēc nesena gūžas kaula lūzuma (RFT)

Klīnisko lūzumu, tajā skaitā skriemeļu, neskriemeļu un gūžas kaulu lūzumu sastopamība tika izvērtēta pētījumā, kurā piedalījās 2 127 vīrieši un sievietes vecumā no 50 līdz 95 gadiem (vidējais vecums 74,5 gadi) ar nesenu (līdz 90 dienām) nelielas traumas izraisītu gūžas kaula lūzumu, un kuri vidēji 2 gadus bija lietojuši pētījuma zāles. Aptuveni 42% pacientu augšstilba kaula kakliņa KMB T-punktu skaits bija zemāks par -2,5 un aptuveni 45% pacientu augšstilba kaula kakliņa KMB T-punktu skaits bija augstāks par -2,5. Zoledronskābi ievadīja vienu reizi gadā, līdz pētījuma grupā vismaz 211 pacientiem tika apstiprināts klīniskais lūzums. D vitamīna līmenis netika regulāri pārbaudīts, tomēr lielākā daļa pacientu 2 nedēļas pirms infūzijas ievadīšanas saņēma piesātinošu D vitamīna devu (50 000 līdz 125 000 SV iekšķīgi vai intramuskulāras injekcijas veidā). Visi pacienti papildus saņēma 1 000-1 500 mg kalcija un 800-1 200 SV D vitamīna dienā. 95% pacientu saņēma infūziju divas vai vairāk nedēļas pēc gūžas kaula lūzuma fiksēšanas, un vidējais infūzijas veikšanas laiks bija aptuveni sešas nedēļas pēc gūžas kaula lūzuma fiksēšanas. Kā primārais efektivitātes rādītājs tika izmantots klīnisku lūzumu skaits pētījuma laikā.

Ietekme uz visiem klīniskiem lūzumiem

Informācija par galveno klīnisko lūzumu rādītāju sastopamību ir sniegta 4. tabulā.

4. tabula Galveno klīnisko lūzumu rādītāju sastopamības salīdzinājums starp ārstēšanas veidiem

Iznākums	Notikuma biežums, lietojot zoledronskābi (N=1 065) (%)	Notikuma biežums, lietojot placebo (N=1 062) (%)	Lūzumu skaita absolūtais samazinājums, % (TI)	Lūzumu sastopamības relatīvā riska samazināšanās, % (TI)
Jebkāds klīniskais lūzums (1)	8,6	13,9	5,3 (2,3, 8,3)	35 (16, 50)**
Klīniskais skriemeļa lūzums (2)	1,7	3,8	2,1 (0,5, 3,7)	46 (8, 68)*
Neskriemeļa lūzums (1)	7,6	10,7	3,1 (0,3, 5,9)	27 (2, 45)*
*p-vērtība <0,05, **p-vērtība <0,01				
(1) Izņemot roku un kāju pirkstu un sejas kaulu lūzumus				
(2) Ietverot klīniskus mugurkaula krūšu daļas un klīniskus mugurkaula jostas daļas skriemeļu lūzumus				

Pētījums nebija plānots, lai noteiktu nozīmīgas gūžas kaula lūzumu atšķirības, bet tika konstatēta jaunu gūžas kaulu lūzumu samazināšanās tendence.

Visu veidu mirstību konstatēja 10% (101 pacienti) zoledronskābes terapijas grupā, salīdzinot ar 13% (141 pacienti) placebo grupā. Tas atbilst visu veidu mirstības riska faktoru samazinājumam par 28% ($p=0,01$).

Aizkavētu gūžas kaula lūzumu dzīšanas gadījumu sastopamība zoledronskābes un placebo grupās bija līdzīga – attiecīgi (34 [3,2%]) un (29 [2,7%]).

Ietekme uz kaulu minerālu blīvumu (KMB)

HORIZON-RFT pētījumā ārstēšana ar zoledronskābi būtiski palielināja visas gūžas un augšstilba kaula kakliņa KMB, salīdzinot ar placebo terapiju visos laika punktos. Terapija ar zoledronskābi 24 mēnešu laikā izraisīja KMB palielināšanos par 5,4% visā gūžā un par 4,3% augšstilba kaula kakliņā, salīdzinot ar placebo.

Klīniskā efektivitāte vīriešiem

HORIZON-RFT pētījumā tika randomizēti 508 vīrieši un 185 pacientiem pēc 24 mēnešiem noteica KMB. 24 mēnešu ārstēšana ar zoledronskābi pacientiem izraisīja līdzīgu KMB palielināšanos par 3,6% visā gūžā, salīdzinot ar novēroto iedarbību sievietēm pēc menopauzes HORIZON-PFT pētījumā. Pētījuma mērķis nebija apstiprināt klīnisko lūzumu samazinājumu vīriešiem; klīnisku lūzumu sastopamība ar zoledronskābi ārstētiem vīriešiem bija 7,5% salīdzinājumā ar 8,7% ar placebo ārstētiem vīriešiem.

Citā pētījumā vīriešiem (pētījums CZOL446M2308) pēc 24 mēnešiem salīdzinot procentuālās izmaiņas KMB mugurkaula jostas daļas skriemeļos ar sākumstāvokli, ikgadēja zoledronskābes infūzija uzrādīja līdzīgus rezultātus kā iknedēļas alendronāta lietošana.

Klīniskā efektivitāte sistēmisko glikokortikosteroīdu ilgstošas lietošanas izraisītas osteoporozes terapijā

Zoledronskābes efektivitāte un drošums sistēmisko glikokortikosteroīdu ilgstošas lietošanas izraisītas osteoporozes profilaksē un terapijā, tika izvērtēta nejaušinātā, daudzcentru, dubultmaskētā, noslēptā, aktīvi kontrolētā pētījumā, kurā piedalījās 833 vīrieši un sievietes vecumā no 18 līdz 85 gadiem (vidējais vecums vīriešiem 56,4 gadi; sievietēm 53,5 gadi) un kuri iekšķīgi saņēma prednizolona > 7,5 mg/dienā devu (vai ekvivalentu devu). Pirms randomizācijas (≤ 3 mēneši *versus* > 3 mēneši) pacientus stratificēja pēc glikokortikosteroīdu lietošanas ilguma. Pētījums ilgums bija viens gads. Viena gada laikā pacienti tika randomizēti divās grupās, no kurām vienā grupā pacienti saņēma zoledronskābes 5 mg devu vienas infūzijas veidā, bet otrajā grupā pacienti saņēma risedronātu 5 mg devu vienu reizi dienā iekšķīgi. Visi pacienti saņēma 1 000 mg elementāra kalcija un 400 līdz 1 000 SV D vitamīna papildinājumu dienā. Efektivitāte tika pierādīta, ja 12 mēnešu ārstēšanas laikā netika sasniegta pietiekama un secīga risedronāta efektivitāte attiecībā uz mugurkaula lumbālās daļas KMB procentuālo pieaugumu, salīdzinot ar sākotnējo līmeni un osteoporozes profilakses grupu. Lielākā daļa pacientu viena gada ilgā pētījuma laikā turpināja lietot glikokortikosteroīdus.

Ietekme uz kaulu minerālu blīvumu (KMB)

Pēc 12 mēnešiem zoledronskābes pacientu grupā mugurkaula lumbālās daļas un augšstilba kaula kakliņa KMB pieaugums bija ievērojami lielāks, salīdzinot ar rezultātiem risedronāta grupā (visi $p < 0,03$). Osteoporozes grupā, kurā pacienti saņēma glikokortikosteroīdus vairāk kā 3 mēnešus pirms randomizācijas, terapija ar zoledronskābi palielināja mugurkaula lumbālās daļas KMB par 4,06%, salīdzinot ar 2,71% risedronāta grupā (vidējā novirze: 1,36%; $p < 0,001$). Osteoporozes grupā, kurā pacienti saņēma glikokortikosteroīdus 3 mēnešus vai mazāk pirms randomizācijas, terapija ar zoledronskābi palielināja mugurkaula lumbālās daļas KMB par 2,60%, salīdzinot ar 0,64% risedronāta grupā (vidējā novirze: 1,96%; $p < 0,001$). Pētījumā netika izvērtēts klīnisko lūzumu skaita samazinājums, salīdzinot ar rezultātiem risedronāta grupā. Zoledronskābes pacientu grupā reģistrēja 8 lūzuma gadījumus, salīdzinot ar 7 lūzuma gadījumiem risedronāta pacientu grupā ($p = 0,8055$).

Klīniskā efektivitāte Pedžeta kaulu slimības ārstēšanā

Zoledronskābe tika pētīta vīriešu un sieviešu kārtas pacientiem, vecākiem par 30 gadiem, kuriem bija radiogrāfiski apstiprināta galvenokārt viegla vai vidēji smaga Pedžeta kaulu slimība (vidējais seruma sārmainās fosfatāzes līmenis 2,6–3,0 reizes pārsniedza vecumam raksturīgās normas augšējo robežu pētījuma sākumā).

Vienas 5 mg zoledronskābes infūzijas efektivitāte salīdzinājumā ar katru dienu 2 mēnešus lietotām 30 mg risedronāta devām tika pierādīta divos 6 mēnešu salīdzinošos pētījumos. Pēc 6 mēnešiem konstatēja 96% (169/176) un 89% (156/176) atbildreakciju un sārmainās fosfatāzes līmeņa serumā (*serum alkaline phosphatase*; SAP) normalizācijas pakāpi, salīdzinot ar 74% (121/171) un 58% (99/171) risedronātam (visos gadījumos $p < 0,001$).

Apkopojot rezultātus, 6 mēnešu laikā zoledronskābei un risedronātam tika novērota līdzīgu sāpju smaguma pakāpes un to radīto traucējumu mazināšanās, salīdzinot ar sākotnējo līmeni.

Pacienti, kuri tika novērtēti kā tādi, kuriem bija atbildreakcija pamatpētījuma 6 mēnešu beigās, tika uzskatīti par piemērotiem iekļaušanai pētījuma pagarinājuma novērošanas periodā. No 153 ar zoledronskābi ārstētiem pacientiem un 115 ar risedronātu ārstētiem pacientiem, kuri tika iekļauti novērošanas pētījuma pagarinājumā, pēc vidēji 3,8 gadus ilga novērošanas perioda pēc devas lietošanas, pacientu attiecība, kam pārtrauca pētījuma pagarinājuma novērošanas periodu atkārtotas ārstēšanas nepieciešamības dēļ (klīnisks spriedums), bija augstāka risedronātam (48 pacienti jeb 41,7%) salīdzinot ar zoledronskābi (11 pacienti jeb 7,2%). Vidējais pētījuma pagarinājuma novērošanas perioda pārtraukšanas laiks no sākotnējās devas līdz Pedžeta slimības atkārtotas ārstēšanas nepieciešamībai bija garāks zoledronskābei (7,7 gadi) nekā risedronātam (5,1 gads).

Sešiem pacientiem, kuriem terapeitiskā atbildreakcija tika sasniegta 6 mēnešus pēc ārstēšanas ar zoledronskābi vai vēlāk, pētījuma pagarinājuma novērošanas periodā novēroto slimības recidīvu atkārtoti ārstēja ar zoledronskābi vidēji pēc 6,5 gadiem no sākotnējās ārstēšanas. Pieciem no 6 pacientiem SAP bija normālā intervālā 6.mēnesī (*Last Observation Carried Forward, LOCF*).

Kaulu histoloģija tika vērtēta 7 pacientiem ar Pedžeta slimību 6 mēnešus pēc ārstēšanas ar 5 mg zoledronskābes. Kaulu biopsijas rezultāti liecina par normālas kvalitātes kauliem bez kādām traucētas kaulu remodelēšanas pazīmēm un mineralizācijas defektu pazīmēm. Šie rezultāti atbilst kaulu vielmaiņas normalizēšanās bioķīmisko marķieru pazīmēm.

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus ar atsauces zālēm, kas satur zoledronskābi, visās pediatrikās populācijas apakšgrupās pacientiem ar Pedžeta kaulu slimību, osteoporozi sievietēm pēc menopauzes ar palielinātu lūzumu risku, osteoporozi vīriešiem ar palielinātu lūzumu risku, un klīnisko kaulu lūzumu profilaksei vīriešiem un sievietēm pēc gūžas kaula lūzuma (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pēc vienreizējas un atkārtotas 5 un 15 minūšu infūzijas pa 2, 4, 8 un 16 mg zoledronskābes 64 pacientiem iegūti šādi farmakokinētiskie dati, kas bija neatkarīgi no devas.

Izkliede

Pēc zoledronskābes infūzijas sākšanas aktīvās vielas koncentrācija plazmā strauji palielinājās, maksimālo līmeni sasniedzot infūzijas beigās, pēc tam pēc 4 stundām koncentrācija strauji mazinājās līdz < 10% no maksimālās koncentrācijas un pēc 24 stundām bija < 1% no maksimālās koncentrācijas, kam sekoja ilgstošs ļoti zemas koncentrācijas (nepārsniedzot 0,1% no maksimālās koncentrācijas) periods.

Eliminācija

Intravenozi ievadīta zoledronskābe tiek izvadīta trīsfāzu procesā: strauja divfāziska izzušana no sistēmiskās asinsrites ar $t_{1/2\alpha}$ 0,24 un $t_{1/2\beta}$ 1,87 stundu pusperiodu, pēc tam ir ilgstoša eliminācijas fāze ar $t_{1/2\gamma}$ 146 stundu terminālo eliminācijas pusperiodu. Pēc atkārtotu devu ievadīšanas ik pēc 28 dienām plazmā nekonstatēja aktīvās vielas uzkrāšanos. Iespējams, ka agrīnās izplatīšanās fāzes (α un β , ar iepriekšminētām $t_{1/2}$ vērtībām) liecina par strauju uzsūkšanos kaulā un izdalīšanos caur nierēm.

Zoledronskābe netiek metabolizēta un tiek izvadīta neizmainītā veidā caur nierēm. Pirmajās 24 stundās $39 \pm 16\%$ ievadītās devas izdalās urīnā, bet atlikušā daļa pārsvarā saistās ar kaulaudiem. Šī saistīšanās ar kaulaudiem raksturīga visiem bisfosfonātiem un iespējams saistīta ar pirofosfāta strukturālo līdzību. Tāpat kā lietojot citus bisfosfonātus, zoledronskābes aiztures laiks kaulos ir ļoti ilgs. No kaulaudiem tā atbrīvojas ļoti lēni, nonākot atpakaļ sistēmiskajā asinsritē, un tiek izvadīta caur nierēm. Kopējais organisma klīrenss ir $5,04 \pm 2,5$ l/h neatkarīgi no devas, un to neietekmēja ne dzimums, ne vecums, rase vai ķermeņa masa. Konstatēta zoledronskābes plazmas klīrensa starppersonu un individuālā mainība bija attiecīgi 36% un 34%. Infūzijas laika palielināšana no 5 līdz

15 minūtēm izraisīja zoledronskābes koncentrācijas samazināšanos infūzijas beigās par 30%, bet neietekmēja laukumu zem plazmas koncentrācijas un laika līknes.

Farmakokinētiskās/farmakodinamiskās attiecības

Nav veikti mijiedarbības pētījumi ar citām zālēm. Zoledronskābe cilvēka organismā netiek metabolizēta un vielai atklāta tikai neliela spēja kā tiešas darbības un/vai atgriezeniskam no metabolisma atkarīgam P450 enzīmu inhibitoram vai šo spēju nav vispār, tāpēc zoledronskābe nevarētu samazināt vielu, kas tiek metabolizēta ar citohroma P450 enzīmu sistēmu palīdzību, metabolisko klīrensu. Zoledronskābe izteikti nesaistās ar plazmas olbaltumiem (saistās aptuveni 43-55%), un šīs saistīšanās nav atkarīga no koncentrācijas. Tāpēc mijiedarbība ar olbaltumiem stipri saistītu zāļu aizstāšanas dēļ nav paredzama.

Īpašas pacientu grupas (skatīt 4.2. apakšpunktu)

Nieru darbības traucējumi

Zoledronskābes nieru klīrenss korelē ar kreatinīna klīrensu, nieru klīrenss ir $75 \pm 33\%$ kreatinīna klīrensa, kas pētījumiem 64 pacientiem vidēji bija 84 ± 29 ml/min (no 22 līdz 143 ml/min robežās). Nelielā novērotā $AUC_{(0-24hr)}$ palielināšanās par aptuveni 30–40% vieglas vai vidēji smagas nieru darbības traucējumu gadījumā salīdzinājumā ar pacientiem, kuriem nieru darbība ir normāla, kā arī zāļu neuzkrāšanās atkārtotu devu ievadīšanas gadījumā neatkarīgi no nieru darbības liecina par to, ka zoledronskābes devas pielāgošana vieglu ($Cl_{cr} = 50-80$ ml/min) un vidēji smagu nieru darbības traucējumu (ar pazeminātu kreatinīna klīrensu līdz 35 ml/min) gadījumā nav nepieciešama. Zoledronic acid Teva Pharma lietošana pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 35 ml/min) ir kontrindicēta palielināta nieru mazspējas riska dēļ šajā pacientu grupā.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Akūtā toksicitāte

Pelēm lielākā neletālā atsevišķā intravenozā deva bija 10 mg/kg ķermeņa masas, žurkām – 0,6 mg/kg. Pētījumos par vienas devas infūziju suņiem 1,0 mg/kg (6 reizes lielāka deva nekā ieteiktā terapeitiskā deva cilvēkam, rēķinot pēc AUC), kas ievadīta 15 minūtēs, tai bija laba panesamība bez jebkādas ietekmes uz nierēm.

