

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Zoledronska kislina Teva Generics 5 mg raztopina za infundiranje v plastenkah

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena plastenka s 100 ml raztopine vsebuje 5 mg zoledronske kisline (v obliki monohidrata).

En ml raztopine vsebuje 0,05 mg zoledronske kisline (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za infundiranje

Bistra in brezbarvna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje osteoporoze

- pri postmenopavzalnih ženskah
- pri odraslih moških

s povečanim tveganjem za zlome vključno s tistimi z nedavnim zlomom kolka po lažji poškodbi.

Zdravljenje osteoporoze zaradi dolgotrajnega zdravljenja s sistemskimi glukokortikoidi

- pri postmenopavzalnih ženskah
- pri odraslih moških

pri katerih obstaja povečano tveganje za zlom.

Zdravljenje Pagetove bolezni kosti pri odraslih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Preden bolniki dobijo zoledronsko kislino, morajo biti primerno hidrirani. To je posebno pomembno za starejše in za bolnike, ki jemljejo tudi diuretičke.

Skupaj z dajanjem zoledronske kisline se priporoča zadostno uživanje kalcija in vitamina D.

Osteoporoza

Za zdravljenje postmenopavzalne osteoporoze, osteoporoze pri moških in osteoporoze zaradi dolgotrajnega zdravljenja s sistemskimi glukokortikoidi je priporočen odmerek ena intravenska infuzija s 5 mg zoledronske kisline enkrat na leto.

Optimalno trajanje zdravljenja osteoporoze z difosfonati še ni določeno. Potrebo po nadaljevanju zdravljenja z zoledronsko kislino je treba periodično ponovno oceniti glede na koristi in tveganja za posameznega bolnika, še posebno po 5 letih ali več uporabe.

Pri bolnikih z nedavnim zlomom kolka po lažji poškodbi je priporočeno dati infuzijo zoledronske kisline najmanj dva tedna po oskrbi zloma kolka (glejte poglavje 5.1). Pri bolnikih z nedavnim

zlomom kolka po lažji poškodbi je pred prvo infuzijo zoledronske kisline priporočen večji začetni odmerek vitamina D 50.000 do 125.000 i.e. peroralno ali intramuskularno.

Pagetova bolezen

Za zdravljenje Pagetove bolezni smejo zoledronsko kislino predpisovati samo zdravniki, ki imajo izkušnje z zdravljenjem Pagetove bolezni kosti. Priporočen odmerek je ena intravenska infuzija s 5 mg zoledronske kisline. Pri bolnikih s Pagetovo boleznijo je zelo priporočeno zadostno dodajanje kalcija, ki ustreza vsaj 500 mg elementarnega kalcija, dvakrat na dan vsaj 10 dni po uporabi zoledronske kisline (glejte poglavje 4.4).

Ponovno zdravljenje Pagetove bolezni: Po začetnem zdravljenju Pagetove bolezni z zoledronsko kislino opažajo pri bolnikih, ki se odzovejo na zdravljenje, obdobje dolgotrajne remisije. Ponovno zdravljene Pagetove bolezni kosti pomeni dodatno intravensko infuzijo zoledronske kisline 5 mg eno leto ali več po začetnem zdravljenju bolnikov, pri katerih pride do ponovitve bolezni. O ponovnem zdravljenju Pagetove bolezni je na voljo omejeno število podatkov (glejte poglavje 5.1).

Posebne skupine bolnikov

Bolniki z ledvično okvaro

Zoledronska kislina je kontraindicirana pri bolnikih z očistkom kreatinina < 35 ml/min (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Za bolnike z očistkom kreatinina ≥ 35 ml/min ni potrebno prilagajanje odmerjanja.

Bolniki z jetrno okvaro

Prilagajanje odmerjanja ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Starejši bolniki (≥ 65 let)

Prilagajanje odmerjanja ni potrebno, ker so vrednosti biološke uporabnosti, porazdelitve in izločanja iz telesa pri starejših bolnikih in mlajših preiskovancih podobne.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zoledronske kisline pri otrocih in mladostnikih starih do 18 let nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

intravenska uporaba

Zoledronska kislina (5 mg v 100 ml raztopine, pripravljene za infuzijo) se aplicira prek infuzijskega sistema s prezračevanjem in sicer s stalno hitrostjo infundiranja. Čas infundiranja ne sme biti krajši od 15 minut. Za informacije o infundiranju zoledronske kisline glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino, katerega od difosfonatov ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Bolniki s hipokalcemijo (glejte poglavje 4.4).
- Huda okvara ledvic z očistkom kreatinina < 35 ml/min (glejte poglavje 4.4).
- Nosečnost in dojenje (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Ledvična funkcija

Uporaba zoledronske kisline pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 35 ml/min) je kontraindicirana zaradi povečanega tveganja za odpoved pri tej populaciji.

Po odmerjanju zoledronske kisline so opažali okvare ledvic (glejte poglavje 4.8), zlasti pri bolnikih s predhodno ledvično disfunkcijo ali z drugimi dejavniki tveganja, kar vključuje višjo starost bolnika, sočasno uporabo nefrotoksičnih zdravil, diuretičnega zdravljenja (glejte poglavje 4.5) ali dehidracijo po odmerjanju zoledronske kisline. Po prejemu enkratnega odmerka so pri bolnikih opazili okvaro ledvic. Pri bolnikih s predhodno okvaro ledvic ali s katerim od zgoraj navedenih dejavnikov tveganja je redko prišlo do ledvične odpovedi, zaradi katere bi bila potrebna dializa ali bi se končala s smrtjo.

Da bi zmanjšali tveganje za neželene učinke na ledvice je treba upoštevati naslednje previdnostne ukrepe:

- Pred vsakim odmerjanjem zoledronske kisline je treba izračunati očistek kreatinina glede na dejansko telesno maso po Cockcroft-Gaultovi formuli.
- Pri bolnikih s predhodno zmanjšanim delovanjem ledvic je lahko prehodno zvišanje koncentracije kreatinina v serumu bolj izrazito.
- Pri bolnikih s povečanim tveganjem je treba razmisliti o spremljanju koncentracije kreatinina v serumu.
- Pri sočasni uporabi zoledronske kisline z drugimi zdravili, ki lahko vplivajo na delovanje ledvic, je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.5).
- Pred odmerjanjem zoledronske kisline morajo biti bolniki, zlasti starejši in tisti, ki jemljejo diuretike, primerno hidrirani.
- Posamezen odmerek zoledronske kisline ne sme presegati 5 mg, infuzija pa mora trajati najmanj 15 minut (glejte poglavje 4.2).

Hipokalcemija

Že obstoječo hipokalcemijo je treba zdraviti z zadostnim vnosom kalcija in vitamina D še pred uvedbo zdravljenja z zoledronsko kislino (glejte poglavje 4.3). Učinkovito je treba zdraviti tudi druge motnje presnove elektrolitov (kot sta zmanjšano delovanje ostanka obščitnice in okvarjena absorpcija kalcija v črevesju). Zdravniki naj pretehtajo potrebo po kliničnem spremljanju teh bolnikov.

Povečana pregradnja kosti je značilnost Pagetove bolezni kosti. Zaradi hitrega začetka delovanja zoledronske kisline na pregradnjo kosti se utegne razviti prehodna hipokalcemija, ki je včasih simptomatska in ki je navadno najbolj izražena v prvih 10 dneh po infuziji zoledronske kisline (glejte poglavje 4.8).

Skupaj z dajanjem zoledronske kisline je priporočeno zadostno uživanje kalcija in vitamina D. Poleg tega je zelo priporočljivo bolnikom s Pagetovo boleznijo zagotoviti zadostno dodajanje kalcija, ki ustreza vsaj 500 mg elementarnega kalcija, dvakrat na dan vsaj 10 dni po uporabi zoledronske kisline (glejte poglavje 4.2).

Bolnike je treba poučiti o simptomih hipokalcemije in jim med obdobjem tveganja nuditi ustrezno klinično spremljanje. Bolnikom s Pagetovo boleznijo je priporočljivo izmeriti vrednost kalcija v serumu pred infuzijo zoledronske kisline.

Pri bolnikih, ki jemljejo difosfonate, vključno zoledronsko kislino, so redko poročali o hudih bolečinah v kosteh, sklepih in/ali mišicah, ki so bolnike občasno onesposobile (glejte poglavje 4.8).

Osteonekroza čeljusti

O osteonekrozi čeljusti so poročali pri bolnikih, ki so prejeli zoledronsko kislino. V mnogih primerih, o katerih so poročali, je bila povezana z zobozdravstvenimi posegi, kot je ekstrakcija zoba. Pri bolnikih s spremljajočimi dejavniki tveganja (na primer rak, kemoterapija, antiangiogena zdravila, kortikosteroidi, slaba ustna higiena) je treba pred začetkom zdravljenja z difosfonati razmisliti o zobozdravniškem pregledu z ustreznimi preventivnimi zobozdravstvenimi ukrepi. Ti bolniki se morajo med zdravljenjem, če se le da, izogibati invazivnim zobozdravstvenim posegom. Pri bolnikih, pri katerih se med difosfonatnim zdravljenjem razvije osteonekroza čeljusti, lahko stomatološka operacija poslabša stanje. Za bolnike, pri katerih je zobozdravstveni poseg potreben, ni na voljo nikakršnih podatkov, ki bi kazali na to, ali prekinitev difosfonatnega zdravljenja zmanjša tveganje za

osteonekrozo čeljusti. Lečeči zdravnik naj se pri vodenju zdravljenja posameznega bolnika opira na klinično presojo na podlagi ocene individualnega razmerja med koristjo in tveganjem.

Atipičen zlom stegenice

Pri zdravljenju z difosfonati, še posebej pri dolgotrajnem zdravljenju osteoporoze, so poročali o atipičnih subtrohanternih zlomih stegenice in zlomih diafize stegenice. Ti prečni ali kratki poševni zlomi se lahko pojavljajo kjerkoli na stegenici, od mesta tik pod malim trohanterjem do tik nad suprakondilarno grčo. Zlomi so se pojavljali po minimalni poškodbi ali brez nje. Nekateri bolniki občutijo bolečino v stegnu ali dimljah, ki je pogosto povezana z značilnostmi stresnega zloma in se pojavi več tednov ali mesecev pred pojavom popolnega zloma stegenice. Zlomi so pogosto obojestranski; zato je treba pri bolnikih, ki so utrpeli zlom srednjega dela stegenice in se zdravijo z difosfonati, pregledati tudi kontralateralno stegenico. Poročali so tudi o slabem celjenju teh zlomov. Pri bolnikih, pri katerih obstaja sum na atipičen zlom stegenice, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z difosfonati do pregleda, na katerem bo ovrednoteno razmerje med koristmi in tveganji za posameznega bolnika.

Bolnikom je treba svetovati, naj v času zdravljenja z difosfonati sporočijo kakršnekoli bolečine v stegnu, kolku ali dimljah, vsakega bolnika z navedenimi simptomi pa je treba pregledati glede nepopolnega zloma stegenice.

Splošno

Obstajajo druga zdravila, ki vsebujejo zdravilno učinkovino zoledronska kislina in se uporabljajo za onkološke indikacije. Bolniki, ki prejema zdravilo Zoledronska kislina Teva Generics, ne smejo istočasno prejemati teh zdravil ali kateri koli druge difosfonate, saj skupni učinki teh zdravil niso znani.

Incidenca simptomov po odmerjanju, ki nastopijo v prvih treh dneh po aplikaciji zdravila Zoledronska kislina Teva Generics, je mogoče znižati z jemanjem paracetamola ali ibuprofena kmalu po aplikaciji zdravila Zoledronska kislina Teva Generics.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 100 ml, kar v bistvu pomeni "brez natrija."

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja z drugimi zdravili niso izvedli. Zoledronska kislina se sistemsko ne presnavlja ter *in vitro* ne vpliva na encime citokroma P450 pri človeku (glejte poglavje 5.2). Zoledronska kislina se ne veže v veliki meri na beljakovine plazme (vezana je približno v 43-55 %), zato interakcije, ki se kažejo kot izrinjanje zdravil pretežno vezanih na beljakovine, niso verjetne.

Zoledronska kislina se izloča iz telesa skozi ledvice. Kadar uporabljamo zoledronsko kislino skupaj z zdravili, ki lahko znatno vplivajo na delovanje ledvic (npr. z aminoglikozidi ali diuretiki, ki lahko povzročijo dehidracijo), je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih z okvaro ledvic lahko pride do povečane sistemske izpostavljenosti spremljajočim zdravilom, ki se izločajo predvsem preko ledvic.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Uporaba zoledronske kisline v nosečnosti je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Ni zadostnih podatkov o uporabi zoledronske kisline pri nosečnicah. Študije z zoledronsko kislino pri živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja, med drugim tudi malformacije (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano.

Dojenje

Uporaba zoledronske kisline v času dojenja je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Ni znano, ali se zoledronska kislina izloča v materino mleko pri ljudeh.

Ženske v rodni dobi

Uporaba zoledronske kisline ni priporočena pri ženskah v rodni dobi.

Plodnost

Neželene učinke zoledronske kisline na plodnost generacije staršev in prve generacije potomcev so ocenjevali na podganah. Prišlo je do poudarjenega framakološkega delovanja, domnevno zaradi zaviranja mobilizacije kalcija iz kosti, ki ga povzroča proučevano zdravilo. To je v obdobju okrog poroda povzročalo hipokalcemijo (kar je značilno za celo skupino difosfonatov), distocijo in predčasno prekinitev študije. Na podlagi teh rezultatov ni mogoče ugotavljati dejanskega vpliva zoledronske kisline na plodnost pri ljudeh.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Zoledronska kislina Teva Generics nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

Neželeni učinki, kot je na primer omotičnost, lahko vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji, vendar študij o takem vplivu zoledronske kisline niso izvedli.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih lastnosti zdravila

Deleži vseh bolnikov, pri katerih je prišlo do neželenih učinkov, so bili po prvi infuziji 44,7 %, po drugi infuziji 16,7 %, po tretji infuziji pa 10,2 %. Po prvi infuziji so bile incidence posameznih neželenih učinkov naslednje: zvišana telesna temperatura (17,1 %), mialgija (7,8 %), gripi podobni simptomi (6,7 %), artralgijska (4,8 %) in glavobol (5,1 %). Incidenca teh učinkov je izrazito upadla pri naslednjih letnih odmerjanjih zoledronske kisline. Večina teh učinkov je nastopila v prvih treh dneh po aplikaciji zoledronske kisline. Večina teh učinkov je bila blagih do zmernih, izzveneli so v treh dneh po nastopu. V manjši študiji, v kateri so uporabljali profilakso proti neželenim učinkom, so bili deleži vseh bolnikov, pri katerih je prišlo do neželenih učinkov, nižji, in sicer po prvi infuziji 19,5 %, po drugi infuziji 10,4 %, po tretji infuziji pa 10,7 %.

V študiji HORIZON – študiji pomembnih zlomov (Pivotal Fracture Trial [PFT], glejte poglavje 5.1) je bila skupna incidenca atrijske fibrilacije pri bolnikih, ki so prejeli zoledronske kislino, 2,5 % (pri 96 od 3.862 bolnikov), pri bolnikih, ki so prejeli placebo, pa 1,9 % (pri 75 od 3.852 bolnikov). Delež atrijske fibrilacije, ki so jo opredelili kot resen neželjen dogodek, je bil pri bolnikih, ki so prejeli zoledronske kislino, višji (1,3 %) (pri 51 od 3.862 bolnikov) v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (0,6 %) (pri 22 od 3.852 bolnikov). Mehanizem, na katerem temelji višja incidenca atrijske fibrilacije, ni znan. V študijah osteoporoze (v PFT, v študiji HORIZON – študiji ponovnih zlomov (Recurrent Fracture Trial [RFT]) sta bili združeni incidence atrijske fibrilacije primerljivi med zoledronske kislino (2,6 %) in placebo (2,1 %). Združeni incidence atrijske fibrilacije, ki so jo opredelili kot resen neželjen dogodek, sta bili 1,3 % pri zoledronske kislini in 0,8 % pri placebo.

Tabelaričen prikaz neželenih učinkov

Neželeni učinki v preglednici 1 so navedeni glede na organski sistem po MedDRA klasifikaciji in glede na kategorijo pogostnosti. Kategorije pogostnosti so opredeljene z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1

Infekcijske in parazitske bolezni	<i>občasni</i>	gripa, nazofagitis
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	<i>občasni</i>	anemija
Bolezni imunskega sistema	<i>pogostnost neznana**</i>	preobčutljivostne reakcije, vključno z redkimi primeri bronhospazma, urtikarije in angioedema in z zelo redkimi primeri anafilaktične reakcije/šoka
Presnovne in prehranske motnje	<i>pogosti občasni</i>	hipokalcemija* anoreksija, zmanjšan apetit
Psihiatrične motnje	<i>občasni</i>	nespečnost
Bolezni živčevja	<i>pogosti občasni</i>	glavobol, omotičnost letargija, parestezija, somnolenca, tremor, sinkopa, motnje okušanja
Očesne bolezni	<i>pogosti občasni redki neznana**</i>	očesna hiperemija konjunktivitis, bolečina v očesu uveitis, episkleritis, iritis vnetje beločnice in orbite
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	<i>občasni</i>	vrtoглаvica
Srčne bolezni	<i>pogosti občasni</i>	atrijska fibrilacija palpitacije
Žilne bolezni	<i>občasni neznana**</i>	hipertenzija, navali rdečice hipotenzija (pri nekaterih od teh bolnikov so bili že prej prisotni dejavniki tveganja)
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	<i>občasni</i>	kašelj, dispneja
Bolezni prebavil	<i>pogosti občasni</i>	navzea, bruhanje, driska dispepsija, bolečine v zgornjem delu trebuha, bolečine v trebuhu, gastroezofagealna refluksna bolezen, obstipacija, suha usta, vnetje požiralnika, zobobol, gastritis [#]
Bolezni kože in podkožja	<i>občasni</i>	izpuščaj, čezmerno znojenje, srbenje, rdečina
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	<i>pogosti občasni redki neznana**</i>	mialgija, artralgiya, bolečine v kosteh, bolečine v hrbtu, bolečine v okončinah bolečina v vratu, mišičnoskeletna okorelost, otekanje sklepov, mišični spazmi, bolečine v rami, mišičnoskeletna bolečina v prsnem košu, mišičnoskeletna bolečina, okorelost sklepov, artritis, šibkost mišic atipični subtrohanterni zlomi stegenice in zlomi diafize stegenice† (za difosfonate značilen neželeni učinek) osteonekroza čeljusti (glejte poglavji 4.4 in 4.8 odstavek Učinki po skupinah)
Bolezni sečil	<i>občasni neznana**</i>	zvišana vrednost kreatinina v krvi, polakisurija, proteinurija okvara ledvic; pri bolnikih s predhodno

		ledvično disfunkcijo ali z drugimi dejavniki tveganja, kot so višja starost bolnika, sočasna uporaba nefrotoksičnih zdravil, diuretičnega zdravljenja ali dehidracija v času po infuziji, so poročali o redkih primerih odpovedi ledvic, pri kateri je potrebna dializa, in redkih primerih s smrtnim izidom (glejte poglavji 4.4 in 4.8 odstavke Učinki po skupinah)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	<i>zelo pogosti</i>	povišana telesna temperatura
	<i>pogosti</i>	gripi podobni simptomi, mrzlica, utrujenost, astenija, bolečine, splošno slabo počutje, reakcija na mestu injiciranja
	<i>občasni</i>	periferni edemi, žeja, reakcija akutne faze vnetja, nekardiogena bolečina v prsnem košu
	<i>neznana**</i>	dehidracija zaradi simptomov po odmerjanju, kot so zvišana telesna temperatura, bruhanje in driska
Preiskave	<i>pogosti</i>	zvišana vrednost C-reaktivnega proteina
	<i>občasni</i>	znižana vrednost kalcija v krvi

#

pri bolnikih, ki so sočasno jemali glukokortikoide.

*

pogosto samo pri Pagetovi bolezni.

**

na podlagi postmarketinških poročil; pogostnostni ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov.

†

ugotovljeno z izkušnjami v obdobju po prihodu zdravila na trg.