Subhroniskā un hroniskā toksicitāte

Intravenozas infūzijas pētījumos zoledronskābes renālā panesamība tika vērtēta žurkām, ievadot 0,6 mg/kg 15 minūšu infūzijas veidā ar 3 dienu starplaikiem kopumā sešas reizes (kumulatīvajā devā, kas atbilst aptuveni 6 reizes augstākam AUC līmenim nekā lietojot terapeitisko devu cilvēkam), bet piecas 15 minūšu infūzijas pa 0,25 mg/kg, kas ievadītas ar 2–3 nedēļu starplaikiem (kumulatīvajā devā, kas aptuveni 7 reizes pārsniedz terapeitisko devu cilvēkam), suņi panesa labi. Intravenozas bolus devas pētījumos devas, kurām bija laba panesamība, mazinājās līdz ar pētījuma ilgumu: žurkām un suņiem attiecīgi 0,2 un 0,02 mg/kg dienā bija laba panesamība 4 nedēļas, bet, lietojot 52 nedēļas, attiecīgi tikai 0,01 mg/kg un 0,005 mg/kg.

Ilgstoša atkārtota ievadīšana kumulatīvajā devā, kas pietiekami pārsniedza maksimālo paredzēto devu cilvēkam, izraisīja toksisku ietekmi uz citiem orgāniem, tostarp kuņģa-zarnu traktu un aknām, kā arī intravenozās ievadīšanas vietā. Šo atklājumu klīniskā nozīme nav zināma. Biežākā atrade atkārtotu devu pētījumos bija biežāka primāra spongioze augošu dzīvnieku garo kaulu metafīzēs, lietojot praktiski visas devas – atrade, kas liecina par savienojuma farmakoloģisko antirezorbīvo darbību.

Reproduktīvā toksicitāte

Teratogenitātes pētījumi tika veikti divām sugām, abām ievadot subkutāni. Teratogēnu iedarbību novēroja žurkām, lietojot $\geq 0,2$ mg/kg devas, un tā izpaudās kā ārīgas, viscerālas un skeleta kroplības. Distociju novēroja, lietojot mazāko devu (0,01 mg/kg ķermeņa masas), kas tika pārbaudīta žurkām. Trušiem nenovēroja teratogēnu vai embrio/fetālu iedarbību, lai gan toksisku iedarbību mātītei konstatēja jau 0,1 mg/kg devā, ko izraisīja pazeminātais kalcija līmenis serumā.

Mutagenitāte un kancerogenitāte

Zoledronskābe nebija mutagēniska mutagenitātes pārbaudēs, arī karceroģenitātes pārbaudes nedeva nekādus kancerogēniskas iedarbības pierādījumus.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mannīts
Nātrija citrāts
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst nonākt saskarē ar kalciju saturošiem šķīdumiem. Tās nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) vai ievadīt intravenozi kopā ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

18 mēneši.

Pēc atvēršanas: ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 24 stundu periodā temperatūrā 2- 8°C un 25°C.

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties. Ja zāles netiek lietotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas atbildīgs ir lietotājs. Parasti uzglabāšanas laiks nedrīkst būt ilgāks par 24 stundām temperatūrā 2 līdz 8°C.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.
Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu pirmas atvēršanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Plastmasas (cikloolefīna polimēra) pudele, kas aizvākota ar hlorbutil/butilgumijas aizbāzni un pārklāta ar alumīnija vāciņu ar piemērotu noņemamu violetu plastmasas disku.
Katra pudele satur 100 ml šķīduma.

Zoledronic acid Teva Pharma ir pieejams iepakojumos pa 1 pudelei un multipakās pa 5 (5 x 1) vai 10 (10 x 1) pudelēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Tikai vienreizējai lietošanai.
Drīkst lietot tikai šķīdumu, kurā nav redzamas daļiņas vai kuram nav mainījusies krāsa.

Ledusskapī uzglabātam šķīdumam pirms ievadīšanas jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai. Infūzijas sagatavošanas laikā jāievēro aseptikas noteikumi.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nīderlande

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

EU/1/12/772/001

EU/1/12/772/002

EU/1/12/772/005

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2012. gada 16. augusts

Pēdējās pārreģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu>

Zāles vairs nav reģistrētas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zoledronic acid Teva Pharma 5 mg šķīdums infūzijām maisos

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra maiss satur 5 mg zoledronskābes (*Acidum zoledronicum*) (monohidrāta veidā).

Viens ml šķīduma satur 0,05 mg bezūdens zoledronskābes (monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums infūzijām.

Dzidrs un bezkrāsains šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Osteoporozes ārstēšana

- sievietēm pēc menopauzes,
- pieaugušiem vīriešiem

ar palielinātu lūzumu risku, kā arī cilvēkiem ar nesenu nelielas traumas izraisītu gūžas kaula lūzumu.

Osteoporozes, kas saistīta ar ilgstošu sistēmisko glikokortikosteroīdu lietošanu, ārstēšana

- sievietēm pēc menopauzes,
- pieaugušiem vīriešiem

ar palielinātu lūzumu risku.

Pedžeta kaulu slimības ārstēšanai pieaugušajiem.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Pirms Zoledronic acid Teva Pharma ievadīšanas pacientam jānodrošina pietiekama hidratācija. Īpaši svarīgi tas ir gados veciem cilvēkiem (≥ 65 g.v.) un pacientiem, kuri saņem diurētiskus līdzekļus.

Saistībā ar Zoledronic acid Teva Pharma ievadīšanu ir ieteicama adekvāta kalcija un D vitamīna uzņemšana.

Osteoporoze

Pēc-menopauzes osteoporozes, osteoporozes vīriešiem un osteoporozes, kas saistīta ar ilgstošu sistēmisko glikokortikosteroīdu lietošanu, ārstēšanai ieteicamā deva ir vienreizēja intravenoza 5 mg Zoledronic acid Teva Pharma infūzija, ko ievada reizi gadā.

Optimālais osteoporozes ārstēšanas laiks ar bisfosfonātiem nav noteikts. Periodiski jāizvērtē nepieciešamība turpināt ārstēšanu, vadoties pēc katra slimnieka stāvokļa un izvērtējot Zoledronic acid Teva Pharma ieguvuma/riska faktorus, it īpaši pēc 5 vai vairāk gadu ilgas lietošanas.

Pacientiem ar nesenu nelielas traumas izraisītu gūžas kaula lūzumu zoledronskābes infūziju ieteicams veikt vismaz divas nedēļas pēc gūžas kaula lūzuma fiksēšanas (skatīt 5.1. apakšpunktu). Pacientiem ar nesenu nelielas traumas izraisītu gūžas kaula lūzumu pirms pirmās zoledronskābes infūzijas ievadīšanas ieteicams saņemt piesātinošu D vitamīna devu 50 000-125 000 SV iekšķīgi vai intramuskulāri.

Pedžeta slimība

Pedžeta slimības ārstēšanai Zoledronic acid Teva Pharma drīkst parakstīt tikai ārsti, kam ir pieredze Pedžeta kaulu slimības ārstēšanā. Ieteicamā deva ir vienreizēja intravenoza 5 mg Zoledronic acid Teva Pharma infūzija. Turklāt pacientiem ar Pedžeta slimību noteikti ieteicams papildus lietot pietiekami daudz kalcija, kas atbilst vismaz 500 mg kalcija divreiz dienā, vismaz 10 dienas pēc Zoledronic acid Teva Pharma ievadīšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pedžeta slimības atkārtota ārstēšana: pēc sākotnējās Zoledronic acid Teva Pharma lietošanas Pedžeta slimības ārstēšanai pacientiem ar atbildes reakciju novēro paildzinātu remisijas periodu. Atkārtota ārstēšana ir papildus intravenoza 5 mg Zoledronic acid Teva Pharma infūzija pacientiem ar recidīvu pēc viena gada vai ilgāka laika no sākotnējās ārstēšanas. Ir pieejami ierobežoti dati par Pedžeta slimības atkārtotu ārstēšanu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Zoledronic acid Teva Pharma ir kontrindicēts pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir < 35 ml/min (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktus).

Pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir ≥ 35 ml/min, deva nav jāpielāgo.

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti (≥ 65 g.v.)

Deva nav jāpielāgo, jo bioloģiskā pieejamība, izkliede un eliminācija gados vecākiem un gados jaunākiem pacientiem ir vienāda.

Pediatriskā populācija

Zoledronskābes drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Intravenozai lietošanai

Zoledronic acid Teva Pharma ievada caur ventilētu infūzijas sistēmu un lēnām ar nemainīgu infūzijas ātrumu. Infūzijas laiks nedrīkst būt mazāks par 15 minūtēm. Informāciju par Zoledronic acid Teva Pharma infūziju skatīt 6.6. apakšpunktā.

Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar Zoledronic acid Teva Pharma, jāizsniedz lietošanas instrukcija un pacienta atgādinājuma kartīte.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, citiem bisfosfonātiem vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Pacientiem ar hipokalciēmiju (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Smagi nieru darbības traucējumi, ja kreatinīna klīrenss ir < 35 ml/min (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Grūtniecības laikā un barošanas ar krūti periodā (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Nieru funkcija

Zoledronic acid Teva Pharma lietošana pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 35 ml/min) ir kontrindicēta palielināta nieru mazspējas riska dēļ šajā pacientu grupā.

Pēc Zoledronic acid Teva Pharma ievadīšanas novēroti nieru darbības traucējumi (skatīt 4.8. apakšpunktu), it īpaši pacientiem ar iepriekšējiem nieru darbības traucējumiem vai citiem riska faktoriem, tai skaitā gados vecākiem pacientiem, nefrotoksisku zāļu lietošanu, ārstēšanu ar diurētiskajiem līdzekļiem (skatīt 4.5. apakšpunktu), vai dehidratāciju, kas radusies pēc Zoledronic acid Teva Pharma ievadīšanas. Pēc vienreizējas lietošanas pacientiem novēroti nieru darbības traucējumi. Pacientiem ar iepriekšējiem nieru darbības traucējumiem vai citiem iepriekšminētiem riska faktoriem retos gadījumos attīstījās nieru mazspēja, kad bija nepieciešams veikt dialīzi, vai ar letālu iznākumu.

Lai mazinātu ar nierēm saistīto blakusparādību risku, nepieciešams veikt sekojošus piesardzības pasākumus:

- Pirms katras Zoledronic acid Teva Pharma devas jāaprēķina kreatinīna klīrenss, ņemot vērā ķermeņa masu un izmantojot *Cockcroft-Gault* formulu.
- Pacientiem ar iepriekšējiem nieru darbības traucējumiem var būt pārejoši paaugstināts kreatinīna līmenis serumā.
- Riska grupas pacientiem ieteicams veikt regulāru kreatinīna līmeņa serumā kontroli.
- Lietojot Zoledronic acid Teva Pharma kopā ar citām zālēm, kas var ietekmēt nieru funkciju, jāievēro piesardzība (skatīt 4.5. apakšpunktu).
- Pacientiem, it īpaši gados vecākiem pacientiem un tiem, kuri saņem diurētiskos līdzekļus, pirms Zoledronic acid Teva Pharma ievadīšanas jānodrošina pietiekama hidratācija.
- Viena Zoledronic acid Teva Pharma deva nedrīkst pārsniegt 5 mg un infūzijas ilgumam jābūt vismaz 15 minūtes (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Hipokalciēmija

Iepriekš pastāvoša hipokalciēmija jāārstē ar adekvātu kalcija un D vitamīna lietošanu pirms Zoledronic acid Teva Pharma terapijas sākšanas (skatīt 4.3. apakšpunktu). Efektīvi jāārstē arī citi minerālvielu metabolisma traucējumi (piemēram, samazināta epitēlijaķermenīšu rezerve, kalcija uzsūkšanās traucējumi zarnās). Ārstiem jāapsver šo pacientu klīniska kontrole.

Pedžeta kaulu slimībai ir raksturīgs paaugstināts metabolisms kaulos. Zoledronskābes ietekme uz kaulu metabolismu sākas ātri, tādēļ iespējama īslaicīga, dažreiz simptomātiska hipokalciēmija, un parasti tā visizteiktākā ir pirmajās 10 dienās pēc Zoledronic acid Teva Pharma infūzijas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Saistībā ar Zoledronic acid Teva Pharma ievadīšanu ir ieteicama adekvāta kalcija un D vitamīna uzņemšana. Turklāt pacientiem ar Pedžeta slimību noteikti ieteicams papildus lietot pietiekami daudz kalcija, kas atbilst vismaz 500 mg kalcija divreiz dienā, vismaz 10 dienas pēc Zoledronic acid Teva Pharma ievadīšanas (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pacientiem jābūt informētiem par hipokalciēmijas simptomiem, un riska periodā viņiem jāveic atbilstoša klīniskā uzraudzība. Pirms Zoledronic acid Teva Pharma infūzijas veikšanas pacientiem ar Pedžeta slimību, ieteicams pārbaudīt kalcija līmeni serumā.

Pacientiem, kas lieto bisfosfonātus, arī Zoledronic acid Teva Pharma, reizēm novērotas stipras un dažkārt darba nespēju izraisošas sāpes kaulos, locītavās un/vai muskuļos (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Žokļa osteonekroze (ŽON)

Pēcreģistrācijas periodā ziņots par ŽON pacientiem, kuri saņēmuši Zoledronic acid Teva Pharma osteoporozes ārstēšanai (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem mutē ir neizārstēti atvērti mīksto audu bojājumi, ārstēšanas uzsākšana vai jauna ārstēšanas kursa uzsākšana ir jāatliek. Pacientiem ar vienlaikus esošiem riska faktoriem pirms ārstēšanas ar Zoledronic acid Teva Pharma uzsākšanas ir rekomendēta zobu izmeklēšana ar profilaktisku zobu sanācību un individuāla ieguvuma-riska izvērtēšana.

Izvērtējot ŽON attīstīšanās risku, pacientam jāņem vērā sekojošais:

- zāļu, kas inhibē kaulu resorbciju, potence (augstākas efektivitātes savienojumiem augstāks risks), ievadīšanas veids (parenterālam ievadīšanas veidam augstāks risks) un kaulu resorbcijas terapijas kumulatīvā deva;
- vēzis, vienlaikus esoši stāvokļi (piemēram, anēmija, koagulopātijas, infekcija), smēķēšana;
- vienlaikus ārstēšana: kortikosteroīdi, ķīmijterapija, angiogēnēzes inhibitori, staru terapija galvai un kaklam;
- nepietiekama mutes dobuma higiēna, periodontālas slimības, slikti pieguļošas zobu protēzes, zobu slimības anamnēzē, invazīvas zobu procedūras, piemēram, zobu ekstrakcija.

Terapijas ar zoledronskābi laikā visiem pacientiem jāiesaka uzturēt labu mutes dobuma higiēnu, veikt regulāras zobu pārbaudes un nekavējoties ziņot par jebkādiem simptomiem mutes dobumā, piemēram, zobu kustīgumu, sāpēm vai pietūkumu, nedzīstošām čūlām vai izdalījumiem. Terapijas laikā invazīvas zobu procedūras jāveic ar piesardzību un no tām jāizvairās, ja terapija ar zoledronskābi ir laika ziņā tuvu.

Rīcības plāns pacientiem, kuriem attīstās ŽON, jā sastāda ārstējošā terapeita un zobārsta vai zobu ķirurga ar pieredzi ŽON ārstēšanā ciešā sadarbībā. Jāapsver pagaidu ārstēšanas ar zoledronskābi pārtraukšana, līdz stāvoklis uzlabojas un veicinošie riska faktori ir pēc iespējas mazināti.

Ārējā dzirdes kanāla osteonekroze

Lietojot bisfosfonātus, galvenokārt saistībā ar ilgtermiņa terapiju, ziņots par ārējā dzirdes kanāla osteonekrozi. Iespējamie ārējā dzirdes kanāla osteonekrozes riska faktori ir steroīdu lietošana un ķīmijterapija, un/vai vietējie riska faktori, piemēram, infekcija vai trauma. Pacientiem, kuri lieto bisfosfonātus, jāapsver ārējā dzirdes kanāla osteonekrozes iespējamība, ja novērojami ar ausi saistīti simptomi, tostarp hroniskas auss infekcijas.