Opis izbranih neželenih učinkov

Učinki po skupinah:

Okvara ledvic

Zoledronske kisline povezujejo z okvaro ledvic ki se kaže kot poslabšanje delovanja ledvic (zvišanje vrednosti kreatinina v serumu) in v redkih primerih z akutno odpovedjo ledvic. Po uporabi zoledronske kisline so opazili okvaro ledvic, posebno pri bolnikih s predhodno ledvično disfunkcijo ali z dodatnimi dejavniki tveganja (npr. višja starost bolnika, onkološki bolniki s kemoterapijo, spremljajoča nefrotoksična zdravila, spremljajoče diuretično zdravljenje, huda dehidracija). Večina teh bolnikov je prejela odmerek 4 mg vsake 3-4 tedne, težave pa so opazili tudi pri bolnikih po enem samem odmerku.

V kliničnih preskušanjih pri osteoporozi sta bili v treh letih sprememba očistka kreatinina (ki so jo merili enkrat letno pred odmerjanjem) in incidenca odpovedi ter okvare ledvic primerljivi med skupinama z zoledronske kisline in s placebom. V prvih 10 dneh po odmerjanju je prišlo do prehodnega zvišanja vrednosti kreatinina v serumu pri 1,8 % bolnikov v skupini z zoledronske kisline v primerjavi z 0,8 % bolnikov v skupini s placebom.

Hipokalcemija

V kliničnih preskušanjih pri osteoporozi je pri 0,2 % bolnikov prišlo do opaznega znižanja koncentracij kalcija v serumu (manj kot 1,87 mmol/l) po aplikaciji zoledronske kisline. Simptomatskih primerov hipokalcemije niso opazili.

V preskušanjih zdravljenja Pagetove bolezni so opazili simptomatsko hipokalcemijo pri približno 1 % bolnikov, pri katerih je tudi izzvenela.

Na podlagi laboratorijskih preiskav so ugotovili, da je do prehodnega asimptomatskega znižanja koncentracij kalcija pod okvir normalnih referenčnih vrednosti (pod 2,10 mmol/l) prišlo pri 2,3 %

bolnikov, ki so prejeli zoledrsko kislino v obsežnem kliničnem preskušanju, v primerjavi z 21 % pri bolnikih, ki so prejeli zoledrsko kislino v preskušanju zdravljenja Pagetove bolezni. Pogostnost hipokalcemije je bila pri nadaljnjih infuzijah precej nižja.

V preskušanju zdravljenja postmenopavzalne osteoporoze, v preskušanju preventive kliničnih zlomov po zlomu kolka in v preskušanju zdravljenja Pagetove bolezni so vsi bolniki prejeli ustrezne dodatke vitamina D in kalcija (glejte tudi poglavje 4.2). V preskušanju preventive kliničnih zlomov po nedavnem zlomu kolka niso rutinsko merili koncentracij vitamina D, vendar je večina bolnikov pred aplikacijo zoledrske kisline prejela večji začetni odmerek vitamina D (glejte poglavje 4.2).

Lokalne reakcije

V obsežnem kliničnem preskušanju so poročali o lokalnih reakcijah, kot so rdečina, oteklina in/ali bolečina (0,7 %), po odmerjanju zoledrske kisline.

Osteonekroza čeljusti

O osteonekrozi (večinoma čeljusti) so občasno poročali predvsem pri bolnikih z rakom, zdravljenih z difosfonati, vključno z zoledrsko kislino. Številni izmed njih so imeli znake lokalne okužbe, vključno z osteomielitisom, in v večini se poročila nanašajo na bolnike z rakom po ekstrakciji zoba ali pri drugih kirurških posegih na zobeh. Osteonekroza čeljusti ima številne dobro dokumentirane dejavnike tveganja, ki vključujejo diagnozo raka, sočasno zdravljenje (npr. kemoterapijo, antiangiogena zdravila, radioterapijo, kortikosteroide) in sočasna bolezenska stanja (npr. anemijo, koagulopatije, infekcijo, predhodno bolezen zob). Smiselno se je izogibati kirurškemu posegom na zobeh, saj lahko podaljšajo čas okrevanja (glejte poglavje 4.4). V obsežnem kliničnem preskušanju s 7.736 bolniki so o osteonekrozi čeljusti poročali pri enem bolniku, ki je prejel zoledrsko kislino, in pri enem bolniku, ki je prejel placebo. Oba sta okrevala.

Atipičen zlom stegenice

V obdobju trženja so poročali po naslednjih neželenih reakcijah (redki): atipični subtrohanterni zlomi stegenice in zlomi diafize stegenice (za difosfonate značilen neželeni učinek).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Klinične izkušnje z akutnim prevelikim odmerjanjem so omejene. Bolnike, ki so dobili večje odmerke od priporočenih, je treba skrbno spremljati. Klinično pomembno hipokalcemijo, ki je posledica prevelikega odmerka, lahko odpravimo z dodatkom peroralnega kalcija ali intravensko infuzijo kalcijevega glukonata ali z obema.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje bolezni kosti, difosfonati, oznaka ATC: M05BA08

Mehanizem delovanja

Zoledrsko kislino spada v skupino difosfonatov, ki vsebujejo dušik, in deluje primarno na kost. Je zaviralec resorpcije kosti, ki jo povzročajo osteoklasti.

Farmakodinamični učinki

Difosfonati delujejo selektivno na kosti zaradi svoje velike afinitete do mineralizirane kosti.

Najbolj pomembno molekularno ciljno mesto zoledronske kisline v osteoklastu je encim farnezil pirofosfat-sintaza. Dolgotrajno delovanje zoledronske kisline je mogoče pripisati veliki vezavni afiniteti do aktivnega mesta na farnezil pirofosfat-sintazi in močni vezavni afiniteti do kostnih mineralov.

Zdravljenje z zoledronsko kislino je hitro znižalo stopnjo pregradnje kosti z zvišanih postmenopavzalnih vrednosti; vrednosti označevalcev resorpcije so bile najnižje po 7 dneh, vrednosti označevalcev nastajanja kosti pa po 12 tednih. Po tem so se vrednosti kostnih označevalcev stabilizirale v premenopavzalnem okviru. Pri ponovljenem odmerjanju enkrat letno ni prišlo do progresivnega zniževanja vrednosti označevalcev pregradnje kosti.

Klinična učinkovitost pri zdravljenju postmenopavzalne osteoporoze (PFT)

Učinkovitost in varnost zoledronske kisline 5 mg na leto 3 leta zapored so dokazali pri postmenopavzalnih ženskah (7.736 ženskah, starih 65-89 let), ki so imele: bodisi vrednost T mineralne gostote kosti vratu stegenice $\leq -1,5$, pri tem pa prisotna vsaj dva manjša zloma ali en srednje hud zlom vretenca, ali pa vrednost T mineralne gostote kosti vratu stegenice $\leq -2,5$ z znaki prisotnega enega ali več zlomov vretenc ali brez njih. 85 % bolnic prej še ni prejemale difosfonatov. Ženske, ki so jih pregledovali glede zlomov vretenc, niso sočasno prejemale zdravljenja za zdravljenje osteoporoze, ki so jih sicer lahko prejemale tiste ženske, ki so jih pregledovali samo glede zlomov kolka in kliničnih zlomov. Sočasno zdravljenje osteoporoze je vključevalo: kalcitonin, raloksifen, tamoksifen, hormonsko nadomestno zdravljenje, tibolon; uporaba drugih difosfonatov pri tem ni bila dovoljena. Vse ženske so prejemale dodatke 1.000 do 1.500 mg elementarnega kalcija in vitamina D v odmerkih 400 do 1.200 i.e. dnevno.

Učinek na morfolometrično opredeljene zlome vretenc

Zoledronska kislina je statistično značilno znižala incidenco enega ali več novih zlomov vretenc tako v obdobju treh let kot tudi že po enem letu opazovanja (glejte preglednico 2).

Preglednica 2 Pregled učinkovitosti glede zlomov vretenc po 12, 24 in 36 mesecih

Izid	zoledronska kislina (%)	placebo (%)	absolutno znižanje odstotka zlomov % (IZ)	relativno znižanje odstotka zlomov % (IZ)
vsaj en nov zlom vretenca (v prvem letu)	1,5	3,7	2,2 (1,4; 3,1)	60 (43, 72)**
vsaj en nov zlom vretenca (v prvih dveh letih)	2,2	7,7	5,5 (4,4; 6,6)	71 (62, 78)**
vsaj en nov zlom vretenca (v prvih treh letih)	3,3	10,9	7,6 (6,3; 9,0)	70 (62, 76)**
** p < 0,0001				

Pri bolnikih, ki so bili stari 75 let ali starejši in so prejemale zoledronsko kislino, je bilo tveganje za zlome vretenc za 60 % manjše v primerjavi z bolniki, ki so prejemale placebo (p<0,0001).

Učinek na zlome kolkov

Zoledronska kislina je pokazala stalen učinek v obdobju 3 let, kar je omogočilo 41-odstotno znižanje tveganja za zlom kolkov (95 % IZ: 17 % do 58 %). Delež zlomov kolka je bil 1,44 % v skupini z zoledronsko kislino v primerjavi z 2,49 % v skupini s placebom. Zmanjšanje tveganja je bilo 51-odstotno v skupini bolnikov, ki še niso jemali difosfonatov, in 42-odstotno pri bolnikih, ki so lahko sočasno jemali druga zdravila za zdravljenje osteoporoze.

Učinek na vse klinične zlome

Vsi klinični zlomi so bili dokazani radiografsko in/ali na podlagi kliničnih znakov. Pregled izsledkov je prikazan v preglednici 3.

Preglednica 3 Primerjava incidenc ključnih kliničnih zlomov med obema načinoma zdravljenja v obdobju 3 let

Izid	zoledronska kislina (N=3.875) delež dogodkov (%)	placebo (N=3.861) delež dogodkov (%)	absolutno znižanje deleža zlomov % (IZ)	relativno znižanje tveganja za zlome % (IZ)
katerikoli klinični zlom (1)	8,4	12,8	4,4 (3,0; 5,8)	33 (23; 42)**
klinični zlom vretenca (2)	0,5	2,6	2,1 (1,5; 2,7)	77 (63; 86)**
nevretenčni zlom (1)	8,0	10,7	2,7 (1,4; 4,0)	25 (13; 36)*
*vrednost $p < 0,001$, **vrednost $p < 0,0001$ (1) brez zlomov prstov rok in nog ter zlomov na področju obraza (2) vključno s kliničnimi zlomi prsnih in ledvenih vretenc				

Učinek na mineralno gostoto kosti (bone mineral density - BMD)

Zoledronska kislina je statistično značilno povečala mineralno gostoto kosti ledvene hrbtenice, kolka in distalnega dela koželjnice v primerjavi s placebom po vseh obdobjih opazovanja (po 6, 12, 24 in 36 mesecih). Zdravljenje z zoledronsko kislino je v obdobju 3 let zvečalo mineralno gostoto kosti ledvene hrbtenice za 6,7 %, celotnega kolka za 6,0 %, vratu stegenice za 5,1 % in distalnega dela koželjnice za 3,2 % v primerjavi s placebom.

Histologija kosti

Eno leto po tretjem letnem odmerku so 152 postmenopavzalnim bolnicam z osteoporozo, ki so se zdravile z zoledronsko kislino (N=82) oziroma s placebom (N=70), opravili biopsijo kosti iz grebena črevnice (crista iliaca). Histomorfometrična analiza je pokazala 63 % zmanjšanje pregradnje kosti. Pri bolnicah, ki so se zdravile z zoledronsko kislino, niso odkrili osteomalacije, fibroze kostnega mozga ali tvorbe retikularne kostnine. Označevanje s tetraciklini je bilo mogoče odkriti v vseh 82 biopsijskih vzorcih bolnic, ki so bile zdravljene z zoledronsko kislino z izjemo enega vzorca. Analiza s pomočjo mikroračunalniške tomografije (μ CT) je pokazala povečan volumen trabekularne kostnine in ohranjeno trabekularno strukturo kosti pri bolnicah, ki so se zdravile z zoledronsko kislino, v primerjavi s tistimi, ki so prejemale placebo.

Označevalci pregradnje kosti

V celotnem poteku študije so podskupinam, ki so zajemale od 517 do 1.246 bolnic, v rednih intervalih pregledovali kostno specifično alkalno fosfatazo (bone specific alkaline phosphatase - BSAP), N-končni propeptid kolagena tipa I (N-terminal propeptide of type I collagen - P1NP) v serumu in beta C-telopeptid (b-CTx). Zdravljenje z odmerkom zoledronske kisline 5 mg na leto je statistično značilno znižalo vrednosti kostno specifične alkalne fosfataze po 12 mesecih za 30 % glede na izhodišče. Znižanje se je po 36 mesecih ohranilo na vrednosti 28 % pod izhodiščnimi vrednostmi. Vrednosti N-končnega propeptida kolagena tipa I so se po 12 mesecih statistično značilno znižale za 61 % od izhodiščnih vrednosti, znižanje se je po 36 mesecih ohranilo na vrednosti 52 % pod izhodiščnimi vrednostmi. Vrednosti beta C-telopeptida so se po 12 mesecih statistično značilno znižale za 61 % od izhodiščnih vrednosti, znižanje se je po 36 mesecih ohranilo na vrednosti 55 % pod izhodiščnimi vrednostmi. V celotnem obdobju so bile ob koncu vsakega leta vrednosti označevalcev pregradnje kosti v okviru premenopavzalnih vrednosti. Ponovljeno odmerjanje ni povzročalo nadaljnjega zniževanja vrednosti označevalcev pregradnje kosti.

Učinek na telesno višino

V triletni študiji osteoporozo so enkrat na leto s stadiometrom izmerili telesno višino. V skupini z zoledronsko kislino je bilo zniževanje telesne višine za približno 2,5 mm manjše kot v skupini s placebom (95 % IZ: 1,6 mm, 3,5 mm) [$p < 0,0001$].

Število dni nezmožnosti

Zoledronska kislina je v primerjavi s placebom statistično značilno znižala povprečno število dni z omejeno aktivnostjo za 17,9 dni v primerjavi s placebom in statistično značilno znižala povprečno število dni z omejeno aktivnostjo za 2,9 dni in število dni, v katerih je zaradi zlomov potreben počitek v postelji, za 0,5 dni (v vseh primerih $p < 0,01$).

Klinična učinkovitost pri zdravljenju osteoporoze pri bolnikih s povečanim tveganjem za zlome po nedavnem zlomu kolka (RFT)

Incidenca kliničnih zlomov, vključno z zlomi vretenec, nevretenčnimi zlomi in zlomi kolka, so vrednotili pri 2.127 moških in ženskah, starih 50-95 let (povprečna starost 74,5 let) z nedavnim (v okviru 90 dni) zlomom kolka po lažji poškodbi, ki so jih opazovali povprečno 2 leti med zdravljenjem s študijskim zdravilom. Približno 42 % bolnikov je imelo vrednost T mineralne gostote kosti vratu stegenice pod -2,5 in približno 45 % bolnikov je imelo vrednost T mineralne gostote kosti vratu stegenice nad -2,5. Zoledronska kislina so prejeli enkrat na leto, dokler ni vsaj pri 211 bolnikih v študiji prišlo do dokazanega kliničnega zloma. Koncentracij vitamina D niso merili rutinsko, vendar je večina bolnikov 2 tedna pred infuzijo prejela večji začetni odmerek vitamina D (50.000 do 125.000 i.e. peroralno ali intramuskularno). Vsi preiskovanci so prejeli dodatke 1.000 do 1.500 mg elementarnega kalcija in 800 do 1.200 i.e. vitamina D na dan. Petindevetdeset odstotkov bolnikov je prejelo infuzijo dva ali več tednov po oskrbi zloma kolka, pri tem je bil medijani čas odmerjanja infuzije približno šest tednov po oskrbi zloma kolka. Primarna spremenljivka za oceno učinkovitosti je bila incidenca kliničnih zlomov v celotnem poteku študije.

Učinek na vse klinične zlome

Stopnje incidenc ključnih kliničnih zlomov so prikazane v preglednici 4.

Preglednica 4 **Primerjava incidenc ključnih kliničnih zlomov med obema načinoma zdravljenja**

Izid	zoledronska kislina (N=1.065) delež dogodkov (%)	placebo (N=1.062) delež dogodkov (%)	absolutno znižanje deleža zlomov % (IZ)	relativno znižanje tveganja za zlome % (IZ)
katerikoli klinični zlom (1)	8,6	13,9	5.3 (2.3, 8.3)	35 (16, 50)**
klinični zlom vretenca (2)	1,7	3,8	2.1 (0.5, 3.7)	46 (8, 68)*
nevretenčni zlom (1)	7,6	10,7	3.1 (0.3, 5.9)	27 (2, 45)*
*vrednost $p < 0,05$, **vrednost $p < 0,01$ (1) brez zlomov prstov rok in nog ter zlomov na področju obraza (2) vključno s kliničnimi zlomi prsnih in ledvenih vretenec				

Študija ni bila načrtovana za oceno statistično značilnih razlik glede zlomov kolka, vendar so opažali trend v smeri zmanjševanja pogostosti novih zlomov kolka.

Umrljivost iz kateregakoli vzroka je bila 10 % v skupini, zdravljeni z zoledronsko kislino (101 bolnik), v primerjavi s 13 % v skupini s placebom (141 bolnikov). To ustreza 28-odstotnemu zmanjšanju tveganja za umrljivost iz kateregakoli vzroka ($p=0,01$).

Incidenca zakasnitve celjenja zloma kolka je bila primerljiva med skupinama z zoledronsko kislino (34 [3,2 %]) oziroma s placebom (29 [2,7 %]).

Učinek na mineralno gostoto kosti (bone mineral density - BMD)

V študiji HORIZON-RFT je zdravljenje z zoledronsko kislino ob vseh časih opazovanja pomembno povečalo mineralno gostoto kosti celotnega kolka in vratu stegenice v primerjavi s placebom.

Zdravljenje z zoledronsko kislino je po 24 mesecih v primerjavi s placebom povzročilo povečanje mineralne gostote kosti celotnega kolka za 5,4 % in vratu stegenice za 4,3 %.

Klinična učinkovitost pri moških

V študijo HORIZON-RFT so naključno izbrali 508 moških in 185 bolnikom so po 24 mesecih ocenili mineralno gostoto kosti. Po 24 mesecih so pri bolnikih, ki so prejeli zoledronsko kislino, opazili pomembno 3,6-odstotno povečanje mineralne gostote kosti celotnega kolka, kar je podobno učinkom, ki so jih opazili pri postmenopavzalnih ženskah v študiji HORIZON-PFT. S študijo ni bilo mogoče pokazati zmanjšanja obsega kliničnih zlomov pri moških; incidenca kliničnih zlomov je bila pri moških, zdravljenih z zoledronsko kislino, 7,5 % v primerjavi z 8,7 % pri uporabi placeba.

V drugi študiji z moškimi (študija CZOL446M2308) letna infuzija zoledronske kisline ni bila slabša od tedenske uporabe alendronata glede odstotka spremembe mineralne gostote kosti ledvene hrbtenice po 24 mesecih v primerjavi z izhodiščem.

Klinična učinkovitost pri osteoporozi zaradi dolgotrajnega zdravljenja s sistemskimi glukokortikoidi

Učinkovitost in varnost zdravljenja pri zdravljenju in preprečevanju osteoporoze, do katere pride zaradi dolgotrajnega zdravljenja s sistemskimi glukokortikoidi, so ocenjevali v randomizirani, multicentrični, dvojno slepi, stratificirani, aktivno kontrolirani študiji z 833 moškimi in ženskami, starimi od 18 do 85 let (s povprečno starostjo 56,4 leta pri moških in 53,5 let pri ženskah), ki so peroralno jemali več kot 7,5 mg prednizona na dan (ali ekvivalent). Bolnike so stratificirali v dve podskupini glede na trajanje zdravljenja z glukokortikoidi pred randomizacijo (≤ 3 mesece oziroma > 3 mesece). Študija je trajala eno leto. Bolnike so randomizirali tako, da so prejeli bodisi zoledronsko kislino v enkratni infuziji 5 mg ali risedronat v odmerku 5 mg enkrat na dan peroralno eno leto. Vsi bolniki so prejeli dodatke 1.000 mg elementarnega kalcija in 400 do 1.000 i.e. vitamina D na dan. Učinkovitost je bila dokazana, če se je pokazalo, da zoledronska kislina ni bila slabša od risedronata glede odstotne spremembe mineralne gostote kosti ledvene hrbtenice po 12 mesecih v primerjavi z izhodiščno vrednostjo, in sicer posebej v podskupini za zdravljenje in posebej v podskupini za preprečevanje osteoporoze. Bolniki so v letu, ko je potekala študija, večinoma nadaljevali zdravljenje z glukokortikoidi.