Netipiski augšstilba kaula lūzumi

Saņemti ziņojumi par netipiskiem subtrohanteriem un diafizāriem augšstilba kaula lūzumiem, galvenokārt pacientiem, kuri saņēmuši ilgstošu osteoporozes ārstēšanu. Šādi taisni vai slīpi lūzumi var rasties jebkurā vietā visa augšstilba kaula garumā, sākties tieši zem mazā trohantera līdz pat suprakondilārajam izliekumam. Šie lūzumi visbiežāk rodas pēc nelielas traumas vai ar traumām nesaistītos gadījumos, un dažiem pacientiem vairākas nedēļas vai mēnešus pirms pilnīga augšstilba kaula lūzuma novēroja sāpes augšstilbā vai cirksnī, bieži saistītas ar saskatāmām stresa lūzumu pazīmēm. Lūzumi bieži ir bilaterāli; tādēļ ar pacientiem, kuri tiek ārstēti ar bisfosfonātiem un kuriem ir apstiprināts augšstilba kaula korpusa lūzums, jāveic arī kontralaterālā augšstilba kaula izmeklēšana. Pēc šādiem lūzumiem ziņots par apgrūtinātu kaulu saaugšanu. Pamatojoties uz individuālu ieguvuma un riska novērtējumu, un, kamēr tiek novērtēts pacienta stāvoklis, pacientiem ar aizdomām par augšstilba kaula netipiskiem lūzumiem jāapsver bisfosfonātu terapijas pārtraukšana.

Ārstēšanas laikā ar bisfosfonātiem pacientiem jāiesaka nekavējoties ziņot par sāpēm augšstilbā, gūžas vai cirkšņa apvidū, un pacientiem, kuriem attīstās šādi simptomi, jāveic iespējamā augšstilba kaula lūzuma izmeklēšana.

Vispārēji brīdinājumi

Simptomu rašanās, ko novēro pirmo trīs dienu laikā pēc devas lietošanas, var mazināt, lietojot paracetamolu vai ibuprofēnu tūlīt pēc Zoledronic acid Teva Pharma lietošanas.

Citas zāles, kas satur aktīvo vielu zoledronskābi, ir pieejamas onkoloģisko indikāciju ārstēšanai. Pacienti, kuri tiek ārstēti ar Zoledronic acid Teva Pharma, nedrīkst lietot šādas zāles vai citus bisfosfonātus, jo nav zināma to mijiedarbība.

Palīgvielas

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā 100 ml, - būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nav veikti mijiedarbības pētījumi ar citām zālēm. Zoledronskābe netiek sistēmiski metabolizēta un neietekmē cilvēka citohroma P450 enzīmus *in vitro* (skatīt 5.2. apakšpunktu). Zoledronskābe nav stipri saistīta ar plazmas olbaltumiem (saistīti ir aptuveni 43-55%), tāpēc mijiedarbība ar olbaltumvielām stipri saistītu zāļu aizstāšanas dēļ nav paredzama.

Zoledronskābe tiek izvadīta caur nierēm. Jāievēro piesardzība, kad Zoledronic acid Teva Pharma tiek ievadīts kopā ar zālēm, kas var nozīmīgi ietekmēt nieru darbību (piemēram, aminoglikozīdiem vai diurētiskiem līdzekļiem, kas var izraisīt dehidratāciju) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem, var palielināties citu zāļu, kas primāri tiek izvadītas caur nierēm, sistēmiskā iedarbība.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Zoledronic acid Teva Pharma nav ieteicams lietot sievietēm reproduktīvā vecumā.

Grūtniecība

Zoledronic acid Teva Pharma ir kontrindicēts grūtniecības laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu). Nav pietiekamu datu par zoledronskābes lietošanu grūtniecēm. Zoledronskābes pētījumi ar dzīvniekiem pierāda toksisku ietekmi uz vairošanos, tostarp anomāliju rašanos (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkam nav zināms.

Barošana ar krūti

Zoledronic acid Teva Pharma ir kontrindicēts barošanas ar krūti periodā (skatīt 4.3. apakšpunktu). Nav zināms, vai zoledronskābe izdalās mātes pienā cilvēkam.

Fertilitāte

Pētījumos ar žurkām izvērtēja zoledronskābes izraisītās, ar vecāku un F1 paaudzes fertilitāti saistītās nevēlamās blakusparādības. Dzīvniekiem attīstījās pārspīlēta farmakoloģiskā iedarbība, kas saistīta ar savienojuma inhibējošo iedarbību uz kalcija mobilizēšanos skeleta kaulaudos, kā rezultātā attīstījās pirmsdzemdību hipokalcēmija, kas ir bisfosfonātu klasei raksturīga blakusparādība, distocija un pētījums tika priekšlaicīgi pārtraukts. Tādēļ šie rezultāti neļauj izdarīt secinājumus par Zoledronic acid Teva Pharma ietekmi uz cilvēku fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nevēlamās blakusparādības, kā, piemēram, reibonis, var ietekmēt pacienta spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Kopumā procentuālais pacientu skaits, kuriem pēc pirmās, otrās un trešās infūzijas novēroja nevēlamās blakusparādības, bija attiecīgi 44,7%, 16,7% un 10,2%. Pēc pirmās infūzijas novēroto individuālo nevēlamo blakusparādību attīstības biežums bija sekojošs: drudzis (17,1%), mialģija (7,8%), gripai līdzīga slimība (6,7%), artralģija (4,8%) un galvassāpes (5,1%). Šo nevēlamo blakusparādību attīstības biežums būtiski samazinājās pēc katras nākamās ikgadējās Zoledronic acid Teva Pharma devas ievadīšanas. Lielākā daļa šo nevēlamo blakusparādību attīstās pirmo trīs dienu laikā pēc Zoledronic acid Teva Pharma lietošanas. Vairums šo nevēlamo blakusparādību bija viegli līdz vidēji smagi izteiktas un izzuda trīs dienu laikā pēc blakusparādības rašanās. Nelielā klīniskajā pētījumā, kurā pacientiem veica nevēlamo blakusparādību profilaksi, procentuāli mazākam pacientu skaitam novēroja nevēlamās blakusparādības pēc pirmās, otrās un trešās infūzijas - attiecīgi 19,5%, 10,4% un 10,7%.

Tabulā apkopoto nevēlamo blakusparādību saraksts

1. tabulā nevēlamās blakusparādības apkopotas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu un biežuma standarta klasifikācijai. Uzskaitītām blakusparādībām rašanās biežums definēts sekojoši: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula.

Infekcijas un infestācijas	<i>Retāk</i>	Gripa, nazofaringīts
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	<i>Retāk</i>	Anēmija
Imūnās sistēmas traucējumi	<i>Nav zināmi**</i>	Paaugstinātas jutības reakcijas, tai skaitā retos gadījumos bronhospazma, nātrene un angioneirotiskā tūska un ļoti retos gadījumos anafilaktiskas reakcijas/šoks
Vielmaiņas un uztures traucējumi	<i>Bieži</i> <i>Retāk</i>	Hipokalciēmija* Samazināta ēstgriba
Psihiskie traucējumi	<i>Retāk</i>	Bezmiegs
Nervu sistēmas traucējumi	<i>Bieži</i> <i>Retāk</i>	Galvassāpes, reibonis Letarģija, parestēzija, miegainība, trīce, sinkope, garšas sajūtas pārmaiņas
Acu bojājumi	<i>Bieži</i> <i>Retāk</i> <i>Reti</i> <i>Nav zināmi**</i>	Acs apsārtums Konjunktivīts, sāpes acīs Uveīts, episklerīts, irīts Sklerīts un paroftalmija
Ausu un labirinta bojājumi	<i>Retāk</i>	Vertigo
Sirds funkcijas traucējumi	<i>Bieži</i> <i>Retāk</i>	Priekškambaru mirdzēšana Sirdsklauves
Asinsvadu sistēmas traucējumi	<i>Retāk</i> <i>Nav zināmi**</i>	Hipertensija, pietvīkums Hipotensija (dažiem pacientiem ar predisponētiem riska faktoriem)
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	<i>Retāk</i>	Klepus, aizdusa
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	<i>Bieži</i> <i>Retāk</i>	Slikta dūša, vemšana, caureja Dispepsija, sāpes vēdera augšējā daļā, sāpes vēderā, gastroezofageāls atvilkums, aizcietējums, sausums mutē, ezofagīts, zobu sāpes, gastrīts [#]
Ādas un zemādas audu bojājumi	<i>Retāk</i>	Izsitumi, hiperhidroze, nieze, eritēma
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	<i>Bieži</i> <i>Retāk</i> <i>Reti</i> <i>Ļoti reti</i> <i>Nav zināmi**</i>	Mialģija, artralģija, sāpes kaulos, sāpes mugurā, sāpes ekstremitātēs Sāpes kaklā, skeleta muskuļu stīvums, locītavu pietūkums, muskuļu spazmas, sāpes plecā, sāpes skeleta krūšu muskuļos, sāpes skeleta muskuļos, locītavu stīvums, artrīts, muskuļu vājums Netipiski subtrohanteri un diafizāri augšstilba kaula lūzumi† (bisfosfonātu klasei raksturīgas blakusparādības) Ārējā dzirdes kanāla osteonekroze† (bisfosfonātu klases nevēlamā blakusparādība) Žokļa kaulu osteonekroze (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktus „Grupai raksturīgā iedarbība”)
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	<i>Retāk</i>	Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs, pollakiūrija, proteīnūrija

	<i>Nav zināmi**</i>	Nieru darbības traucējumi. Pacientiem ar iepriekšējiem nieru darbības traucējumiem vai citiem riska faktoriem, piemēram, gados vecākiem pacientiem, nefrotoksisku zāļu lietošanu, ārstēšanu ar diurētiskajiem līdzekļiem, vai dehidratāciju pēc infūzijas periodā, retos gadījumos attīstījās nieru mazspēja, kad bija nepieciešams veikt dialīzi, vai ar letālu iznākumu. (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktus „Grupai raksturīgā iedarbība”)
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>	<i>Ļoti bieži</i> <i>Bieži</i> <i>Retāk</i> <i>Nav zināmi**</i>	Drudzis Gripai līdzīga slimība, drebuļi, nogurums, astēnija, sāpes, nespēks, reakcijas infūzijas vietā Perifēriska tūska, slāpes, akūtās fāzes reakcijas, sāpes krūtīs, kas nav saistītas ar sirds slimībām Sekundāri dehidratācijas simptomi pēc devas ievadīšanas, piemēram, drudzis, vemšana un caureja
<i>Izmeklējumi</i>	<i>Bieži</i> <i>Retāk</i>	Paaugstināts C-reaktīvā proteīna līmenis asinīs Pazemināts kalcija līmenis asinīs

Novērotas pacientiem, vienlaicīgas lietošanas laikā ar glikokortikosteroīdiem.

* Bieži sastopams tikai Pedžeta slimības gadījumā.

** Pamatojoties uz pēc-reģistrācijas periodā saņemtajiem ziņojumiem. Blakusparādību biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem.

† Ziņots pēc reģistrācijas periodā.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Priekškambaru mirdzēšana

HORIZON – Pivotal Fracture Trial [PFT] (skatīt 5.1. apakšpunktu) kopējais priekškambaru mirdzēšanas attīstības biežums bija 2,5% (96 no 3 862) pacientu, kuri saņēma zoledronskābi, un attiecīgi 1,9% (75 no 3 852) pacientu, kuri saņēma placebo. Priekškambaru mirdzēšanas kā nozīmīgas blakusparādības biežums bija lielāks pacientu grupā, kuri saņēma zoledronskābi (1,3%) (51 no 3 862), salīdzinot ar biežumu pacientu grupā, kuri saņēma placebo (0,6%) (22 no 3 852). Mehānisms, kas izraisa priekškambaru mirdzēšanas biežuma pieaugumu, nav zināms. Osteoporozes pētījumos (PFT, HORIZON – Recurrent Fracture Trial [RFT]) apvienotie dati par priekškambaru mirdzēšanu bija līdzīgi zoledronskābes (2,6%) un placebo (2,1%) grupā. Priekškambaru mirdzēšanas nopietnas blakusparādības apkopotā sastopamība bija 1,3%, lietojot zoledronskābi, un 0,8%, lietojot placebo.

Grupai raksturīgā iedarbība:

Nieru darbības traucējumi

Zoledronskābe izraisīja nieru darbības traucējumus, kas izpaudās kā nieru darbības pavājināšanās (t.i., paaugstināts kreatinīna līmenis serumā) un retos gadījumos kā akūta nieru mazspēja. Nieru darbības traucējumi novēroti pēc zoledronskābes lietošanas, īpaši pacientiem ar iepriekš pastāvošiem nieru darbības traucējumiem vai papildu riska faktoriem (piemēram, gados vecākiem pacientiem, vēža slimniekiem, kuriem veikta ķīmijterapija, vienlaicīgas nefrotoksisku zāļu lietošanas gadījumā, vienlaicīgas diurētisko līdzekļu lietošanas gadījumā, smagas dehidratācijas gadījumā), no kuriem lielākā daļa saņēma 4 mg devu ik pēc 3–4 nedēļām, taču to novēroja arī pacientiem pēc vienreizējas lietošanas.

Osteoporozes klīniskajos pētījumos kreatinīna klīrensa pārmaiņas (ko mērīja katru gadu pirms devas lietošanas) un nieru mazspējas un nieru darbības traucējumu sastopamība trīs gadu laikā Zoledronic

acid Teva Pharma un placebo grupās bija līdzīga. Tika novērota pārejoša kreatinīna līmeņa serumā paaugstināšanās, ko novēroja 10 dienu laikā 1,8% ar Zoledronic acid Teva Pharma ārstētu pacientu, salīdzinot ar 0,8% ar placebo ārstētu pacientu.

Hipokalciēmija

Osteoporozes klīniskajos pētījumos aptuveni 0,2% pacientu pēc Zoledronic acid Teva Pharma lietošanas radās nozīmīga kalcija koncentrācijas mazināšanās serumā (mazāk par 1,87 mmol/l). Simptomātiski hipokalciēmijas gadījumi netika novēroti.

Pedžeta slimības pētījumos simptomātisku hipokalciēmiju novēroja aptuveni 1% pacientu, no kuriem visi atveseļojās.

Pamatojoties uz laboratoriskajiem izmeklējumiem lielā klīniskajā pētījumā pārejoša, asimptomātiska kalcija līmeņa pazemināšanās asinīs (mazāk par 2,10 mmol/l) attīstījās 2,3% pacientu, kuri tika ārstēti ar Zoledronic acid Teva Pharma, salīdzinot ar 21% pacientu, kuri tika ārstēti ar Zoledronic acid Teva Pharma Pedžeta slimības pētījumos. Ar katru nākošo veikto infūziju, hipokalciēmijas attīstības biežums bija ievērojami mazāks.

Pēc-menopauzes osteoporozes, klīnisku lūzumu profilakses pēc gūžas kaula lūzuma un Pedžeta slimības pētījumos visi pacienti saņēma pietiekamu D vitamīna un kalcija papildterapiju (skatīt arī 4.2. apakšpunktu). Klīniskajā pētījumā par klīnisku lūzumu profilaksi pēc nesena gūžas kaula lūzuma, D vitamīna līmenis netika regulāri pārbaudīts, tomēr lielākā daļa pacientu pirms zoledronskābes ievadīšanas saņēma piesātinošu D vitamīna devu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Vietējas reakcijas

Lielā klīniskajā pētījumā pēc zoledronskābes lietošanas tika ziņots par vietējām reakcijām infūzijas vietā (0,7%), piemēram, apsārtumu, pietūkumu un/vai sāpēm.

Žokļa osteonekroze

Saņemti ziņojumi par žokļa osteonekrozes gadījumiem galvenokārt vēža slimniekiem, kuri ārstēti ar zālēm, kas inhibē kaulu resorbciju, ieskaitot zoledronskābi (skatīt 4.4. apakšpunktu). Lielā klīniskajā pētījumā ar 7 736 pacientiem par žokļa osteonekrozi tika ziņots vienam pacientam, kas lietoja zoledronskābi, un vienam pacientam, kas tika ārstēts ar placebo. Zoledronic acid Teva Pharma pēcreģistrācijas periodā ziņots par ŽON gadījumiem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīniskā pieredze par akūtu saindēšanos ir ierobežota. Pacienti, kuri saņēmuši par ieteiktajām lielākas devas, rūpīgi jāuzrauga. Ja notikusi pārdozēšana, kas izraisījusi klīniski nozīmīgu hipokalciēmiju, to var novērst ar papildu perorālu kalcija lietošanu un/vai kalcija glikonāta intravenozu infūziju.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Zāles, kas ietekmē kaulu struktūru un mineralizāciju, bisfosfonāti, ATĶ kods: M05BA08

Darbības mehānisms

Zoledronskābe pieder pie slāpekli saturošo bisfosfonātu grupas un darbojas galvenokārt uz kaulaudiem. Tā ir osteoklastu mediētās kaulu rezorbcijas inhibitors.