Učinek na mineralno gostoto kosti (bone mineral density - BMD)

Po 12 mesecih je bilo povečanje mineralne gostote kosti ledvene hrbtenice in vratu stegenice statistično značilno večje v skupini bolnikov, ki so prejeli zoledronsko kislino, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli risedronat (vse vrednosti $p < 0,03$). V podskupini bolnikov, ki so prejeli glukokortikoide več kot 3 mesece pred randomizacijo, je zoledronska kislina povečala mineralno gostoto kosti ledvene hrbtenice za 4,06 % v primerjavi z 2,71 % pri uporabi risedronata (z razliko povprečij: 1,36 %; $p < 0,001$). V podskupini bolnikov, ki so prejeli glukokortikoide 3 mesece ali manj pred randomizacijo, je zoledronska kislina povečala mineralno gostoto kosti ledvene hrbtenice za 2,60 % v primerjavi z 0,64 % pri uporabi risedronata (z razliko povprečij: 1,96 %; $p < 0,001$). S študijo ni bilo mogoče pokazati manjše pogostosti kliničnih zlomov v primerjavi z uporabo risedronata. V skupini z zoledronsko kislino je bila incidenca zlomov 8 v primerjavi z incidenco 7 v skupini z risedronatom ($p=0,8055$).

Klinična učinkovitost pri zdravljenju Pagetove bolezni kosti

Zoledronsko kislino so proučevali pri bolnicah in bolnikih, starejših od 30 let, z rentgenološko potrjeno primarno blago do zmerno Pagetovo boleznijo kosti (mediana aktivnost alkalne fosfataze v serumu je bila 2,6 do 3-krat večja od zgornje meje starostno specifičnega normalnega referenčnega območja v času vstopa v študijo).

Ena infuzija 5 mg zoledronske kisline se je izkazala za bolj učinkovito kot odmerek 30 mg risedronata na dan v 2 mesecih v dveh 6-mesečnih primerjalnih preskusih. Po 6 mesecih je zoledronska kislina pokazala 96-odstotno (169/176) oziroma 89-odstotno odzivnost (156/176) oziroma pogostost normalizacije vrednosti serumske alkalne fosfataze (SAP) v primerjavi s 74 % (127/171) oziroma 58 % (99/171) pri risedronatu (v vseh primerih $p < 0,001$).

V združenih rezultatih so po 6 mesecih za zoledronsko kislino in risedronat ugotovili podobno zmanjšanje rezultatov ugotavljanja intenzivnosti bolečine in njenega oviranja vsakdanjih aktivnosti glede na izhodišče.

Bolniki, ki so se odzvali na zdravljenje v 6-mesečni osnovni študiji, so veljali za primerne za podaljšano spremljanje. Od 153 bolnikov, zdravljenih z zoledronsko kislino, in 115 bolnikov, zdravljenih z risedronatom, ki so bili vključeni v študijo podaljšane opazovanja, je bil po povprečnem trajanju spremljanja 3,8 let od časa odmerjanja delež bolnikov, ki so zaključili svoje sodelovanje v podaljšanem obdobju opazovanja, ker so potrebovali ponovno zdravljenje (po presoji zdravnika), večji v skupini bolnikov, ki so prejeli risedronat, (48 bolnikov oziroma 41,7 %) kot v skupini bolnikov, ki so prejeli zoledronsko kislino (11 bolnikov oziroma 7,2 %). Povprečen čas od začetnega zdravljenja do prekinitve sodelovanja v podaljšanem obdobju opazovanja zaradi potrebe po ponovnem zdravljenju Pagetove bolezni je bil daljši pri uporabi zoledronske kisline (7,7 let) kot pri uporabi risedronata (5,1 let).

Šest bolnikov, pri katerih je prišlo do terapevtskega odziva 6 mesecev po zdravljenju z zoledronsko kislino, kasneje v obdobju podaljšane spremljanja pa do recidiva bolezni, je ponovno prejelo zoledronsko kislino, pri čemer je interval med začetnim in ponovnim zdravljenjem v povprečju znašal 6,5 let. Pri petih od teh šestih bolnikov je bila vrednost alkalne fosfataze v serumu po 6 mesecih v okviru normalnih vrednosti (po principu zadnje izmerjene vrednosti prenesene naprej (Last Observation Carried Forward, LOCF)).

Histologijo kosti so ovrednotili pri 7 bolnikih s Pagetovo boleznijo 6 mesecev po zdravljenju s 5 mg zoledronske kisline. Rezultati biopsije kosti so pokazali, da je kost normalne kvalitete brez znakov okvare remodeliranja ali motenj mineralizacije. Dobljeni rezultati so se skladali z dokazi biokemijskih označevalcev normalizacije pregradnje kosti.

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveze za predložitev rezultatov študij referenčnega zdravila, ki vsebuje zoledronsko kislino za vse skupine pediatrične populacije s Pagetovo boleznijo kosti, za osteoporozo pri postmenopavzalnih ženskah s povečanim tveganjem za zlome, za osteoporozo pri moških s povečanim tveganjem za zlome in za preprečevanje kliničnih zlomov po zlomu kolka pri ženskah in moških (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Enkratne in večkratne 5-minutne in 15-minutne infuzije po 2, 4, 8 in 16 mg zoledronske kisline so pri 64 bolnikih dale naslednje farmakokinetične podatke, za katere so ugotovili, da so neodvisni od odmerka.

Porazdelitev

Po začetku infundiranja zoledronske kisline so se koncentracije zdravilne učinkovine v plazmi hitro zvišale, dosegle ob koncu infundiranja vrh, ki mu je sledilo hitro znižanje na <10 % najvišje dosežene vrednosti po 4 urah in na <1 % najvišje dosežene vrednosti po 24 urah, čemur je sledilo dolgotrajno obdobje zelo nizkih koncentracij, ki niso presegle 0,1 % najvišje vrednosti.

Izločanje

Intravensko dana zoledronska kislina se odstranjuje iz telesa s trifaznim procesom: hitro dvofazno izginotje iz sistemskega krvnega obtoka z razpolovnima časoma $t_{1/2\alpha}$ 0,24 ure in $t_{1/2\beta}$ 1,87 ure, ki mu sledi dolga faza izločanja s končnim razpolovnim časom izločanja $t_{1/2\gamma}$ 146 ur. Po večkratnih odmerkih zdravila, danih vsakih 28 dni, se zdravilna učinkovina ni kopičila v plazmi. Obe zgodnji obdobji prisotnosti zdravila v obtoku (α in β , z zgoraj navedenima vrednostima $t_{1/2}$) sta po vsej verjetnosti obdobji hitrega privzema v kostnino in izločanja preko ledvic.

Zoledronska kislina se ne presnavlja in se izloča nespremenjena skozi ledvice. V prvih 24 urah se v seč izloči 39 ± 16 % danega odmerka, preostanek pa se predvsem veže v kostno tkivo. V kostno tkivo se vežejo vsi difosfonati, verjetno zaradi svoje zgradbe, ki je podobna pirofosfatu. Zoledronska kislina

se, tako kot drugi difosfonati, zelo dolgo zadržuje v kosteh. Iz kostnega tkiva se zelo počasi sprošča nazaj v sistemski krvni obtok in se izloča iz telesa skozi ledvice. Celotni sistemski očistek je $5,04 \pm 2,5$ l/h, je neodvisen od odmerka in nanj ne vplivajo spol, starost, rasa ali telesna masa. Pokazali so, da je variabilnost plazemskega očistka zoledronske kisline med preiskovanci 36 %, pri posameznem preiskovancu pa 34 %. Podaljšanje časa infundiranja s 5 na 15 minut je povzročilo 30-odstotno znižanje koncentracije zoledronske kisline ob koncu infundiranja, ni pa vplivalo na površino pod krivuljo plazemske koncentracije v odvisnosti od časa.

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Študij medsebojnega delovanja z zoledronske kisline in drugimi zdravili niso izvedli. Ker človek ne presnavlja zoledronske kisline in ker so ugotovili, da ta zdravilna učinkovina v manjši meri ali pa sploh ne deluje kot neposredno delujoči in/ali ireverzibilni, od presnove odvisni, zaviralec encimov P450, ni verjetno, da bi zoledronska kislina zmanjšala presnovni očistek snovi, ki se presnavljajo prek encimskega sistema citokrom P450. Zoledronska kislina se ne veže v veliki meri na beljakovine plazme (vezana je približno v 43-55 %), vezava pa je neodvisna od koncentracije. Zato interakcije, ki se kažejo kot izrivanje zdravil pretežno vezanih na beljakovine, niso verjetne.

Posebne skupine bolnikov (glejte poglavje 4.2)

Okvara ledvic

Ledvični očistek zoledronske kisline korelira z očistkom kreatinina. Ledvični očistek je znašal 75 ± 33 % očistka kreatinina, ki je pri 64 proučevanih bolnikih pokazal srednjo vrednost 84 ± 29 ml/min (obseg 22 do 143 ml/min). Majhno zvečanje $AUC_{(0-24hr)}$ za okrog 30 do 40 %, ki so ga opazili pri bolnikih z blago do zmerno ledvično okvaro v primerjavi z bolniki z normalnim ledvičnim delovanjem, in odsotnost kopičenja zdravila ob večkratnih odmerkih, ne glede na ledvično delovanje, kažeta, da prilagajanje odmerka zoledronske kisline pri blagi ($Cl_{cr} = 50$ do 80 ml/min) in zmerni ledvični okvari z znižanim očistkom kreatinina do 35 ml/min ni potrebno. Uporaba zoledronske kisline je pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 35 ml/min) kontraindicirana zaradi povečanega tveganja za odpoved ledvic pri tej populaciji.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Akutna toksičnost

Največji ne-lethalen enkratni intravenski odmerek je bil 10 mg/kg telesne mase pri miših in 0,6 mg/kg pri podganah. Psi, ki so jim v študijah infundirali enkratne odmerke, so dobro in brez učinkov na ledvice prenašali odmerek 1,0 mg/kg (6-kratna priporočena terapevtska izpostavljenost pri človeku na podlagi AUC), infundiran v času 15 minut.

Subkronična in kronična toksičnost

V študijah z intravenskim infundiranjem so dokazali ledvično prenosljivost za zoledronske kisline pri podganah, ki so jim dajali odmerek 0,6 mg/kg v 15-minutnih infuzijah v 3-dnevni presledkih (kumulativni odmerek je ustrežal ravni AUC, ki so bile približno 6-krat večje od terapevtske izpostavljenosti pri človeku). Psi pa so dobro prenesli pet 15-minutnih infuzij po 0,25 mg/kg, danih v 2- do 3-tedenskih presledkih (kumulativni odmerek, ki je ustrežal 7-kratni terapevtski izpostavljenosti pri človeku). V študijah z intravenskimi bolusi so se odmerki, ki so jih živali dobro prenašale, zmanjševali s podaljševanjem študije: odmerek 0,2 oziroma 0,02 mg/kg na dan so podgane in psi dobro prenašali 4 tedne, medtem ko so tako podgane kot psi 52 tednov dolgo dajanje zdravila dobro prenašali le v odmerku 0,01 mg/kg oziroma 0,005 mg/kg.

Dolgotrajno večkratno dajanje pri kumulativnih izpostavljenostih, ki močno presegajo največjo nameravano izpostavljenost pri človeku, je povzročilo toksikološke učinke v drugih organih, vključno z gastrointestinalnim traktom in jetri, in na mestu intravenske aplikacije. Klinični pomen teh ugotovitev ni znan. Najpogostnejša ugotovitev v študijah s ponavljajočimi se odmerki je bila, da se je povečala primarna spongioza v metafizah dolgih kosti pri rastočih živalih pri skoraj vseh odmerkih. Ta podatek odraža farmakološko protiresorpcijsko aktivnost učinkovine.

Reprodukтивna toksičnost

Študije teratogenosti so opravili pri dveh živalskih vrstah, pri obeh s subkutano uporabo. Teratogenost so ugotovili pri podganah v odmerkih $\geq 0,2$ mg/kg, ki se je kazala v obliki zunanjih, visceralnih in skeletnih malformacij. Distocijo so ugotovili pri najnižjem odmerku (0,01 mg/kg telesne mase), ki so ga preskušali pri podganah. Pri kuncih niso opazili teratogenih učinkov ali učinkov na zarodek ali plod, čeprav je bila toksičnost za mater pri odmerku 0,1 mg/kg znatna zaradi znižanih koncentracij kalcija v serumu.

Mutagenost in kancerogeni potencial

Zoledronska kislina v opravljenih testih mutagenosti ni bila mutagena, testiranje kancerogenosti pa ni dalo nikakršnih dokazov o kancerogenem potencialu.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol
natrijev citrat
voda za injekcije

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 100 ml vialo, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

6.2 Inkompatibilnosti

To zdravilo ne sme priti v stik z raztopinami, ki vsebujejo kalcij. Tega zdravila ne smete mešati ali dajati intravensko skupaj z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

18 mesecev

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta dokazani za 24 ur pri temperaturi 2 °C – 8 °C in 25 °C.

Iz mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj. Če ga uporabnik ne uporabi takoj, je sam odgovoren za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo. Čas shranjevanja naj praviloma ne presega 24 ur pri 2 °C – 8 °C.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila. Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Plastenka iz cikloolefinskega polimera z zamaškom iz klorobutila/butila in pečatom iz aluminija z vijolično plastično dvižno zaporko.

Ena plastenka vsebuje 100 ml raztopine.

Zdravilo Zoledronska kislina Teva Generics je na voljo v pakiranjih po 1, 5 ali 10 plastenk. Pakiranj po 5 in 10 plastenk sta na voljo v skupnem pakiranju.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Samo za enkratno uporabo.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.
Uporabiti smete samo bistro raztopino brez delcev in nespremenjene barve.

Če je raztopina zdravila ohlajena, pustite, da se pred uporabo segreje na sobno temperaturo.
Med pripravo infuzije uporabljajte aseptične tehnike.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 1. april 2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

Zoledronska kislina Teva Generics 5 mg raztopina za infundiranje v vrečah

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena vreča s 100 ml raztopine vsebuje 5 mg zoledronske kisline (v obliki monohidrata).

En ml raztopine vsebuje 0,05 mg zoledronske kisline (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za infundiranje

Bistra in brezbarvna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje osteoporoze

- pri postmenopavzalnih ženskah
- pri odraslih moških

s povečanim tveganjem za zlome vključno s tistimi z nedavnim zlomom kolka po lažji poškodbi.

Zdravljenje osteoporoze zaradi dolgotrajnega zdravljenja s sistemskimi glukokortikoidi

- pri postmenopavzalnih ženskah
- pri odraslih moških,

pri katerih obstaja povečano tveganje za zlom.

Zdravljenje Pagetove bolezni kosti pri odraslih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Preden bolniki dobijo zoledronsko kislino, morajo biti primerno hidrirani. To je posebno pomembno za starejše in za bolnike, ki jemljejo tudi diuretike.

Skupaj z dajanjem zoledronske kisline se priporoča zadostno uživanje kalcija in vitamina D.

Osteoporoza

Za zdravljenje postmenopavzalne osteoporoze, osteoporoze pri moških in osteoporoze zaradi dolgotrajnega zdravljenja s sistemskimi glukokortikoidi je priporočen odmerek ena intravenska infuzija s 5 mg zoledronske kisline enkrat na leto.

Optimalno trajanje zdravljenja osteoporoze z difosfonati še ni določeno. Potrebo po nadaljevanju zdravljenja z zoledronsko kislino je treba periodično ponovno oceniti glede na koristi in tveganja za posameznega bolnika, še posebno po 5 letih ali več uporabe.

Pri bolnikih z nedavnim zlomom kolka po lažji poškodbi je priporočeno dati infuzijo zoledronske kisline najmanj dva tedna po oskrbi zloma kolka (glejte poglavje 5.1). Pri bolnikih z nedavnim zlomom kolka po lažji poškodbi je pred prvo infuzijo zoledronske kisline priporočen večji začetni odmerek vitamina D 50.000 do 125.000 i.e. peroralno ali intramuskularno.

Pagetova bolezen

Za zdravljenje Pagetove bolezni smejo zoledronsko kislino predpisovati samo zdravniki, ki imajo izkušnje z zdravljenjem Pagetove bolezni kosti. Priporočeni odmerek je ena intravenska infuzija s 5 mg zoledronske kisline. Pri bolnikih s Pagetovo boleznijo je zelo priporočeno zadostno dodajanje kalcija, ki ustreza vsaj 500 mg elementarnega kalcija, dvakrat na dan vsaj 10 dni po uporabi zoledronske kisline (glejte poglavje 4.4).

Ponovno zdravljenje Pagetove bolezni: Po začetnem zdravljenju Pagetove bolezni z zoledronsko kislino opažajo pri bolnikih, ki se odzovejo na zdravljenje, obdobje dolgotrajne remisije. Ponovno zdravljenje Pagetove bolezni kosti pomeni dodatno intravensko infuzijo zoledronske kisline 5 mg eno leto ali več po začetnem zdravljenju bolnikov, pri katerih pride do ponovitve bolezni. O ponovnem zdravljenju Pagetove bolezni je na voljo omejeno število podatkov (glejte poglavje 5.1).

Posebne skupine bolnikov

Bolniki z ledvično okvaro

zoledronska kislina je kontraindicirana pri bolnikih z očistkom kreatinina < 35 ml/min (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Za bolnike z očistkom kreatinina ≥ 35 ml/min ni potrebno prilagajanje odmerjanja.

Bolniki z jetrno okvaro

Prilagajanje odmerjanja ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Starejši bolniki (≥ 65 let)

Prilagajanje odmerjanja ni potrebno, ker so vrednosti biološke uporabnosti, porazdelitve in izločanja iz telesa pri starejših bolnikih in mlajših preiskovancih podobne.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zoledronske kisline pri otrocih in mladostnikih starih do 18 let nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

intravenska uporaba

Zoledronska kislina (5 mg v 100 ml raztopine, pripravljene za infuzijo) se aplicira prek infuzijskega sistema s prezračevanjem in sicer s stalno hitrostjo infundiranja. Čas infundiranja ne sme biti krajši od 15 minut. Za informacije o infundiranju zdravila Zoledronska kislina Teva Generics glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino, katerega od difosfonatov ali katero koli pomožno snov navedeno v poglavju 6.1.
- Bolniki s hipokalcemijo (glejte poglavje 4.4).
- Huda okvara ledvic z očistkom kreatinina < 35 ml/min (glejte poglavje 4.4).
- Nosečnost in dojenje (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Ledvična funkcija

Uporaba zoledronske kisline pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 35 ml/min) je kontraindicirana zaradi povečanega tveganja za odpoved pri tej populaciji.

Po odmerjanju zoledronske kisline so opažali okvare ledvic (glejte poglavje 4.8), zlasti pri bolnikih s predhodno ledvično disfunkcijo ali z drugimi dejavniki tveganja, kar vključuje višjo starost bolnika, sočasno uporabo nefrotoksičnih zdravil, diuretičnega zdravljenja (glejte poglavje 4.5) ali dehidracijo po odmerjanju zoledronske kisline. Po prejemu enkratnega odmerka so pri bolnikih opazili okvaro ledvic. Pri bolnikih s predhodno okvaro ledvic ali s katerim od zgoraj navedenih dejavnikov tveganja je redko prišlo do ledvične odpovedi, zaradi katere bi bila potrebna dializa ali bi se končala s smrtjo.

Da bi zmanjšali tveganje za neželene učinke na ledvice je treba upoštevati naslednje previdnostne ukrepe:

- Pred vsakim odmerjanjem zoledronske kisline je treba izračunati očistek kreatinina glede na dejansko maso po Cockcroft-Gaultovi formuli.
- Pri bolnikih s predhodno zmanjšanim delovanjem ledvic je lahko prehodno zvišanje koncentracije kreatinina v serumu bolj izrazito.
- Pri bolnikih s povečanim tveganjem je treba razmisliti o spremljanju koncentracije kreatinina v serumu.
- Pri sočasni uporabi zoledronske kisline z drugimi zdravili, ki lahko vplivajo na delovanje ledvic, je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.5).
- Pred odmerjanjem zoledronske kisline morajo biti bolniki, zlasti starejši in tisti, ki jemljejo diuretike, primerno hidrirani.
- Posamezen odmerek zoledronske kisline ne sme presegati 5 mg, infuzija pa mora trajati najmanj 15 minut (glejte poglavje 4.2).