Farmakodinamiskā ietekme

Bisfosfonātu selektīvā iedarbība uz kaulu pamatojas uz to augsto afinitāti pret mineralizētu kaulu.

Zoledronskābes galvenais molekulārais mērķis osteoklastā ir enzīms farnezilpirofosfāta sintetāze. Ilgo zoledronskābes darbības laiku nosaka tā lielā saistīšanās afinitāte pie farnezilpirofosfāta (FPP) sintetāzes aktīvās vietas un tās spēcīgā saistīšanās afinitāte pie kaula minerālvielas.

Zoledronic acid Teva Pharma terapija strauji samazināja kaulu vielmaiņas ātrumu no paaugstināta līmeņa pēc-menopauzē ar zemāko rezorbcijas marķieru līmeni pēc 7 dienām un zemāko veidošanās marķieru līmeni pēc 12 nedēļām. Pēc tam kaulu marķieri stabilizējās pēc-menopauzes diapazonā. Lietojot atkārtoti ik pēc gada, progresējošu kaulu vielmaiņas marķieru pazemināšanos nenovēroja.

Klīniskā efektivitāte pēc-menopauzes osteoporozes terapijā (PFT)

Zoledronic acid Teva Pharma efektivitāte un drošums, lietojot 5 mg devu reizi gadā 3 gadus, tika pierādīta sievietēm pēc menopauzes (7 736 sievietes vecumā no 65 līdz 89 gadiem) ar vai nu: augšstilba kaula kakliņa kaulu minerālu blīvuma (KMB) T-punktu skaitu $\leq -1,5$ un vismaz diviem viegliem vai vienu vidēji smagu esošu(iem) skriemeļu lūzumu(iem), vai augšstilba kaula kakliņa KMB T- punktu skaitu $\leq -2,5$ ar vai bez pierādītu esošu skriemeļa lūzumu(iem). 85% no visiem pacientiem pirms tam nebija lietojuši bisfosfonātu preparātus. Sievietes, kam tika vērtēta skriemeļu lūzumu sastopamība, vienlaikus nesaņēma terapiju osteoporozei, kas bija atļauta sievietēm, kam vērtēja gūžas kaula un visus klīniskos lūzumus. Vienlaikus osteoporozes terapija ietvēra: kalcitonīnu, raloksifēnu, tamoksifēnu, hormonu aizstājējterapiju, tibolonu, bet nebija atļauts lietot citus bisfosfonātus. Visas sievietes saņēma 1 000-1 500 mg elementāra kalcija un 400-1 200 SV D vitamīna papildinājumu dienā.

Ietekme uz morfoloģiskiem skriemeļu lūzumiem

Zoledronic acid Teva Pharma nozīmīgi mazināja vienu vai vairāku jaunu skriemeļu lūzumu sastopamību trīs gadu laikā un jau pēc pirmā gada (skatīt 2. tabulu).

2. tabula. Kopsavilkums par efektivitāti skriemeļu lūzuma ziņā pēc 12, 24 un 36 mēnešiem

Iznākums	Zoledronskābe (%)	Placebo (%)	Absolūtā lūzumu biežuma mazināšanās % (TI)	Relatīvā lūzumu biežuma mazināšanās % (TI)
Vismaz viens jauns skriemeļa lūzums (0-1 gads)	1,5	3,7	2,2 (1,4, 3,1)	60 (43, 72)**
Vismaz viens jauns skriemeļa lūzums (0-2 gadi)	2,2	7,7	5,5 (4,4, 6,6)	71 (62, 78)**
Vismaz viens jauns skriemeļa lūzums (0-3 gadi)	3,3	10,9	7,6 (6,3, 9,0)	70 (62, 76)**

** p <0,0001

Ar zoledronskābi ārstētiem 75 gadus veciem un vecākiem pacientiem konstatēja par 60% mazāku skriemeļa lūzumu risku nekā ar placebo ārstētiem pacientiem (p<0,0001).

Ietekme uz gūžas kaula lūzumiem

3 gadu laikā zoledronskābe izraisīja pastāvīgu iedarbību, kā rezultātā gūžas kaula lūzumu risks samazinājās par 41% (95% TI, no 17% līdz 58%). Gūžas kaula lūzumu biežums ar zoledronskābi ārstētiem pacientiem bija 1,44%, salīdzinot ar 2,49% ar placebo ārstētiem pacientiem. Šis riska samazinājums bija 51% pacientiem, kuri pirms tam nebija lietojuši bisfosfonātu preparātus, un 42%

pacientiem, kuri vienlaikus saņēma osteoporozes terapiju.

Ietekme uz visiem klīniskiem lūzumiem

Visi klīniskie lūzumi tika apstiprināti, pamatojoties uz rentgenogrāfiskiem un/vai klīniskiem pierādījumiem. Šo rezultātu apkopojums sniegts 3. tabulā.

3. tabula Galveno klīnisko lūzumu mainīgo raksturlielumu sastopamības salīdzinājums starp terapijām 3 gadu laikā

Iznākums	Zoledronskābe (N=3 875) gadījumu biežums (%)	Placebo (N=3 861) gadījumu biežums (%)	Absolūtā lūzumu biežuma mazināšanās, % (TI)	Relatīvā lūzumu sastopamības riska mazināšanās, % (TI)
Jebkurš klīniskais lūzums (1)	8,4	12,8	4,4 (3,0, 5,8)	33 (23, 42)**
Klīniskais skriemeļu lūzums (2)	0,5	2,6	2,1 (1,5, 2,7)	77 (63, 86)**
Nevertebrāls lūzums (1)	8,0	10,7	2,7 (1,4, 4,0)	25 (13, 36)*
*p-vērtība <0,001, **p-vērtība <0,0001 (1) izņemot rokas un kājas pirkstu un sejas kaulu lūzumus (2) ieskaitot klīniskus torakālo un klīniskus lumbālo skriemeļu lūzumus				

Ietekme uz kaulu minerālu blīvumu (KMB)

Zoledronskābe būtiski palielināja mugurkaula lumbālās daļas, gūžas kaula un distālā spieķa kaula KMB, salīdzinot ar placebo terapiju visos laika punktos (6, 12, 24 un 36 mēnešos). Terapija ar zoledronskābi 3 gadu laikā izraisīja KMB palielināšanos par 6,7% lumbālos skriemeļos, par 6,0% visā gūžā, par 5,1% augšstilba kaula kakliņā un par 3,2% distālā spieķa kaula daļā, salīdzinot ar placebo.

Kaulu histoloģija

152 pacientēm ar osteoporozī pēc menopauzes, kas ārstētas ar zoledronskābi (N=82) vai placebo (N=70), 1 gadu pēc trešās ikgadējās devas lietošanas tika iegūta kaulu biopsija no *crista iliaca*. Histomorfometriskā analīze pierādīja kaulu noārdīšanās mazināšanos par 63%. Ar zoledronskābi ārstētām pacientēm nenoteica osteomalāciju, kaulu smadzeņu fibrozi vai izlocītu kaulu veidošanos. Visās 82 no zoledronskābi lietojošiem pacientiem iegūtās biopsijās, izņemot vienu, bija nosakāms tetraciklīna marķējums. Mikrodatorotomogrāfijas (μDT) analīzes pierādīja paaugstinātu trabekulāro kaulu tilpumu un trabekulārās kaula arhitektonikas saglabāšanos pacientiem, kas ārstēti ar zoledronskābi, salīdzinot ar placebo.

Kaulu vielmaiņas marķieri

Pacientu apakšgrupās, kas ietvēra no 517 līdz 1 246 pacientus, pētījuma laikā regulāri tika novērtēta kauliem specifiska sārmainā fosfatāze (BSAP), I tipa kolagēna seruma N-terminālais propeptīts (PINP) un seruma beta-C-telopeptīdi (b-CTX). Terapija ar ikgadēju 5 mg zoledronskābes devu pēc 12 mēnešiem nozīmīgi mazināja BSAP par 30%, salīdzinot ar sākumstāvokli, kas pēc 36 mēnešiem saglabājās par 28% mazāks par sākumstāvokļa līmeni. PINP pēc 12 mēnešiem nozīmīgi mazinājās par 61% no sākotnējā līmeņa un pēc 36 mēnešiem saglabājās par 52% mazāks par sākumstāvokļa līmeni. Pēc 12 mēnešiem nozīmīgi mazinājās b-CTX par 61% no sākumstāvokļa līmeņa, kas pēc 36 mēnešiem saglabājās par 55% mazāks no sākumstāvokļa līmeņa. Visa šā perioda laikā kaulu vielmaiņas marķieri katra gada beigās bija pre-menopauzei atbilstošās robežās. Atkārtota lietošana neizraisīja turpmāku kaulu vielmaiņas marķieru mazināšanos.

Ietekme uz augumu

Trīs gadus ilgā osteoporozes pētījumā katru gadu ar stadiometru tika mērīts augums stāvus. Zoledronskābes grupā tika noteikta par aptuveni 2,5 mm mazāka auguma mazināšanās, salīdzinot ar placebo (95% TI: 1,6 mm, 3,5 mm) [p<0,0001].

Darba nespējas dienas

Zoledronskābe būtiski mazināja dienu ar ierobežotu aktivitāti un gultā pavadītu dienu muguras sāpju dēļ vidējo skaitu par attiecīgi 17,9 dienām un 11,3 dienām, salīdzinot ar placebo, un nozīmīgi mazināja dienu ar ierobežotu aktivitāti un gultā pavadītu dienu lūzumu dēļ vidējo skaitu par attiecīgi 2,9 dienām un 0,5 dienām, salīdzinot ar placebo (visi $p < 0,01$).

Osteoporozes ārstēšanas klīniskā efektivitāte pacientiem ar palielinātu kaulu lūzumu risku pēc nesena gūžas kaula lūzuma (RFT)

Klīnisko lūzumu, tajā skaitā skriemeļu, neskriemeļu un gūžas kaulu lūzumu sastopamība tika izvērtēta pētījumā, kurā piedalījās 2 127 vīrieši un sievietes vecumā no 50 līdz 95 gadiem (vidējais vecums 74,5 gadi) ar nesenu (līdz 90 dienām) nelielas traumas izraisītu gūžas kaula lūzumu, un kuri vidēji 2 gadus bija lietojuši pētījuma zāles. Aptuveni 42% pacientu augšstilba kaula kakliņa KMB T-punktu skaits bija zemāks par -2,5 un aptuveni 45% pacientu augšstilba kaula kakliņa KMB T-punktu skaits bija augstāks par -2,5. Zoledronskābi ievadīja vienu reizi gadā, līdz pētījuma grupā vismaz 211 pacientiem tika apstiprināts klīniskais lūzums. D vitamīna līmenis netika regulāri pārbaudīts, tomēr lielākā daļa pacientu 2 nedēļas pirms infūzijas ievadīšanas saņēma piesātinošu D vitamīna devu (50 000 līdz 125 000 SV iekšķīgi vai intramuskulāras injekcijas veidā). Visi pacienti papildus saņēma 1 000-1 500 mg kalcija un 800-1 200 SV D vitamīna dienā. 95% pacientu saņēma infūziju divas vai vairāk nedēļas pēc gūžas kaula lūzuma fiksēšanas, un vidējais infūzijas veikšanas laiks bija aptuveni sešas nedēļas pēc gūžas kaula lūzuma fiksēšanas. Kā primārais efektivitātes rādītājs tika izmantots klīnisku lūzumu skaits pētījuma laikā.

Ietekme uz visiem klīniskiem lūzumiem

Informācija par galveno klīnisko lūzumu rādītāju sastopamību ir sniegta 4. tabulā.

4. tabula Galveno klīnisko lūzumu rādītāju sastopamības salīdzinājums starp ārstēšanas veidiem

Iznākums	Notikuma biežums, lietojot zoledronskābi (N=1 065) (%)	Notikuma biežums, lietojot placebo (N=1 062) (%)	Lūzumu skaita absolūtais samazinājums, % (TI)	Lūzumu sastopamības relatīvā riska samazināšanās, % (TI)
Jebkāds klīniskais lūzums (1)	8,6	13,9	5,3 (2,3, 8,3)	35 (16, 50)**
Klīniskais skriemeļa lūzums (2)	1,7	3,8	2,1 (0,5, 3,7)	46 (8, 68)*
Neskriemeļa lūzums (1)	7,6	10,7	3,1 (0,3, 5,9)	27 (2, 45)*
*p-vērtība <0,05, **p-vērtība <0,01				
(1) Izņemot roku un kāju pirkstu un sejas kaulu lūzumus				
(2) Ietverot klīniskus mugurkaula krūšu daļas un klīniskus mugurkaula jostas daļas skriemeļu lūzumus				

Pētījums nebija plānots, lai noteiktu nozīmīgas gūžas kaula lūzumu atšķirības, bet tika konstatēta jaunu gūžas kaulu lūzumu samazināšanās tendence.

Visu veidu mirstību konstatēja 10% (101 pacienti) zoledronskābes terapijas grupā, salīdzinot ar 13% (141 pacienti) placebo grupā. Tas atbilst visu veidu mirstības riska faktoru samazinājumam par 28% ($p=0,01$).

Aizkavētu gūžas kaula lūzumu dzīšanas gadījumu sastopamība zoledronskābes un placebo grupās bija līdzīga – attiecīgi (34 [3,2%]) un (29 [2,7%]).

Ietekme uz kaulu minerālu blīvumu (KMB)

HORIZON-RFT pētījumā ārstēšana ar zoledronskābi būtiski palielināja visas gūžas un augšstilba kaula kakliņa KMB, salīdzinot ar placebo terapiju visos laika punktos. Terapija ar zoledronskābi 24 mēnešu laikā izraisīja KMB palielināšanos par 5,4% visā gūžā un par 4,3% augšstilba kaula kakliņā, salīdzinot ar placebo.

Klīniskā efektivitāte vīriešiem

HORIZON-RFT pētījumā tika randomizēti 508 vīrieši un 185 pacientiem pēc 24 mēnešiem noteica KMB. 24 mēnešu ārstēšana ar zoledronskābi pacientiem izraisīja līdzīgu KMB palielināšanos par 3,6% visā gūžā, salīdzinot ar novēroto iedarbību sievietēm pēc menopauzes HORIZON-PFT pētījumā. Pētījuma mērķis nebija apstiprināt klīnisko lūzumu samazinājumu vīriešiem; klīnisku lūzumu sastopamība ar zoledronskābi ārstētiem vīriešiem bija 7,5% salīdzinājumā ar 8,7% ar placebo ārstētiem vīriešiem.

Citā pētījumā vīriešiem (pētījums CZOL446M2308) pēc 24 mēnešiem salīdzinot procentuālās izmaiņas KMB mugurkaula jostas daļas skriemeļos ar sākumstāvokli, ikgadēja zoledronskābes infūzija uzrādīja līdzīgus rezultātus kā iknedēļas alendronāta lietošana.

Klīniskā efektivitāte sistēmisko glikokortikosteroīdu ilgstošas lietošanas izraisītas osteoporozes terapijā

Zoledronskābes efektivitāte un drošums sistēmisko glikokortikosteroīdu ilgstošas lietošanas izraisītas osteoporozes profilaksē un terapijā, tika izvērtēta nejaušinātā, daudzcentru, dubultmaskētā, noslēptā, aktīvi kontrolētā pētījumā, kurā piedalījās 833 vīrieši un sievietes vecumā no 18 līdz 85 gadiem (vidējais vecums vīriešiem 56,4 gadi; sievietēm 53,5 gadi) un kuri iekšķīgi saņēma prednizolona > 7,5 mg/dienā devu (vai ekvivalentu devu). Pirms randomizācijas (≤ 3 mēneši *versus* > 3 mēneši) pacientus stratificēja pēc glikokortikosteroīdu lietošanas ilguma. Pētījums ilgums bija viens gads. Viena gada laikā pacienti tika randomizēti divās grupās, no kurām vienā grupā pacienti saņēma zoledronskābes 5 mg devu vienas infūzijas veidā, bet otrajā grupā pacienti saņēma risedronātu 5 mg devu vienu reizi dienā iekšķīgi. Visi pacienti saņēma 1 000 mg elementāra kalcija un 400 līdz 1 000 SV D vitamīna papildinājumu dienā. Efektivitāte tika pierādīta, ja 12 mēnešu ārstēšanas laikā netika sasniegta pietiekama un secīga risedronāta efektivitāte attiecībā uz mugurkaula lumbālās daļas KMB procentuālo pieaugumu, salīdzinot ar sākotnējo līmeni un osteoporozes profilakses grupu. Lielākā daļa pacientu viena gada ilgā pētījuma laikā turpināja lietot glikokortikosteroīdus.