Hipokalcemija

Že obstoječo hipokalcemijo je treba zdraviti z zadostnim vnosom kalcija in vitamina D še pred uvedbo zdravljenja z zoledronsko kislino (glejte poglavje 4.3). Učinkovito je treba zdraviti tudi druge motnje presnove elektrolitov (kot sta zmanjšano delovanje ostanika obščitnice in okvarjena absorpcija kalcija v črevesju). Zdravniki naj pretehtajo potrebo po kliničnem spremljanju teh bolnikov.

Povečana pregradnja kosti je značilnost Pagetove bolezni kosti. Zaradi hitrega začetka delovanja zoledronske kisline na pregradnjo kosti se utegne razviti prehodna hipokalcemija, ki je včasih simptomatska in ki je navadno najbolj izražena v prvih 10 dneh po infuziji zoledronske kisline (glejte poglavje 4.8).

Skupaj z dajanjem zoledronske kisline je priporočeno zadostno uživanje kalcija in vitamina D. Poleg tega je zelo priporočljivo bolnikom s Pagetovo boleznijo zagotoviti zadostno dodajanje kalcija, ki ustreza vsaj 500 mg elementarnega kalcija, dvakrat na dan vsaj 10 dni po uporabi zoledronske kisline (glejte poglavje 4.2).

Bolnike je treba poučiti o simptomih hipokalcemije in jim med obdobjem tveganja nuditi ustrezno klinično spremljanje. Bolnikom s Pagetovo boleznijo je priporočljivo izmeriti vrednost kalcija v serumu pred infuzijo zoledronske kisline.

Pri bolnikih, ki jemljejo difosfonate, vključno zoledronsko kislino, so redko poročali o hudih bolečinah v kosteh, sklepih in/ali mišicah, ki so bolnike občasno onesposobile (glejte poglavje 4.8).

Osteonekroza čeljusti

O osteonekrozi čeljusti so poročali pri bolnikih, ki so prejeli zoledronsko kislino. V mnogih primerih, o katerih so poročali, je bila povezana z zobozdravstvenimi posegi, kot je ekstrakcija zoba. Pri bolnikih s spremljajočimi dejavniki tveganja (na primer rak, kemoterapija, antiangiogena zdravila, kortikosteroidi, slaba ustna higiena) je treba pred začetkom zdravljenja z difosfonati razmisliti o zobozdravniškem pregledu z ustreznimi preventivnimi zobozdravstvenimi ukrepi. Ti bolniki se morajo med zdravljenjem, če se le da, izogibati invazivnim zobozdravstvenim posegom. Pri bolnikih, pri katerih se med difosfonatnim zdravljenjem razvije osteonekroza čeljusti, lahko stomatološka operacija poslabša stanje. Za bolnike, pri katerih je zobozdravstveni poseg potreben, ni na voljo nikakršnih podatkov, ki bi kazali na to, ali prekinitev difosfonatnega zdravljenja zmanjša tveganje za osteonekrozo čeljusti. Lečeči zdravnik naj se pri vodenju zdravljenja posameznega bolnika opira na klinično presojo na podlagi ocene individualnega razmerja med koristjo in tveganjem.

Atipičen zlom stegenice

Pri zdravljenju z difosfonati, še posebej pri dolgotrajnem zdravljenju osteoporoze, so poročali o atipičnih subtrohanternih zlomih stegenice in zlomih diafize stegenice. Ti prečni ali kratki poševni zlomi se lahko pojavljajo kjerkoli na stegenici, od mesta tik pod malim trohanterjem do tik nad suprakondilarno grčo. Zlomi so se pojavljali po minimalni poškodbi ali brez nje. Nekateri bolniki občutijo bolečino v stegnu ali dimljah, ki je pogosto povezana z značilnostmi stresnega zloma in se pojavi več tednov ali mesecev pred pojavom popolnega zloma stegenice. Zlomi so pogosto obojestranski; zato je treba pri bolnikih, ki so utrpeli zlom srednjega dela stegenice in se zdravijo z difosfonati, pregledati tudi kontralateralno stegenico. Poročali so tudi o slabem celjenju teh zlomov. Pri bolnikih, pri katerih obstaja sum na atipičen zlom stegenice, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z difosfonati do pregleda, na katerem bo ovrednoteno razmerje med koristmi in tveganji za posameznega bolnika.

Bolnikom je treba svetovati, naj v času zdravljenja z difosfonati sporočijo kakršnekoli bolečine v stegnu, kolku ali dimljah, vsakega bolnika z navedenimi simptomi pa je treba pregledati glede nepopolnega zloma stegenice.

Splošno

Obstajajo druga zdravila, ki vsebujejo zdravilno učinkovino zoledronska kislina in se uporabljajo za onkološke indikacije. Bolniki, ki prejema zdravilo Zoledronska kislina Teva Generics, ne smejo istočasno prejemati teh zdravil ali kateri koli druge difosfonate, saj skupni učinki teh zdravil niso znani.

Incidenca simptomov po odmerjanju, ki nastopijo v prvih treh dneh po aplikaciji zdravila Zoledronska kislina Teva Generics, je mogoče znižati z jemanjem paracetamola ali ibuprofena kmalu po aplikaciji zdravila Zoledronska kislina Teva Generics.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 100 ml, kar v bistvu pomeni "brez natrija."

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja z drugimi zdravili niso izvedli. Zoledronska kislina se sistemsko ne presnavlja ter *in vitro* ne vpliva na encime citokroma P450 pri človeku (glejte poglavje 5.2). Zoledronska kislina se ne veže v veliki meri na beljakovine plazme (vezana je približno v 43-55 %), zato interakcije, ki se kažejo kot izrinjanje zdravil pretežno vezanih na beljakovine, niso verjetne.

Zoledronska kislina se izloča iz telesa skozi ledvice. Kadar uporabljamo zoledrsko kislino skupaj z zdravili, ki lahko znatno vplivajo na delovanje ledvic (npr. z aminoglikozidi ali diuretiki, ki lahko povzročijo dehidracijo), je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih z okvaro ledvic lahko pride do povečane sistemske izpostavljenosti spremljajočim zdravilom, ki se izločajo predvsem preko ledvic.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Uporaba zoledronske kisline v nosečnosti je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Ni zadostnih podatkov o uporabi zoledronske kisline pri nosečnicah. Študije z zoledrsko kislino pri živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja, med drugim tudi malformacije (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano.

Dojenje

Uporaba zoledronske kisline v času dojenja je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Ni znano, ali se zoledronska kislina izloča v materino mleko pri ljudeh.

Ženske v rodni dobi

Uporaba zoledronske kisline ni priporočena pri ženskah v rodni dobi.

Plodnost

Neželene učinke zoledronske kisline na plodnost generacije staršev in prve generacije potomcev so ocenjevali na podganah. Prišlo je do poudarjenega framakološkega delovanja, domnevno zaradi zaviranja mobilizacije kalcija iz kosti, ki ga povzroča proučevano zdravilo. To je v obdobju okrog poroda povzročalo hipokalcemijo (kar je značilno za celo skupino difosfonatov), distocijo in predčasno prekinitev študije. Na podlagi teh rezultatov ni mogoče ugotavljati dejanskega vpliva zoledronske kisline na plodnost pri ljudeh.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Zoledronska kislina Teva Generics nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Neželeni učinki, kot je na primer omotičnost, lahko vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji, vendar študij o takem vplivu zoledronske kisline niso izvedli.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih lastnosti zdravila

Deleži vseh bolnikov, pri katerih je prišlo do neželenih učinkov, so bili po prvi infuziji 44,7 %, po drugi infuziji 16,7 %, po tretji infuziji pa 10,2 %. Po prvi infuziji so bile incidence posameznih neželenih učinkov naslednje: zvišana telesna temperatura (17,1 %), mialgija (7,8 %), gripi podobni simptomi (6,7 %), artralgijska (4,8 %) in glavobol (5,1 %). Incidenca teh učinkov je izrazito upadla pri naslednjih letnih odmerjanjih zoledronske kisline. Večina teh učinkov je nastopila v prvih treh dneh po aplikaciji zoledronske kisline. Večina teh učinkov je bila blagih do zmernih, izzveneli so v treh dneh po nastopu. V manjši študiji, v kateri so uporabljali spodaj opisano profilakso proti neželenim učinkom, so bili deleži vseh bolnikov, pri katerih je prišlo do neželenih učinkov, nižji, in sicer po prvi infuziji 19,5 %, po drugi infuziji 10,4 %, po tretji infuziji pa 10,7 %.

V študiji HORIZON – študiji pomembnih zlomov (Pivotal Fracture Trial [PFT], glejte poglavje 5.1) je bila skupna incidenca atrijske fibrilacije pri bolnikih, ki so prejeli zoledronsko kislino, 2,5 % (pri 96 od 3.862 bolnikov), pri bolnikih, ki so prejeli placebo, pa 1,9 % (pri 75 od 3.852 bolnikov). Delež atrijske fibrilacije, ki so jo opredelili kot resen neželjen dogodek, je bil pri bolnikih, ki so prejeli zoledronsko kislino, višji (1,3 %) (pri 51 od 3.862 bolnikov) v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (0,6 %) (pri 22 od 3.852 bolnikov). Mehanizem, na katerem temelji višja incidenca atrijske fibrilacije, ni znan. V študijah osteoporoze (v PFT, v študiji HORIZON – študiji ponovnih zlomov (Recurrent Fracture Trial [RFT]) sta bili združeni incidenti atrijske fibrilacije primerljivi med zoledronsko kislino (2,6 %) in placebom (2,1 %). Združeni incidenti atrijske fibrilacije, ki so jo opredelili kot resen neželjen dogodek, sta bili 1,3 % pri zoledronski kislini in 0,8 % pri placebu.