Ietekme uz kaulu minerālu blīvumu (KMB)

Pēc 12 mēnešiem zoledronskābes pacientu grupā mugurkaula lumbālās daļas un augšstilba kaula kakliņa KMB pieaugums bija ievērojami lielāks, salīdzinot ar rezultātiem risedronāta grupā (visi $p < 0,03$). Osteoporozes grupā, kurā pacienti saņēma glikokortikosteroīdus vairāk kā 3 mēnešus pirms randomizācijas, terapija ar zoledronskābi palielināja mugurkaula lumbālās daļas KMB par 4,06%, salīdzinot ar 2,71% risedronāta grupā (vidējā novirze: 1,36% ; $p < 0,001$). Osteoporozes grupā, kurā pacienti saņēma glikokortikosteroīdus 3 mēnešus vai mazāk pirms randomizācijas, terapija ar zoledronskābi palielināja mugurkaula lumbālās daļas KMB par 2,60%, salīdzinot ar 0,64% risedronāta grupā (vidējā novirze: 1,96% ; $p < 0,001$). Pētījumā netika izvērtēts klīnisko lūzumu skaita samazinājums, salīdzinot ar rezultātiem risedronāta grupā. Zoledronskābes pacientu grupā reģistrēja 8 lūzuma gadījumus, salīdzinot ar 7 lūzuma gadījumiem risedronāta pacientu grupā ($p = 0,8055$).

Klīniskā efektivitāte Pedžeta kaulu slimības ārstēšanā

Zoledronskābe tika pētīta vīriešu un sieviešu kārtas pacientiem, vecākiem par 30 gadiem, kuriem bija radiogrāfiski apstiprināta galvenokārt viegla vai vidēji smaga Pedžeta kaulu slimība (vidējais seruma sārmainās fosfatāzes līmenis 2,6–3,0 reizes pārsniedza vecumam raksturīgās normas augšējo robežu pētījuma sākumā).

Vienas 5 mg zoledronskābes infūzijas efektivitāte salīdzinājumā ar katru dienu 2 mēnešus lietotām 30 mg risedronāta devām tika pierādīta divos 6 mēnešu salīdzinošos pētījumos. Pēc 6 mēnešiem konstatēja 96% (169/176) un 89% (156/176) atbildreakciju un sārmainās fosfatāzes līmeņa serumā (*serum alkaline phosphatase*; SAP) normalizācijas pakāpi, salīdzinot ar 74% (121/171) un 58% (99/171) risedronātam (visos gadījumos $p < 0,001$).

Apkopojot rezultātus, 6 mēnešu laikā zoledronskābei un risedronātam tika novērota līdzīgu sāpju smaguma pakāpes un to radīto traucējumu mazināšanās, salīdzinot ar sākotnējo līmeni.

Pacienti, kuri tika novērtēti kā tādi, kuriem bija atbildreakcija pamatpētījuma 6 mēnešu beigās, tika uzskatīti par piemērotiem iekļaušanai pētījuma pagarinājuma novērošanas periodā. No 153 ar

zoledronskābi ārstētiem pacientiem un 115 ar risedronātu ārstētiem pacientiem, kuri tika iekļauti novērošanas pētījuma pagarinājumā, pēc vidēji 3,8 gadus ilga novērošanas perioda pēc devas lietošanas, pacientu attiecība, kam pārtrauca pētījuma pagarinājuma novērošanas periodu atkārtotas ārstēšanas nepieciešamības dēļ (klīniskais spriedums), bija augstāka risedronātam (48 pacienti jeb 41,7%) salīdzinot ar zoledronskābi (11 pacienti jeb 7,2%). Vidējais pētījuma pagarinājuma novērošanas perioda pārtraukšanas laiks no sākotnējās devas līdz Pedžeta slimības atkārtotas ārstēšanas nepieciešamībai bija garāks zoledronskābei (7,7 gadi) nekā risedronātam (5,1 gads).

Sešiem pacientiem, kuriem terapeitiskā atbildreakcija tika sasniegta 6 mēnešus pēc ārstēšanas ar zoledronskābi vai vēlāk, pētījuma pagarinājuma novērošanas periodā novēroto slimības recidīvu atkārtoti ārstēja ar zoledronskābi vidēji pēc 6,5 gadiem no sākotnējās ārstēšanas. Pieciem no 6 pacientiem SAP bija normālā intervālā 6.mēnesī (*Last Observation Carried Forward, LOCF*).

Kaulu histoloģija tika vērtēta 7 pacientiem ar Pedžeta slimību 6 mēnešus pēc ārstēšanas ar 5 mg zoledronskābes. Kaulu biopsijas rezultāti liecina par normālas kvalitātes kauliem bez kādām traucētas kaulu remodelēšanas pazīmēm un mineralizācijas defektu pazīmēm. Šie rezultāti atbilst kaulu vielmaiņas normalizēšanās bioķīmisko marķieru pazīmēm.

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus ar atsauces zāles, kas satur zoledronskābi, visās pediatrikās populācijas apakšgrupās pacientiem ar Pedžeta kaulu slimību, osteoporozi sievietēm pēc menopauzes ar palielinātu lūzumu risku, osteoporozi vīriešiem ar palielinātu lūzumu risku, un klīnisko kaulu lūzumu profilaksei vīriešiem un sievietēm pēc gūžas kaula lūzuma (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pēc vienreizējas un atkārtotas 5 un 15 minūšu infūzijas pa 2, 4, 8 un 16 mg zoledronskābes 64 pacientiem iegūti šādi farmakokinētikas dati, kas bija neatkarīgi no devas.

Izkliede

Pēc zoledronskābes infūzijas sākšanas aktīvās vielas koncentrācija plazmā strauji palielinājās, maksimālo līmeni sasniedzot infūzijas beigās, pēc tam pēc 4 stundām koncentrācija strauji mazinājās līdz < 10% no maksimālās koncentrācijas un pēc 24 stundām bija < 1% no maksimālās koncentrācijas, kam sekoja ilgstošs ļoti zemas koncentrācijas (nepārsniedzot 0,1% no maksimālās koncentrācijas) periods.

Eliminācija

Intravenozi ievadīta zoledronskābe tiek izvadīta trīsfāzu procesā: strauja divfāziska izzušana no sistēmiskās asinsrites ar $t_{1/2\alpha}$ 0,24 un $t_{1/2\beta}$ 1,87 stundu pusperiodu, pēc tam ir ilgstoša eliminācijas fāze ar $t_{1/2\gamma}$ 146 stundu terminālo eliminācijas pusperiodu. Pēc atkārtotu devu ievadīšanas ik pēc 28 dienām plazmā nekonstatēja aktīvās vielas uzkrāšanos. Iespējams, ka agrīnās izplatīšanās fāzes (α un β , ar iepriekšminētām $t_{1/2}$ vērtībām) liecina par strauju uzsūkšanos kaulā un izdalīšanos caur nierēm.

Zoledronskābe netiek metabolizēta un tiek izvadīta neizmainītā veidā caur nierēm. Pirmajās 24 stundās $39 \pm 16\%$ ievadītās devas izdalās urīnā, bet atlikusī daļa pārsvarā saistās ar kaulaudiem. Šī saistīšanās ar kaulaudiem raksturīga visiem bisfosfonātiem un iespējams saistīta ar pirofosfāta strukturālo līdzību. Tāpat kā lietojot citus bisfosfonātus, zoledronskābes aiztures laiks kaulos ir ļoti ilgs. No kaulaudiem tā atbrīvojas ļoti lēni, nonākot atpakaļ sistēmiskajā asinsritē, un tiek izvadīta caur nierēm. Kopējais organisma klīrenss ir $5,04 \pm 2,5$ l/h neatkarīgi no devas, un to neietekmēja ne dzimums, ne vecums, rase vai ķermeņa masa. Konstatētā zoledronskābes plazmas klīrensa starppersonu un individuālā mainība bija attiecīgi 36% un 34%. Infūzijas laika palielināšana no 5 līdz 15 minūtēm izraisīja zoledronskābes koncentrācijas samazināšanos infūzijas beigās par 30%, bet neietekmēja laukumu zem plazmas koncentrācijas un laika līknes.

Farmakokinētiskās/farmakodinamiskās attiecības

Nav veikti mijiedarbības pētījumi ar citām zālēm. Zoledronskābe cilvēka organismā netiek metabolizēta un vielai atklāta tikai neliela spēja kā tiešas darbības un/vai atgriezeniskam no

metabolisma atkarīgam P450 enzīmu inhibitoram vai šo spēju nav vispār, tāpēc zoledronskābe nevarētu samazināt vielu, kas tiek metabolizētas ar citohroma P450 enzīmu sistēmu palīdzību, metabolisko klīrensu. Zoledronskābe izteikti nesaistās ar plazmas olbaltumiem (saistās aptuveni 43-55%), un šīs saistīšanās nav atkarīga no koncentrācijas. Tāpēc mijiedarbība ar olbaltumiem stipri saistītu zāļu aizstāšanas dēļ nav paredzama.

Īpašas pacientu grupas (skatīt 4.2. apakšpunktu)

Nieru darbības traucējumi

Zoledronskābes nieru klīrenss korelē ar kreatinīna klīrensu, nieru klīrenss ir $75 \pm 33\%$ kreatinīna klīrensa, kas pētītajiem 64 pacientiem vidēji bija 84 ± 29 ml/min (no 22 līdz 143 ml/min robežās). Nelielā novērotā $AUC_{(0-24hr)}$ palielināšanās par aptuveni 30–40% vieglas vai vidēji smagas nieru darbības traucējumu gadījumā salīdzinājumā ar pacientiem, kuriem nieru darbība ir normāla, kā arī zāļu neuzkrāšanās atkārtotu devu ievadīšanas gadījumā neatkarīgi no nieru darbības liecina par to, ka zoledronskābes devas pielāgošana vieglu ($Cl_{cr} = 50-80$ ml/min) un vidēji smagu nieru darbības traucējumu (ar pazeminātu kreatinīna klīrensu līdz 35 ml/min) gadījumā nav nepieciešama. Zoledronic acid Teva Pharma lietošana pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 35 ml/min) ir kontrindicēta palielināta nieru mazspējas riska dēļ šajā pacientu grupā.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Akūtā toksicitāte

Pelēm lielākā neletālā atsevišķā intravenozā deva bija 10 mg/kg ķermeņa masas, žurkām – 0,6 mg/kg. Pētījumos par vienas devas infūziju suņiem 1,0 mg/kg (6 reizes lielāka deva nekā ieteiktā terapeitiskā deva cilvēkam, rēķinot pēc AUC), kas ievadīta 15 minūtēs, tai bija laba panesamība bez jēl kādas ietekmes uz nierēm.

Subhroniskā un hroniskā toksicitāte

Intravenozas infūzijas pētījumos zoledronskābes renālā panesamība tika vērtēta žurkām, ievadot 0,6 mg/kg 15 minūšu infūzijas veidā ar 3 dienu starplaikiem kopumā sešas reizes (kumulatīvajā devā, kas atbilst aptuveni 6 reizes augstākam AUC līmenim nekā lietojot terapeitisko devu cilvēkam), bet piecas 15 minūšu infūzijas pa 0,25 mg/kg, kas ievadītas ar 2–3 nedēļu starplaikiem (kumulatīvajā devā, kas aptuveni 7 reizes pārsniedz terapeitisko devu cilvēkam), suņi panesa labi. Intravenozas bolus devas pētījumos devas, kurām bija laba panesamība, mazinājās līdz ar pētījuma ilgumu: žurkām un suņiem attiecīgi 0,2 un 0,02 mg/kg dienā bija laba panesamība 4 nedēļas, bet, lietojot 52 nedēļas, attiecīgi tikai 0,01 mg/kg un 0,005 mg/kg.

Ilgstoša atkārtota ievadīšana kumulatīvajā devā, kas pietiekami pārsniedza maksimālo paredzēto devu cilvēkam, izraisīja toksisku ietekmi uz citiem orgāniem, tostarp kuņģa-zarnu traktu un aknām, kā arī intravenozās ievadīšanas vietā. Šo atklājumu klīniskā nozīme nav zināma. Biežākā atrade atkārtotu devu pētījumos bija biežāka primāra spongioze augošu dzīvnieku garo kaulu metafīzēs, lietojot praktiski visas devas – atrade, kas liecina par savienojuma farmakoloģisko antirezorbīvo darbību.

Reproduktīvā toksicitāte

Teratogenitātes pētījumi tika veikti divām sugām, abām ievadot subkutāni. Teratogēnu iedarbību novēroja žurkām, lietojot $\geq 0,2$ mg/kg devas, un tā izpauzās kā ārīgas, viscerālas un skeleta kroplības. Distociju novēroja, lietojot mazāko devu (0,01 mg/kg ķermeņa masas), kas tika pārbaudīta žurkām. Trušiem nenovēroja teratogēnu vai embrio/fetālu iedarbību, lai gan toksisku iedarbību mātītei konstatēja jau 0,1 mg/kg devā, ko izraisīja pazeminātais kalcija līmenis serumā.

Mutagenitāte un kancerogenitāte

Zoledronskābe nebija mutagēniska mutagenitātes pārbaudēs, arī karcinogenitātes pārbaudes nedeķa nekādus kancerogēniskas iedarbības pierādījumus.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mannīts
Nātrija citrāts
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst nonākt saskarē ar kalciju saturošiem šķīdumiem. Tās nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) vai ievadīt intravenozi kopā ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

18 mēneši.

Pēc atvēršanas: ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 24 stundu periodā temperatūrā 2- 8°C un 25°C.

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties. Ja zāles netiek lietotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas atbildīgs ir lietotājs. Parasti uzglabāšanas laiks nedrīkst būt ilgāks par 24 stundām temperatūrā 2°C līdz 8°C.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu pirmās atvēršanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Daudzslāņu poliolefīna/ stirēna- etilēna- butilēna (SEB) maiss ar SFC polipropilēna infūzijas sistēmu ar gumijas aizbāzni un atveramu vāciņu.

Katrs maiss satur 100 ml šķīduma.

Zoledronic acid Teva Pharma ir pieejams iepakojumos pa 5 (5 x 1) vai 10 (10 x 1) maisiem.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Tikai vienreizējai lietošanai.

Drīkst lietot tikai šķīdumu, kurā nav redzamas daļiņas vai kuram nav mainījusies krāsa.

Ledusskapī uzglabātam šķīdumam pirms ievadīšanas jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai. Infūzijas sagatavošanas laikā jāievēro aseptikas noteikumi.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nīderlande

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

EU/1/12/772/003

EU/1/12/772/004

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2012. gada 16. augusts

Pēdējās pārreģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu>

Zāles vairs nav reģistrētas

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nīderlande

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērija izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

• Riska mazināšanas papildu pasākumi

Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jānodrošina izglītojošā programma mērķauditorijai – visiem ārstiem, kas plāno izrakstīt/ lietot Zoledronic acid Teva Pharma osteoporozes ārstēšanai pirms izplatīšanas dalībvalstīs. Kopā ar komunikācijas plānu RAĪ jāvienojas par mācību materiāla saturu un formātu ar nacionālajām kompetentajām dalībvalstu iestādēm pirms izglītojošā programmas izplatīšanas. Izglītojošā programma ietver šādus materiālus:

- Informācija ārstam
- Produkta informācijas paketi pacientam

Izglītojošam materiālam ārstam jāsaturs šādi pamatelementi:

- Nepieciešamība katru reizi pirms ārstēšanas ar Zoledronic acid Teva Pharma uzsākšanas aprēķināt kreatinīna klīrensu, ņemot vērā ķermeņa masu un izmantojot *Cockcroft-Gault* formulu
- Kontrindikācija par lietošanu pacientiem ar kreatinīna klīrensu < 35 ml/min
- Kontrindikācija par lietošanu grūtniecības laikā un sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti, saistībā ar iespējamo teratogenitāti
- Nepieciešamība nodrošināt pietiekamu pacienta hidratāciju, it īpaši gados vecākiem pacientiem un pacientiem, kuri tiek ārstēti ar diurētiskajiem līdzekļiem
- Nepieciešamība veikt Zoledronic acid Teva Pharma infūziju lēnām un infūzijas laiks nedrīkst būt mazāks par 15 minūtēm
- Informācija par ievadīšanu vienu reizi gadā
- Informācija, ka saistībā ar Zoledronic acid Teva Pharma ievadīšanu ir ieteicama
 - o Nepieciešamība nodrošināt adekvātu kalcija un D vitamīna uzņemšanu, ievērot atbilstošu fizisko aktivitāti, aizliegumu smēķēt un veselīgu diētu
 - o Nopietnu blakusparādību galvenās pazīmes un simptomi
 - o Kad jāmeklē steidzama veselības aprūpes speciālista palīdzība

Izglītojošam materiālam pacientam jāsaturs šāda pamatinformācija:

- Kontrindikācija par lietošanu grūtniecības laikā un sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti
- Nepieciešamība nodrošināt adekvātu kalcija un D vitamīna uzņemšanu, ievērot atbilstošu fizisko aktivitāti, aizliegumu smēķēt un veselīgu diētu
- Nopietnu blakusparādību galvenās pazīmes un simptomi
- Kad jāmeklē steidzama veselības aprūpes speciālista palīdzība

Informācijas paketē pacientam papildus jāiekļauj sekojoši dokumenti:

- Lietošanas instrukcija
- Pacienta atgādinājuma kartīte par žokļa osteonekrozi

III PIELIKUMS
MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

TIEŠĀ KASTE (bez blue box)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zoledronic acid Teva Pharma 5 mg šķīdums infūzijām pudelēs
Acidum zoledronicum

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra pudele satur 5 mg zoledronskābes (monohidrāta veidā).
Viens ml šķīduma satur 0,05 mg bezūdens zoledronskābes (monohidrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: Mannīts, nātrija citrāts un ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums infūzijām

1 pudele ar 100 ml. Multipakas sastāvdaļas nevar tikt pārdotas atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Tikai vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

Pēc atvēršanas: 24 stundas temperatūrā 2°C - 8°C.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

EU/1/12/772/001 multipaka ar 5 pudelēm
EU/1/12/772/002 multipaka ar 10 pudelēm

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ MULTIPAKU KASTE (ar blue box)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zoledronic acid Teva Pharma 5 mg šķīdums infūzijām pudelēs
Acidum zoledronicum

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra pudele satur 5 mg zoledronskābes (monohidrāta veidā).
Viens ml šķīduma satur 0,05 mg bezūdens zoledronskābes (monohidrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: Mannīts, nātrijs citrāts un ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums infūzijām
100 ml

Multipaka: 5 pudeles ar 100 ml
Multipaka: 10 pudeles ar 100 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Tikai vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz;

Pēc atvēršanas: 24 stundas temperatūrā 2°C - 8°C.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

EU/1/12/772/001 multipaka ar 5 pudelēm
EU/1/12/772/002 multipaka ar 10 pudelēm

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOSANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ATSEVIŠKA KASTE (ar blue box)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zoledronic acid Teva Pharma 5 mg šķīdums infūzijām pudelēs
Acidum zoledronicum

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra pudele satur 5 mg zoledronskābes (monohidrāta veidā).
Viens ml šķīduma satur 0,05 mg bezūdens zoledronskābes (monohidrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: Mannīts, nātrija citrāts un ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums infūzijām
1 pudele ar 100 ml.

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADIŠANAS VEIDS

Tikai vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

Pēc atvēršanas: 24 stundas temperatūrā 2°C - 8°C.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

EU/1/12/772/005 1 pudele

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**PUDELES MARKĒJUMS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Zoledronic acid Teva Pharma 5 mg šķīdums infūzijām
Acidum zoledronicum

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra pudele satur 5 mg zoledronskābes (monohidrāta veidā).
Viens ml šķīduma satur 0,05 mg bezūdens zoledronskābes (monohidrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: Mannīts, nātrijs citrāts un ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums infūzijām

100 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Tikai vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS****8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

Pēc atvēršanas: 24 stundas temperatūrā 2°C - 8°C.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

EU/1/12/772/001 multipaka ar 5 pudelēm
EU/1/12/772/002 multipaka ar 10 pudelēm
EU/1/12/772/005 1 pudele

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

MAISS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zoledronic acid Teva Pharma 5 mg šķīdums infūzijām

Acidum zoledronicum

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katrs maiss satur 5 mg zoledronskābes (monohidrāta veidā).

Viens ml šķīduma satur 0,05 mg bezūdens zoledronskābes (monohidrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: Mannīts, nātrijs citrāts un ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums infūzijām

100 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Tikai vienreizējai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Intravenozai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

Pēc atvēršanas: 24 stundas temperatūrā 2°C - 8°C.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C .

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

EU/1/12/772/003 multipaka ar 5 maisiem
EU/1/12/772/004 multipaka ar 10 maisiem

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

AIZSARGAPVALKS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zoledronic acid Teva Pharma 5 mg šķīdums infūzijām
Acidum zoledronicum

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katrs maiss satur 5 mg zoledronskābes (monohidrāta veidā).
Viens ml šķīduma satur 0,05 mg bezūdens zoledronskābes (monohidrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: Mannīts, nātrija citrāts un ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums infūzijām

1 maiss ar 100 ml. Multipakas sastāvdaļas nevar tikt pārdotas atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Tikai vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

Pēc atvēršanas: 24 stundas temperatūrā 2°C - 8°C.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

EU/1/12/772/003 multipaka ar 5 maisiem
EU/1/12/772/004 multipaka ar 10 maisiem

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ****17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS****18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTE (ar blue box)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zoledronic acid Teva Pharma 5 mg šķīdums infūzijām
Acidum zoledronicum

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katrs maisis satur 5 mg zoledronskābes (monohidrāta veidā).
Viens ml šķīduma satur 0,05 mg bezūdens zoledronskābes (monohidrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: Mannīts, nātrijs citrāts un ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums infūzijām

Multipaka: 5 maisi ar 100 ml
Multipaka: 10 maisi ar 100 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Tikai vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

Pēc atvēršanas: 24 stundas temperatūrā 2°C - 8°C.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C .

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

EU/1/12/772/003 multipaka ar 5 maisiem
EU/1/12/772/004 multipaka ar 10 maisiem

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Zoledronic acid Teva Pharma 5 mg šķīdums infūzijām pudelēs

Acidum zoledronicum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medicīnas māsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Zoledronic acid Teva Pharma un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Zoledronic acid Teva Pharma ievadīšanas
3. Kā Zoledronic acid Teva Pharma tiek ievadītas
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Zoledronic acid Teva Pharma
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Zoledronic acid Teva Pharma un kādam nolūkam tās lieto

Zoledronic acid Teva Pharma satur aktīvo vielu zoledronskābi. Šīs zāles pieder pie zāļu grupas, ko sauc par bisfosfonātiem un ko lieto osteoporozes ārstēšanai sievietēm pēc menopauzes un pieaugušiem vīriešiem, vai iekaisuma ārstēšanai lietotu kortikosteroīdu izraisītas osteoporozes un kaulu Pedžeta slimības ārstēšanai pieaugušajiem.

Osteoporoze

Osteoporoze ir slimība, kas izraisa kaulu biezuma un stipruma mazināšanos, un ko bieži novēro sievietēm pēc menopauzes, bet tā var attīstīties arī vīriešiem. Menopauzes laikā sievietes olnīcas pārtrauc ražot sievišķo hormonu estrogēnu, kas palīdz saglabāt veselus kaulus. Pēc menopauzes rodas kaulu masas zudums, kauli kļūst trauslāki un vieglāk lūzt. Osteoporoze var attīstīties arī vīriešiem un sievietēm pēc ilgstošas steroīdu lietošanas, kas var ietekmēt kaulu stiprumu. Daudziem pacientiem ar osteoporozi nav simptomu, bet viņiem tomēr ir kaulu lūzumu risks, jo osteoporoze ir novājinājusi viņu kaulus. Nozīme ir arī pazeminātam dzimumhormonu līmenim asinīs, kur estrogēni galvenokārt veidojas no androgēniem, izraisot pakāpenisku kaulu masas samazināšanos vīriešiem. Zoledronic acid Teva Pharma stiprina kaulus gan sievietēm, gan vīriešiem, un tādējādi samazina lūzumu iespēju. Zoledronic acid Teva Pharma lieto arī pacientiem, kuriem nesen nelielas traumas (piemēram, kritiena) rezultātā bijis gūžas kaula lūzums, un tādēļ pastāv palielināts atkārtotu kaulu lūzumu risks.

Kaulu Pedžeta slimība

Vecajam kaulam ir jānoārdās un tā vietā veidojas jauns kauls no jauna materiāla. To sauc par remodelēšanu. Pedžeta slimības gadījumā kaula remodelēšana notiek pārāk strauji un jaunā kaula uzbūve tiek veidota nepareizi, tādēļ tas ir trauslāks nekā parasti. Ja šī slimība netiek ārstēta, kauli var deformēties, sākt sāpēt un lūzt. Zoledronic acid Teva Pharma darbojas, normalizējot kaulu remodelēšanas procesu, nodrošinot normāla kaula veidošanos, tādējādi atjaunojot kaulu stiprību.

2. Kas Jums jāzina pirms Zoledronic acid Teva Pharma ievadīšanas

Uzmanīgi ievērojiet visus norādījumus, ko ārsts, farmaceits vai medmāsa Jums teicis pirms Zoledronic acid Teva Pharma ievadīšanas.

Jums nedrīkst ievadīt Zoledronic acid Teva Pharma

- ja Jums ir alerģija pret zoledronskābi, citiem bisfosfonātiem vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir hipokalcēmija (tas nozīmē, ka kalcija līmenis asinīs ir pārāk zems);

- ja Jums ir smagi nieru darbības traucējumi;
- ja esat grūtniece;
- ja barojat bērnu ar krūti.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Zoledronic acid Teva Pharma ievadīšanas pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medicīnas māsai:

- ja Jūs tiekat ārstēti ar zālēm, kas satur zoledronskābi, kas ir arī Zoledronic acid Teva Pharma aktīvā viela (zoledronskābe tiek lietota pieaugušiem pacientiem ar noteiktiem vēža veidiem, lai novērstu komplikācijas kaulos vai lai samazinātu kalcija daudzumu);
- ja Jums ir nieru darbības traucējumi vai tie bijuši agrāk;
- ja Jūs nevarat katru dienu lietot kalciju saturošas pārtikas piedevas;
- ja Jums ir izoperēti daži vai visi epitēlijķermenīšu dziedzeri kaklā;
- ja Jums ir izoperēta daļa no zarnām.

Pacientiem, kuri saņēma Zoledronic acid Teva Pharma osteoporozes ārstēšanai, pēcreģistrācijas periodā ziņots par blakusparādību, ko sauc par žokļa osteonekrozi (ŽON). ŽON var rasties arī pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

Ir svarīgi censties novērst ŽON rašanos, jo tas ir sāpīgs stāvoklis, ko var būt grūti izārstēt. Lai samazinātu žokļa osteonekrozes attīstīšanās risku, Jums jāievēro daži brīdinājumi.

Pirms ārstēšanas ar Zoledronic acid Teva Pharma sākšanas pastāstiet savam ārstam, farmaceitam vai medmāsai, ja:

- Jums ir jebkādas problēmas ar mutes dobumu vai zobiem, piemēram, nepietiekama mutes dobuma higiēna, smaganu slimība vai plānota zoba izraušana;
- Jūs regulāri nerūpējaties par zobiem vai Jūs ilgu laiku neesat pārbaudījis zobus;
- Jūs smēķējat (tas var paaugstināt zobu problēmu risku);
- Jūs iepriekš esat ārstēti ar bisfosfonātiem (lieto, lai ārstētu vai novērstu kaulu bojājumus);
- Jūs lietojat zāles, ko sauc par kortikosteroīdiem (piemēram, deksametazonu);
- Jums ir vēzis.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Zoledronic acid Teva Pharma Jūsu ārsts var likt Jums veikt zobu pārbaudi.

Ārstēšanās ar Zoledronic acid Teva Pharma laikā Jums jānodrošina laba mutes dobuma higiēna (ieskaitot regulāru zobu tīrīšanu) un jāveic regulāras zobu pārbaudes. Ja Jūs lietojat zobu protēzes, Jums jāpārlicinās, ka tās pieguļ pareizi. Ja Jums tiek veikta zobu ārstēšana vai plānojat veikt zobu ķirurģiskas manipulācijas (piemēram, zoba izraušanu), informējiet savu ārstu par zobu ārstēšanu un pastāstiet savam zobārstam, ka Jūs tiekat ārstēti ar Zoledronic acid Teva Pharma. Nekavējoties sazinieties ar savu ārstu un zobārstu, ja novērojat jebkādas problēmas mutes dobumā vai zobiem, piemēram, zoba kustēšanos, sāpes vai pietūkumu, nedzīstošas čūlas vai izdalījumus, jo tās var būt žokļa osteonekrozes pazīmes.

Kontroles pārbaudes

Pirms katras Zoledronic acid Teva Pharma devas ievadīšanas Jūsu ārstam Jums jāveic asins analīzes, lai pārbaudītu Jūsu nieru funkcijas (kreatinīna līmeni). Svarīgi, lai dažas stundas pirms Zoledronic acid Teva Pharma devas ievadīšanas Jūs izdzertu vismaz vienu līdz divas glāzes šķidruma (piemēram, ūdens), kā to norādījis Jūsu veselības aprūpes speciālists.

Bērni un pusaudži

Zoledronic acid Teva Pharma nav ieteicams lietot personām, kas nav sasniegušas 18 gadu vecumu. Zoledronic acid Teva Pharma lietošana bērniem un pusaudžiem nav pētīta.

Citas zāles un Zoledronic acid Teva Pharma Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medicīnas māsai par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Svarīgi Jūsu ārstam ir zināt par visām zālēm, kuras Jūs lietojat, it īpaši, ja Jūs lietojat zāles kas var kaitēt Jūsu nierēm (piemēram, aminoglikozīdus) vai diurētiskos līdzekļus („tabletes ūdens izvadīšanai”), kas var izraisīt dehidratāciju.

Zoledronic acid Teva Pharma lietošana kopā ar uzturu un dzērienu

Pirms un pēc ārstēšanas ar Zoledronic acid Teva Pharma noteikti dzeriet pietiekami daudz šķidruma (vismaz vienu vai divas glāzes), kā to norādījis ārsts. Tas palīdzēs novērst šķidruma zudumu. Terapijas ar Zoledronic acid Teva Pharma dienā Jūs varat ēst kā parasti. Tas ir īpaši svarīgi pacientiem, kuri lieto diurētiskos līdzekļus („tabletes ūdens izvadīšanai”) un gados veciem pacientiem.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, Jums nedrīkst ievadīt Zoledronic acid Teva Pharma.

Pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medicīnas māsu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ja pēc Zoledronic acid Teva Pharma ievadīšanas Jums rodas reibonis, nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpoiet mehānismus līdz brīdim, kad jūtaties labāk.

Zoledronic Acid Teva satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk kā 1 mmol nātrija (23 mg) uz 100 ml, t.i., tās ir uzskatāmas par nātriju nesaturošām.

3. Kā Zoledronic acid Teva Pharma tiek ievadītas

Rūpīgi ievērojiet ārsta vai medicīnas māsas sniegtos norādījumus. Neskaidrību gadījumā vaicājiēt ārstam vai medicīnas mātai.

Osteoporoze

Ieteicamā deva ir 5 mg, ko ārsts vai medicīnas māsa atsevišķas infūzijas veidā ievada Jums vēnā reizi gadā. Infūzijas ilgums ir vismaz 15 minūtes.

Ja Jums nesen ir bijis gūžas kaula lūzums, Zoledronic acid Teva Pharma ieteicams ievadīt divas vai vairāk nedēļas pēc gūžas lūzuma fiksēšanas operācijas.

Svarīgi lietot kalcija un D vitamīna pārtikas piedevas (piemēram, tabletes), kā to norādījis Jūsu ārsts.

Osteoporozes gadījumā Zoledronic acid Teva Pharma darbojas vienu gadu. Jūsu ārsts Jums pastāstīs, kad Jums atkārtoti jāierodas, lai saņemtu nākamo devu.

Pedžeta slimība

Pedžeta slimības ārstēšanai Zoledronic acid Teva Pharma drīkst parakstīt tikai ārsti, kam ir pieredze Pedžeta kaulu slimības ārstēšanā.

Ieteicamā deva ir 5 mg, ko ārsts vai medicīnas māsa sākotnējas infūzijas veidā ievada Jums vēnā. Infūzijas ilgums ir vismaz 15 minūtes. Zoledronic acid Teva Pharma var darboties ilgāk nekā vienu gadu un Jūsu ārsts Jums paziņos, ja Jūs nepieciešams ārstēt atkārtoti.

Ārsts var Jums ieteikt lietot kalcija vai D vitamīnu pārtikas piedevas (piemēram, tabletes) vismaz pirmās desmit dienas pēc Zoledronic acid Teva Pharma ievadīšanas. Ir svarīgi, lai Jūs rūpīgi ievērotu šos norādījumus, lai pēc infūzijas kalcija līmenis asinīs neklūtu pārāk zems. Ārsts Jūs informēs par hipokalcēmijas simptomiem.

Zoledronic acid Teva Pharma kopā ar uzturu un dzērienu

Pirms un pēc ārstēšanas ar Zoledronic acid Teva Pharma noteikti dzeriet pietiekami daudz šķidruma (vismaz vienu vai divas glāzes), kā to norādījis ārsts. Tas palīdzēs novērst šķidruma zudumu. Terapijas ar Zoledronic acid Teva Pharma dienā Jūs varat ēst kā parasti. Tas ir īpaši svarīgi pacientiem, kuri lieto diurētiskos līdzekļus („tabletes ūdens izvadīšanai”) un gados veciem pacientiem (65 gadus veci un vecāki).

Ja Jums nav ievadīta Zoledronic acid Teva Pharma deva

Pēc iespējas ātrāk sazinieties ar ārstu vai slimnīcu, lai Jūsu apmeklējumu plānotu atkārtoti.

Pirms Zoledronic acid Teva Pharma terapijas pārtraukšanas

Ja Jūs apsverat Zoledronic acid Teva Pharma terapijas pārtraukšanu, lūdzu, ierodieties uz nākamo vizīti un apspriediet to ar savu ārstu. Jūsu ārsts Jums paskaidros un izlems, cik ilgi Jūs jāārstē ar Zoledronic acid Teva Pharma.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiēt savam ārstam, farmaceitam vai medicīnas māsaī.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Blakusparādības, kas saistītas ar pirmo infūziju, sastopamas ļoti bieži (attīstās vairāk nekā 30% pacientu), bet pēc katras nākamās infūzijas to biežums samazinās. Lielākā daļa blakusparādību, piemēram, drudzis un drebuļi, sāpes muskuļos vai locītavās un galvassāpes, attīstās pirmo trīs dienu laikā pēc Zoledronic acid Teva Pharma devas lietošanas. Šie simptomi parasti ir viegli līdz vidēji stipri izteikti un izzūd trīs dienu laikā. Jūsu ārsts var ieteikt lietot vieglu pretsāpju līdzekli, piemēram, ibuprofēnu vai paracetamolu, lai mazinātu šīs blakusparādības. Šo blakusparādību rašanās iespēja mazinās līdz ar katru nākamo Zoledronic acid Teva Pharma devu.

Dažas blakusparādības var būt nopietnas

Bieži (var attīstīties mazāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

Pacientiem, kuri saņēma Zoledronic acid Teva Pharma pēcmenopauzes osteoporozes ārstēšanai, tika novērota neregulāra sirdsdarbība (priekškambaru mirdzēšana). Nav noskaidrots, vai šo neregulāro sirdsdarbību izraisa Zoledronic acid Teva Pharma, bet Jums jāpastāsta savam ārstam, ja Jūs novērojat sev šādus simptomus pēc Zoledronic acid Teva Pharma saņemšanas.

Retāk (var attīstīties mazāk nekā 1 no 100 cilvēkiem)

Pietūkums, apsārtums, sāpes vai nieze acī vai acs paaugstināta jutība pret gaismu.

Ļoti reti (var rasties līdz 1 no 10 000 cilvēkiem)

Ja Jums ir sāpes ausī, izdalījumi no auss un/vai auss infekcija, konsultējieties ar ārstu. Šīs var būt auss kaulu bojājuma pazīmes.

Nav zināms (blakusparādību biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem)

Sāpes mutē un/vai sāpes žoklī, pietūkums vai nedzīstošas čūlas mutē vai žoklī, izdalījumi, nejutīgums vai smaguma sajūta žoklī, vai zobu izkrišana; šie simptomi var liecināt par žokļa kaulu bojājumiem (osteonekrozi). Ja Jūs novērojat kādu no šiem simptomiem ārstēšanās ar Zoledronic acid Teva Pharma laikā vai pēc tās pārtraukšanas, nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu un zobārstu.

Var rasties nieru darbības traucējumi (piemēram, samazināta urīna izdalīšanās). Pirms katras Zoledronic acid Teva Pharma devas ievadīšanas Jūsu ārstam Jums jāveic asins analīzes, lai pārbaudītu Jūsu nieru funkcijas. Svarīgi, lai dažas stundas pirms Zoledronic acid Teva Pharma devas ievadīšanas Jūs izdzertu vismaz divas glāzes šķidruma (piemēram, ūdens), kā to norādījis Jūsu veselības aprūpes speciālists.

Ja Jums rodas kāda no šīm blakusparādībām, nekavējoties izstāstiet to ārstam.

Zoledronic acid Teva Pharma var arī izraisīt citas nevēlamas blakusparādības

Ļoti bieži (var attīstīties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

Drudzis.

Bieži (var attīstīties mazāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

Galvassāpes, reibonis, slikta dūša, vemšana, caureja, sāpes muskuļos, sāpes kaulos un/vai locītavās, sāpes mugurā, rokās vai kājās, gripai līdzīgi simptomi (piemēram, nogurums, drebuļi, sāpes locītavās un muskuļos), drebuļi, nogurums un intereses zudums, vājums, sāpes, slikta pašsajūta, infūzijas vietā var rasties pietūkums un/vai sāpes.

Pacienti ar Pedžeta slimību ziņots par simptomiem, ko izraisa pazemināts kalcija līmenis asinīs, piemēram, muskuļu spazmām, nejutīgumu vai notirpuma sajūtu, īpaši apvidū ap muti.

Retāk (var attīstīties mazāk nekā 1 no 100 cilvēkiem)

Gripa, augšējo elpošanas ceļu infekcijas, samazināts sarkano asinsķermenīšu skaits, apetītes zudums, bezmiegs, miegainība, tai skaitā pavājināta uzmanība un apziņa, notirpuma sajūta vai nejutīgums, izteikts nogurums, trīce, īslaicīgs samaņas zudums, acs infekcija vai kairinājums vai iekaisums ar sāpēm un apsārtumu, griešanās sajūta, paaugstināts asinsspiediens, pietvīkums, klepus, elpas trūkums, kuņģa darbības traucējumi, sāpes vēderā, aizcietējums, sausums mutē, grēmas, izsitumi uz ādas, pastiprināta svīšana, nieze, ādas apsārtums, sāpes kaklā, muskuļu, kaulu un/vai locītavu stīvums, locītavu pietūkums, muskuļu krampji, sāpes plecā, sāpes krūšu muskuļos un krūškurvī, locītavu iekaisums, muskuļu vājums, izmainīti nieru testu rezultāti, bieža urinācija, roku, potīšu vai pēdu tūska, slāpes, zobu sāpes, garšas sajūtas traucējumi.

Reti (var attīstīties mazāk nekā 1 no 1 000 cilvēkiem)

Retos gadījumos varētu rasties netipiski augšstilba kaula lūzumi, it īpaši pacientiem, kuri saņem ilgstošu osteoporozes ārstēšanu. Ja Jums attīstās sāpes, vājums vai diskomforta sajūta augšstilba, gūžas vai cirkšņa apvidū, pastāstiet par to savam ārstam, jo tās varētu būt augšstilba kaula iespējama lūzuma agrīnas pazīmes.

Nav zināms (blakusparādību biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem)

Smagas alerģiskas reakcijas, tai skaitā reibonis un apgrūtināta elpošana, galvenokārt sejas un rīkles pietūkums, pazemināts asinsspiediens, sekundāri dehidratācijas simptomi pēc devas ievadīšanas, piemēram, drudzis, vemšana un caureja.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

5. Kā uzglabāt Zoledronic acid Teva Pharma

Jūsu ārsts, farmaceits vai medmāsa zina, kā pareizi uzglabāt Zoledronic acid Teva Pharma.

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un pudeles pēc „Derīgs līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Neatvērtai pudelei nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.
- Pēc pudeles atvēršanas šķīduma ķīmiskā un fiziskā stabilitāte ir pierādīta, uzglabājot 24 stundas 2 - 8°C un 25°C temperatūrā. No mikrobioloģiskā viedokļa zāles būtu jāizlieto nekavējoties. Ja zāles netiek lietotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem līdz ievadīšanai ir atbildīgs lietotājs. Parasti uzglabāšanas laiks nedrīkst būt ilgāks par 24 stundām 2°C līdz 8°C temperatūrā. Ledusskapī uzglabātam šķīdumam pirms ievadīšanas jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai.

- Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt šķīdumā izgulsnējumus vai krāsas izmaiņas.
- Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Zoledronic acid Teva Pharma satur

- Aktīvā viela ir zoledronskābe. Viena pudele satur 5 mg zoledronskābes (monohidrāta veidā). Viens ml šķīduma satur 0,05 mg zoledronskābes (monohidrāta veidā).
- Citas sastāvdaļas ir mannīts, nātrija citrāts un ūdens injekcijām.

Zoledronic acid Teva Pharma ārējais izskats un iepakojums

Zoledronic acid Teva Pharma ir dzidrs un bezkrāsains šķīdums. Tas pieejams caurspīdīgās plastmasas pudelēs. Katra pudele satur 100 ml šķīduma. Tas ir pieejams iepakojumos pa 1, 5 vai 10 pudelēm. 5 un 10 pudeļu iepakojumi pieejami tikai multipakas iepakojumos, kas satur 5 vai 10 kastītes, katrā pa 1 pudelei.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nīderlande

Ražotājs

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Táncsics Mihály út 82.
H-2100 Gödöllő,
Ungārija

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem
Nīderlande

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

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

Danmark

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

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Eesti

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

Ελλάδα

Teva Ελλάς Α.Ε.
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 Α.Ε., Ελλάδα,
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Norway AS
Tlf: : +47 66 77 55 90

Österreich

ratiopharm Arzneimittel 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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

Kā sagatavot un ievadīt Zoledronic acid Teva Pharma

- Zoledronic acid Teva Pharma 5 mg šķīdums infūzijām ir gatavs lietošanai.

Tikai vienreizējai lietošanai. Neizlietotais šķīdums ir jāizlej. Drīkst lietot tikai šķīdumu, kurā nav redzamas daļiņas vai kuram nav mainījusies krāsa. Zoledronic acid Teva Pharma 5 mg šķīdumu infūzijām nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) vai ievadīt intravenozi kopā ar jebkādam citām zālēm, tas ir jāievada caur atsevišķu ventilētu infūzijas līniju ar vienmērīgu infūzijas ātrumu. Infūzijas laiks nedrīkst būt mazāks par 15 minūtēm. Zoledronic acid Teva Pharma 5 mg šķīdums infūzijām nedrīkst ļaut nonākt saskarē ar kalciju saturošiem šķīdumiem. Ja šķīdums glabāts ledusskapī, pirms ievadīšanas tam jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai. Infūzijas sagatavošanas laikā jāievēro aseptikas noteikumi. Infūzija jāievada saskaņā ar standarta medicīnisko praksi.

Kā uzglabāt Zoledronic acid Teva Pharma 5 mg šķīdums infūzijām

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz iepakojuma un pudeles pēc „Derīgs līdz”.
- Neatvērtai pudelei nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.
- Pēc pudeles atvēršanas zāles jāizmanto nekavējoties, lai izvairītos no mikrobioloģiskā piesārņojuma. Ja tās netiek ievadītas uzreiz, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem līdz ievadīšanai ir atbildīgs lietotājs, taču šis laiks parasti nedrīkstētu pārsniegt 24 stundas temperatūrā 2°C - 8°C. Pirms ievadīšanas ledusskapī uzglabātam šķīdumam jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Zoledronic acid Teva Pharma 5 mg šķīdums infūzijām maisos

Acidum zoledronicum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medicīnas māsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Zoledronic acid Teva Pharma un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Zoledronic acid Teva Pharma ievadīšanas
3. Kā Zoledronic acid Teva Pharma tiek ievadītas
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Zoledronic acid Teva Pharma
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Zoledronic acid Teva Pharma un kādam nolūkam tās lieto

Zoledronic acid Teva Pharma satur aktīvo vielu zoledronskābi. Šis zāles pieder pie zāļu grupas, ko sauc par bisfosfonātiem un ko lieto osteoporozes ārstēšanai sievietēm pēc menopauzes un pieaugušiem vīriešiem, vai iekaisuma ārstēšanai lietotu kortikosteroīdu izraisītas osteoporozes un kaulu Pedžeta slimības ārstēšanai pieaugušajiem.

Osteoporoze

Osteoporoze ir slimība, kas izraisa kaulu biezuma un stipruma mazināšanos, un ko bieži novēro sievietēm pēc menopauzes, bet tā var attīstīties arī vīriešiem. Menopauzes laikā sievietes olnīcas pārtrauc ražot sievišķo hormonu estrogēnu, kas palīdz saglabāt veselus kaulus. Pēc menopauzes rodas kaulu masas zudums, kauli kļūst trauslāki un vieglāk lūzt. Osteoporoze var attīstīties arī vīriešiem un sievietēm pēc ilgstošas steroīdu lietošanas, kas var ietekmēt kaulu stiprumu. Daudziem pacientiem ar osteoporozi nav simptomu, bet viņiem tomēr ir kaulu lūzumu risks, jo osteoporoze ir novājinājusi viņu kaulus. Nozīme ir arī pazeminātam dzimumhormonu līmenim asinīs, kur estrogēni galvenokārt veidojas no androgēniem, izraisot pakāpenisku kaulu masas samazināšanos vīriešiem. Zoledronic acid Teva Pharma stiprina kaulus gan sievietēm, gan vīriešiem, un tādējādi samazina lūzumu iespēju. Zoledronic acid Teva Pharma lieto arī pacientiem, kuriem nesen nelielas traumas (piemēram, kritiena) rezultātā bijis gūžas kaula lūzums, un tādēļ pastāv palielināts atkārtotu kaulu lūzumu risks.

Kaulu Pedžeta slimība

Vecajam kaulam ir jānoārdās un tā vietā veidojas jauns kauls no jauna materiāla. To sauc par remodelēšanu. Pedžeta slimības gadījumā kaula remodelēšana notiek pārāk strauji un jaunā kaula uzbūve tiek veidota nepareizi, tādēļ tas ir trauslāks nekā parasti. Ja šī slimība netiek ārstēta, kauli var deformēties, sākt sāpēt un lūzt. Zoledronic acid Teva Pharma darbojas, normalizējot kaulu remodelēšanas procesu, nodrošinot normāla kaula veidošanos, tādējādi atjaunojot kaulu stiprību.

2. Kas Jums jāzina pirms Zoledronic acid Teva Pharma ievadīšanas

Uzmanīgi ievērojiet visus norādījumus, ko ārsts, farmaceits vai medmāsa Jums teicis pirms Zoledronic acid Teva Pharma ievadīšanas.

Jums nedrīkst ievadīt Zoledronic acid Teva Pharma

- ja Jums ir alerģija pret zoledronskābi, citiem bisfosfonātiem vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir hipokalcēmija (tas nozīmē, ka kalcija līmenis asinīs ir pārāk zems);

- ja Jums ir smagi nieru darbības traucējumi;
- ja esat grūtniece;
- ja barojat bērnu ar krūti.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Zoledronic acid Teva Pharma ievadīšanas pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medicīnas māsai:

- ja Jūs tiekat ārstēti ar zālēm, kas satur zoledronskābi, kas ir arī Zoledronic acid Teva Pharma aktīvā viela (zoledronskābe tiek lietota pieaugušiem pacientiem ar noteiktiem vēža veidiem, lai novērstu komplikācijas kaulos vai lai samazinātu kalcija daudzumu);
- ja Jums ir nieru darbības traucējumi vai tie bijuši agrāk;
- ja Jūs nevarat katru dienu lietot kalciju saturošas pārtikas piedevas;
- ja Jums ir izoperēti daži vai visi epitēlijķermenīšu dziedzeri kaklā;
- ja Jums ir izoperēta daļa no zarnām.

Pacientiem, kuri saņēma Zoledronic acid Teva Pharma osteoporozes ārstēšanai, pēcreģistrācijas periodā ziņots par blakusparādību, ko sauc par žokļa osteonekrozi (ŽON). ŽON var rasties arī pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

Ir svarīgi censties novērst ŽON rašanos, jo tas ir sāpīgs stāvoklis, ko var būt grūti izārstēt. Lai samazinātu žokļa osteonekrozes attīstīšanās risku, Jums jāievēro daži brīdinājumi.

Pirms ārstēšanas ar Zoledronic acid Teva Pharma sākšanas pastāstiet savam ārstam, farmaceitam vai medmāsai, ja:

- Jums ir jebkādas problēmas ar mutes dobumu vai zobiem, piemēram, nepietiekama mutes dobuma higiēna, smaganu slimība vai plānota zoba izraušana;
- Jūs regulāri nerūpējaties par zobiem vai Jūs ilgu laiku neesat pārbaudījis zobus;
- Jūs smēķējat (tas var paaugstināt zobu problēmu risku);
- Jūs iepriekš esat ārstēti ar bisfosfonātiem (lieto, lai ārstētu vai novērstu kaulu bojājumus);
- Jūs lietojat zāles, ko sauc par kortikosteroīdiem (piemēram, deksametazonu);
- Jums ir vēzis.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Zoledronic acid Teva Pharma Jūsu ārsts var likt Jums veikt zobu pārbaudi.

Ārstēšanās ar Zoledronic acid Teva Pharma laikā Jums jānodrošina laba mutes dobuma higiēna (ieskaitot regulāru zobu tīrīšanu) un jāveic regulāras zobu pārbaudes. Ja Jūs lietojat zobu protēzes, Jums jāpārlicinās, ka tās pieguļ pareizi. Ja Jums tiek veikta zobu ārstēšana vai plānojat veikt zobu ķirurģiskas manipulācijas (piemēram, zoba izraušanu), informējiet savu ārstu par zobu ārstēšanu un pastāstiet savam zobārstam, ka Jūs tiekat ārstēti ar Zoledronic acid Teva Pharma. Nekavējoties sazinieties ar savu ārstu un zobārstu, ja novērojat jebkādas problēmas mutes dobumā vai zobiem, piemēram, zoba kustēšanos, sāpes vai pietūkumu, nedzīstošas čūlas vai izdalījumus, jo tās var būt žokļa osteonekrozes pazīmes.

Kontroles pārbaudes

Pirms katras Zoledronic acid Teva Pharma devas ievadīšanas Jūsu ārstam Jums jāveic asins analīzes, lai pārbaudītu Jūsu nieru funkcijas (kreatinīna līmeni). Svarīgi, lai dažas stundas pirms Zoledronic acid Teva Pharma devas ievadīšanas Jūs izdzertu vismaz vienu līdz divas glāzes šķidruma (piemēram, ūdens), kā to norādījis Jūsu veselības aprūpes speciālists.

Bērni un pusaudži

Zoledronic acid Teva Pharma nav ieteicams lietot personām, kas nav sasniegušas 18 gadu vecumu. Zoledronic acid Teva Pharma lietošana bērniem un pusaudžiem nav pētīta.

Citas zāles un Zoledronic acid Teva Pharma

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medicīnas māsai par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Svarīgi Jūsu ārstam ir zināt par visām zālēm, kuras Jūs lietojat, it īpaši, ja Jūs lietojat zāles kas var kaitēt Jūsu nierēm (piemēram, aminoglikozīdus) vai diurētiskos līdzekļus („tabletes ūdens izvadīšanai”), kas var izraisīt dehidratāciju.

Zoledronic acid Teva Pharma lietošana kopā ar uzturu un dzērienu

Pirms un pēc ārstēšanas ar Zoledronic acid Teva Pharma noteikti dzeriet pietiekami daudz šķidruma (vismaz vienu vai divas glāzes), kā to norādījis ārsts. Tas palīdzēs novērst šķidruma zudumu. Terapijas ar Zoledronic acid Teva Pharma dienā Jūs varat ēst kā parasti. Tas ir īpaši svarīgi pacientiem, kuri lieto diurētiskos līdzekļus („tabletes ūdens izvadīšanai”) un gados veciem pacientiem.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, Jums nedrīkst ievadīt Zoledronic acid Teva Pharma.

Pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medicīnas māsu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ja pēc Zoledronic acid Teva Pharma ievadīšanas Jums rodas reibonis, nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpoiet mehānismus līdz brīdim, kad jūtaties labāk.

Zoledronic Acid Teva satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk kā 1 mmol nātrija (23 mg) uz 100 ml, t.i., tās ir uzskatāmas kā nātriju nesaturošas.

3. Kā Zoledronic acid Teva Pharma tiek ievadītas

Rūpīgi ievērojiet ārsta vai medicīnas māsas sniegtos norādījumus. Neskaidrību gadījumā vaicājiēt ārstam vai medicīnas mātai.

Osteoporoze

Ieteicamā deva ir 5 mg, ko ārsts vai medicīnas māsa atsevišķas infūzijas veidā ievada Jums vēnā reizi gadā. Infūzijas ilgums ir vismaz 15 minūtes.

Ja Jums nesen ir bijis gūžas kaula lūzums, Zoledronic acid Teva Pharma ieteicams ievadīt divas vai vairāk nedēļas pēc gūžas lūzuma fiksēšanas operācijas.

Svarīgi lietot kalcija un D vitamīna pārtikas piedevas (piemēram, tabletes), kā to norādījis Jūsu ārsts.

Osteoporozes gadījumā Zoledronic acid Teva Pharma darbojas vienu gadu. Jūsu ārsts Jums pastāstīs, kad Jums atkārtoti jāierodas, lai saņemtu nākamo devu.

Pedžeta slimība

Pedžeta slimības ārstēšanai Zoledronic acid Teva Pharma drīkst parakstīt tikai ārsti, kam ir pieredze Pedžeta kaulu slimības ārstēšanā.

Ieteicamā deva ir 5 mg, ko ārsts vai medicīnas māsa sākotnējas infūzijas veidā ievada Jums vēnā. Infūzijas ilgums ir vismaz 15 minūtes. Zoledronic acid Teva Pharma var darboties ilgāk nekā vienu gadu un Jūsu ārsts Jums paziņos, ja Jūs nepieciešams ārstēt atkārtoti.

Ārsts var Jums ieteikt lietot kalcija vai D vitamīnu pārtikas piedevas (piemēram, tabletes) vismaz pirmās desmit dienas pēc Zoledronic acid Teva Pharma ievadīšanas. Ir svarīgi, lai Jūs rūpīgi ievērotu šos norādījumus, lai pēc infūzijas kalcija līmenis asinīs neklūtu pārāk zems. Ārsts Jūs informēs par hipokalcēmijas simptomiem.

Zoledronic acid Teva Pharma kopā ar uzturu un dzērienu

Pirms un pēc ārstēšanas ar Zoledronic acid Teva Pharma noteikti dzeriet pietiekami daudz šķidruma (vismaz vienu vai divas glāzes), kā to norādījis ārsts. Tas palīdzēs novērst šķidruma zudumu. Terapijas ar Zoledronic acid Teva Pharma dienā Jūs varat ēst kā parasti. Tas ir īpaši svarīgi pacientiem, kuri lieto diurētiskos līdzekļus („tabletes ūdens izvadīšanai”) un gados veciem pacientiem (65 gadus veci un vecāki).

Ja Jums nav ievadīta Zoledronic acid Teva Pharma deva

Pēc iespējas ātrāk sazinieties ar ārstu vai slimnīcu, lai Jūsu apmeklējumu plānotu atkārtoti.

Pirms Zoledronic acid Teva Pharma terapijas pārtraukšanas

Ja Jūs apsverat Zoledronic acid Teva Pharma terapijas pārtraukšanu, lūdzu, ierodieties uz nākamo vizīti un apspriediet to ar savu ārstu. Jūsu ārsts Jums paskaidros un izlems, cik ilgi Jūs jāārstē ar Zoledronic acid Teva Pharma.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam, farmaceitam vai medicīnas māsaī.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Blakusparādības, kas saistītas ar pirmo infūziju, sastopamas ļoti bieži (attīstās vairāk nekā 30% pacientu), bet pēc katras nākamās infūzijas to biežums samazinās. Lielākā daļa blakusparādību, piemēram, drudzis un drebuļi, sāpes muskuļos vai locītavās un galvassāpes, attīstās pirmo trīs dienu laikā pēc Zoledronic acid Teva Pharma devas lietošanas. Šie simptomi parasti ir viegli līdz vidēji stipri izteikti un izzūd trīs dienu laikā. Jūsu ārsts var ieteikt lietot vieglu pretsāpju līdzekli, piemēram, ibuprofēnu vai paracetamolu, lai mazinātu šīs blakusparādības. Šo blakusparādību rašanās iespēja mazinās līdz ar katru nākamo Zoledronic acid Teva Pharma devu.

Dažas blakusparādības var būt nopietnas

Bieži (var attīstīties mazāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

Pacientiem, kuri saņēma Zoledronic acid Teva Pharma pēcmenopauzes osteoporozes ārstēšanai, tika novērota neregulāra sirdsdarbība (priekškambaru mirdzēšana). Nav noskaidrots, vai šo neregulāro sirdsdarbību izraisa Zoledronic acid Teva Pharma, bet Jums jāpastāsta savam ārstam, ja Jūs novērojat sev šādus simptomus pēc Zoledronic acid Teva Pharma saņemšanas.

Retāk (var attīstīties mazāk nekā 1 no 100 cilvēkiem)

Pietūkums, apsārtums, sāpes vai nieze acī vai acs paaugstināta jutība pret gaismu.

Ļoti reti (var rasties līdz 1 no 10 000 cilvēkiem)

Ja Jums ir sāpes ausī, izdalījumi no auss un/vai auss infekcija, konsultējieties ar ārstu. Šīs var būt auss kaulu bojājuma pazīmes.

Nav zināms (blakusparādību biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem)

Sāpes mutē un/vai sāpes žoklī, pietūkums vai nedzīstošas čūlas mutē vai žoklī, izdalījumi, nejutīgums vai smaguma sajūta žoklī, vai zobu izkrišana; šie simptomi var liecināt par žokļa kaulu bojājumiem (osteonekrozi). Ja Jūs novērojat kādu no šiem simptomiem ārstēšanās ar Zoledronic acid Teva Pharma laikā vai pēc tās pārtraukšanas, nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu un zobārstu.

Var rasties nieru darbības traucējumi (piemēram, samazināta urīna izdalīšanās). Pirms katras Zoledronic acid Teva Pharma devas ievadīšanas Jūsu ārstam Jums jāveic asins analīzes, lai pārbaudītu Jūsu nieru funkcijas. Svarīgi, lai dažas stundas pirms Zoledronic acid Teva Pharma devas ievadīšanas Jūs izdzertu vismaz divas glāzes šķidruma (piemēram, ūdens), kā to norādījis Jūsu veselības aprūpes speciālists.

Ja Jums rodas kāda no šīm blakusparādībām, nekavējoties izstāstiet to ārstam.

Zoledronic acid Teva Pharma var arī izraisīt citas nevēlamas blakusparādības

Ļoti bieži (var attīstīties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

Drudzis.

Bieži (var attīstīties mazāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

Galvassāpes, reibonis, slikta dūša, vemšana, caureja, sāpes muskuļos, sāpes kaulos un/vai locītavās, sāpes mugurā, rokās vai kājās, gripai līdzīgi simptomi (piemēram, nogurums, drebuļi, sāpes locītavās un muskuļos), drebuļi, nogurums un intereses zudums, vājums, sāpes, slikta pašsajūta, infūzijas vietā var rasties pietūkums un/vai sāpes.

Pacientiem ar Pedžeta slimību ziņots par simptomiem, ko izraisa pazemināts kalcija līmenis asinīs, piemēram, muskuļu spazmām, nejutīgumu vai notirpuma sajūtu, īpaši apvidū ap muti.

Retāk (var attīstīties mazāk nekā 1 no 100 cilvēkiem)

Gripa, augšējo elpošanas ceļu infekcijas, samazināts sarkano asinsķermenīšu skaits, apetītes zudums, bezmiegs, miegainība, tai skaitā pavājināta uzmanība un apziņa, notirpuma sajūta vai nejutīgums, izteikts nogurums, trīce, īslaicīgs samaņas zudums, acs infekcija vai kairinājums vai iekaisums ar sāpēm un apsārtumu, griešanās sajūta, paaugstināts asinsspiediens, pietvīkums, klepus, elpas trūkums, kuņģa darbības traucējumi, sāpes vēderā, aizcietējums, sausums mutē, grēmas, izsitumi uz ādas, pastiprināta svīšana, nieze, ādas apsārtums, sāpes kaklā, muskuļu, kaulu un/vai locītavu stīvums, locītavu pietūkums, muskuļu krampji, sāpes plecā, sāpes krūšu muskuļos un krūškurvī, locītavu iekaisums, muskuļu vājums, izmainīti nieru testu rezultāti, bieža urinācija, roku, potīšu vai pēdu tūska, slāpes, zobu sāpes, garšas sajūtas traucējumi.

Reti (var attīstīties mazāk nekā 1 no 1 000 cilvēkiem)

Retos gadījumos varētu rasties netipiski augšstilba kaula lūzumi, it īpaši pacientiem, kuri saņem ilgstošu osteoporozes ārstēšanu. Ja Jums attīstās sāpes, vājums vai diskomforta sajūta augšstilba, gūžas vai cirkšņa apvidū, pastāstiet par to savam ārstam, jo tās varētu būt augšstilba kaula iespējama lūzuma agrīnas pazīmes.

Nav zināms (blakusparādību biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem)

Smagas alerģiskas reakcijas, tai skaitā reibonis un apgrūtināta elpošana, galvenokārt sejas un rīkles pietūkums, pazemināts asinsspiediens, sekundāri dehidratācijas simptomi pēc devas ievadīšanas, piemēram, drudzis, vemšana un caureja.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

5. Kā uzglabāt Zoledronic acid Teva Pharma

Jūsu ārsts, farmaceits vai medmāsa zina, kā pareizi uzglabāt Zoledronic acid Teva Pharma.

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un maisa pēc „Derīgs līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.
- Pēc maisa atvēršanas šķīduma ķīmiskā un fiziskā stabilitāte ir pierādīta, uzglabājot 24 stundas 2 - 8°C un 25°C temperatūrā. No mikrobioloģiskā viedokļa zāles būtu jāizlieto nekavējoties. Ja zāles netiek lietotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem līdz ievadīšanai ir atbildīgs lietotājs. Parasti uzglabāšanas laiks nedrīkst būt ilgāks par 24 stundām 2°C līdz 8°C temperatūrā. Ledusskapī uzglabātam šķīdumam pirms ievadīšanas jāļauj sasilt līdz istabas

- temperatūrai.
- Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt šķīdumā izgulsnējumus vai krāsas izmaiņas.
 - Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Zoledronic acid Teva Pharma satur

- Aktīvā viela ir zoledronskābe. Viena pudele satur 5 mg zoledronskābes (monohidrāta veidā). Viens ml šķīduma satur 0,05 mg zoledronskābes (monohidrāta veidā).
- Citas sastāvdaļas ir mannīts, nātrija citrāts un ūdens injekcijām.

Zoledronic acid Teva Pharma ārējais izskats un iepakojums

Zoledronic acid Teva Pharma ir dzidrs un bezkrāsains šķīdums. Tas pieejams poliolefīna/ stīrēna-etilēna- butilēna (SEB) folijas maisā ar folijas aizsargapvalku. Katrs maiss satur 100 ml. Tas ir pieejams multipakas iepakojumos, kas satur 5 vai 10 maisus.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nīderlande

Ražotājs

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Táncsics Mihály út 82.
H-2100 Gödöllő,
Ungārija

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem
Nīderlande

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

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

Danmark

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

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Eesti

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

Ελλάδα

Teva Ελλάς Α.Ε.
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 Α.Ε., Ελλάδα,
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Norway AS
Tlf: : +47 66 77 55 90

Österreich

ratiopharm Arzneimittel 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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<http://www.ema.europa.eu>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

Kā sagatavot un ievadīt Zoledronic acid Teva Pharma 5 mg šķīdums infūzijām

- Zoledronic acid Teva Pharma 5 mg šķīdums infūzijām ir gatavs lietošanai.

Tikai vienreizējai lietošanai. Neizlietotais šķīdums ir jāizlej. Drīkst lietot tikai šķīdumu, kurā nav redzamas daļiņas vai kuram nav mainījusies krāsa. Zoledronic acid Teva Pharma 5 mg šķīdumu infūzijām maisos nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) vai ievadīt intravenozi kopā ar jebkādām citām zālēm, tas ir jāievada caur atsevišķu ventilētu infūzijas līniju ar vienmērīgu infūzijas ātrumu. Infūzijas laiks nedrīkst būt mazāks par 15 minūtēm. Zoledronic acid Teva Pharma 5 mg šķīdums infūzijām maisos nedrīkst ļaut nonākt saskarē ar kalciju saturošiem šķīdumiem. Ja šķīdums glabāts ledusskapī, pirms ievadīšanas tam jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai. Infūzijas sagatavošanas laikā jāievēro aseptikas noteikumi. Infūzija jāievada saskaņā ar standarta medicīnisko praksi.

Kā uzglabāt Zoledronic acid Teva Pharma 5 mg šķīdums infūzijām maisos

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un maisa pēc „Derīgs līdz”.
- Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.
Pēc maisa atvēršanas ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 24 stundu periodā temperatūrā 2- 8°C un 25°C. No mikrobioloģiskā viedokļa zāles būtu jāizlieto nekavējoties. Ja zāles netiek ievadītas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem līdz ievadīšanai ir atbildīgs lietotājs. Parasti uzglabāšanas laiks nedrīkst būt ilgāks par 24 stundām temperatūrā 2°C līdz 8°C.