Tabelaričen prikaz neželenih učinkov

Neželeni učinki v preglednici 1 so navedeni glede na organski sistem po MedDRA klasifikaciji in glede na kategorijo pogostnosti. Kategorije pogostnosti so opredeljene z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1

Infekcijske in parazitske bolezni	<i>občasni</i>	gripa, nazofagitis
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	<i>občasni</i>	anemija

Bolezni imunskega sistema	<i>pogostnost neznana**</i>	preobčutljivostne reakcije, vključno z redkimi primeri bronhospazma, urtikarije in angioedema in z zelo redkimi primeri anafilaktične reakcije/šoka
Presnovne in prehranske motnje	<i>pogosti občasni</i>	hipokalcemija* anoreksija, zmanjšan apetit
Psihiatrične motnje	<i>občasni</i>	nespečnost
Bolezni živčevja	<i>pogosti občasni</i>	glavobol, omotičnost letargija, parestezija, somnolenca, tremor, sinkopa, motnje okušanja
Očesne bolezni	<i>pogosti občasni redki neznana**</i>	očesna hiperemija konjunktivitis, bolečina v očesu uveitis, episkleritis, iritis vnetje beločnice in orbite
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	<i>občasni</i>	vrtočlavica
Srčne bolezni	<i>pogosti občasni</i>	atrijska fibrilacija palpitacije
Žilne bolezni	<i>občasni neznana**</i>	hipertenzija, navali rdečice hipotenzija (pri nekaterih od teh bolnikov so bili že prej prisotni dejavniki tveganja)
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	<i>občasni</i>	kašelj, dispneja
Bolezni prebavil	<i>pogosti občasni</i>	navzea, bruhanje, driska dispepsija, bolečine v zgornjem delu trebuha, bolečine v trebuhu, gastroezofagealna refluksna bolezen, obstipacija, suha usta, vnetje požiralnika, zobobol, gastritis [#]
Bolezni kože in podkožja	<i>občasni</i>	izpuščaji, čezmerno znojenje, srbenje, rdečina
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	<i>pogosti občasni redki neznana**</i>	mialgija, artralgijske bolečine v kosteh, bolečine v hrbtu, bolečine v okončinah bolečina v vratu, mišičnoskeletna okorelost, otekanje sklepov, mišični spazmi, bolečine v rami, mišičnoskeletna bolečina v prsnem košu, mišičnoskeletna bolečina, okorelost sklepov, artritis, šibkost mišic atipični subtrohanterni zlomi stegenice in zlomi diafize stegenice† (za difosfonate značilen neželeni učinek) osteonekroza čeljusti (glejte poglavji 4.4 in 4.8 odstavka Učinki po skupinah)
Bolezni sečil	<i>občasni neznana**</i>	zvišana vrednost kreatinina v krvi, polakisurija, proteinurija okvara ledvic; pri bolnikih s predhodno ledvično disfunkcijo ali z drugimi dejavniki tveganja, kot so višja starost bolnika, sočasna uporaba nefrotoksičnih zdravil, diuretičnega zdravljenja ali dehidracija v času po infuziji, so

		poročali o redkih primerih odpovedi ledvic, pri kateri je potrebna dializa, in redkih primerih s smrtnim izidom (glejte poglavji 4.4 in 4.8 odstavek Učinki po skupinah)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	<i>zelo pogosti</i>	povišana telesna temperatura
	<i>pogosti</i>	gripi podobni simptomi, mrzlica, utrujenost, astenija, bolečine, splošno slabo počutje, reakcija na mestu injiciranja
	<i>občasni</i>	periferni edemi, žeja, reakcija akutne faze vnetja, nekardiogena bolečina v prsnem košu
	<i>neznana**</i>	dehidracija zaradi simptomov po odmerjanju, kot so zvišana telesna temperatura, bruhanje in driska
Preiskave	<i>pogosti</i>	zvišana vrednost C-reaktivnega proteina
	<i>občasni</i>	znižana vrednost kalcija v krvi

pri bolnikih, ki so sočasno jemali glukokortikoide.

* pogosto samo pri Pagetovi bolezni.

** na podlagi postmarketinških poročil; pogostnostni ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov.

† ugotovljeno z izkušnjami v obdobju po prihodu zdravila na trg.

Opis izbranih neželenih učinkov

Učinki po skupinah:

Okvara ledvic

Zoledronska kislina povezujejo z okvaro ledvic ki se kaže kot poslabšanje delovanja ledvic (zvišanje vrednosti kreatinina v serumu) in v redkih primerih z akutno odpovedjo ledvic. Po uporabi zoledronske kisline so opazili okvaro ledvic, posebno pri bolnikih s predhodno ledvično disfunkcijo ali z dodatnimi dejavniki tveganja (npr. višja starost bolnika, onkološki bolniki s kemoterapijo, spremljajoča nefrotoksična zdravila, spremljajoče diuretično zdravljenje, huda dehidracija). Večina teh bolnikov je prejela odmerek 4 mg vsake 3-4 tedne, težave pa so opažali tudi pri bolnikih po enem samem odmerku.

V kliničnih preskušanjih pri osteoporozi sta bili v treh letih sprememba očistka kreatinina (ki so jo merili enkrat letno pred odmerjanjem) in incidenca odpovedi ter okvare ledvic primerljivi med skupinama z zoledronsko kislino in s placebom. V prvih 10 dneh po odmerjanju je prišlo do prehodnega zvišanja vrednosti kreatinina v serumu pri 1,8 % bolnikov v skupini z zoledronsko kislino v primerjavi z 0,8 % bolnikov v skupini s placebom.

Hipokalcemija

V kliničnih preskušanjih pri osteoporozi je pri 0,2 % bolnikov prišlo do opaznega znižanja koncentracij kalcija v serumu (manj kot 1,87 mmol/l) po aplikaciji zoledronske kisline. Simptomatskih primerov hipokalcemije niso opažali.

V preskušanjih zdravljenja Pagetove bolezni so opažali simptomatsko hipokalcemijo pri približno 1 % bolnikov, pri katerih je tudi izzvenela.

Na podlagi laboratorijskih preiskav so ugotovili, da je do prehodnega asimptomatskega znižanja koncentracij kalcija pod okvir normalnih referenčnih vrednosti (pod 2,10 mmol/l) prišlo pri 2,3 % bolnikov, ki so prejeli zoledronska kislina v obsežnem kliničnem preskušanju, v primerjavi z 21 % pri bolnikih, ki so prejeli zoledronska kislina v preskušanjih zdravljenja Pagetove bolezni. Pogostnost hipokalcemije je bila pri nadaljnjih infuzijah precej nižja.

V preskušanju zdravljenja postmenopavzalne osteoporoze, v preskušanju preventive kliničnih zlomov po zlomu kolka in v preskušanjih zdravljenja Pagetove bolezni so vsi bolniki prejeli ustrezne dodatke vitamina D in kalcija (glejte tudi poglavje 4.2). V preskušanju preventive kliničnih zlomov po nedavnem zlomu kolka niso rutinsko merili koncentracij vitamina D, vendar je večina bolnikov pred aplikacijo zoledronske kisline prejela večji začetni odmerek vitamina D (glejte poglavje 4.2).

Lokalne reakcije

V obsežnem kliničnem preskušanju so poročali o lokalnih reakcijah, kot so rdečina, oteklina in/ali bolečina (0,7 %), po odmerjanju zoledronske kisline.

Osteonekroza čeljusti

O osteonekrozi (večinoma čeljusti) so občasno poročali predvsem pri bolnikih z rakom, zdravljenih z difosfonati, vključno z zoledronsko kislino. Številni izmed njih so imeli znake lokalne okužbe, vključno z osteomielitisom, in v večini se poročila nanašajo na bolnike z rakom po ekstrakciji zoba ali pri drugih kirurških posegih na zobeh. Osteonekroza čeljusti ima številne dobro dokumentirane dejavnike tveganja, ki vključujejo diagnozo raka, sočasno zdravljenje (npr. kemoterapijo, antiangiogena zdravila, radioterapijo, kortikosteroide) in sočasna bolezenska stanja (npr. anemijo, koagulopatije, infekcijo, predhodno bolezen zob). Smiselno se je izogibati kirurškemu posegom na zobeh, saj lahko podaljšajo čas okrevanja (glejte poglavje 4.4). V obsežnem kliničnem preskušanju s 7.736 bolniki so o osteonekrozi čeljusti poročali pri enem bolniku, ki je prejel zoledronsko kislino, in pri enem bolniku, ki je prejel placebo. Oba sta okrevala.

Atipičen zlom stegenice

V obdobju trženja so poročali po naslednjih neželenih reakcijah (redki): atipični subtrohanterni zlomi stegenice in zlomi diafize stegenice (za difosfonate značilen neželeni učinek).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Klinične izkušnje z akutnim prevelikim odmerjanjem so omejene. Bolnike, ki so dobili večje odmerke od priporočenih, je treba skrbno spremljati. Klinično pomembno hipokalcemijo, ki je posledica prevelikega odmerka, lahko odpravimo z dodatkom peroralnega kalcija ali intravensko infuzijo kalcijevega glukonata ali z obema.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje bolezni kosti, difosfonati, oznaka ATC: M05BA08

Mehanizem delovanja

Zoledronska kislina spada v skupino difosfonatov, ki vsebujejo dušik, in deluje primarno na kost. Je zaviralec resorpcije kosti, ki jo povzročajo osteoklasti.

Farmakodinamični učinki

Difosfonati delujejo selektivno na kosti zaradi svoje velike afinitete do mineralizirane kosti.

Najbolj pomembno molekularno ciljno mesto zoledronske kisline v osteoklastu je encim farnezil pirofosfat-sintaza. Dolgotrajno delovanje zoledronske kisline je mogoče pripisati veliki vezavni afiniteti do aktivnega mesta na farnezil pirofosfat-sintazi in močni vezavni afiniteti do kostnih mineralov.

Zdravljenje z zoledronsko kislino je hitro znižalo stopnjo pregradnje kosti z zvišanih postmenopavzalnih vrednosti; vrednosti označevalcev resorpcije so bile najnižje po 7 dneh, vrednosti označevalcev nastajanja kosti pa po 12 tednih. Po tem so se vrednosti kostnih označevalcev stabilizirale v premenopavzalnem okviru. Pri ponovljenem odmerjanju enkrat letno ni prišlo do progresivnega zniževanja vrednosti označevalcev pregradnje kosti.

Klinična učinkovitost pri zdravljenju postmenopavzalne osteoporoze (PFT)

Učinkovitost in varnost zoledronske kisline 5 mg na leto 3 leta zapored so dokazali pri postmenopavzalnih ženskah (7.736 ženskah, starih 65-89 let), ki so imele: bodisi vrednost T mineralne gostote kosti vratu stegenice $\leq -1,5$, pri tem pa prisotna vsaj dva manjša zloma ali en srednje hudo zlom vretenca, ali pa vrednost T mineralne gostote kosti vratu stegenice $\leq -2,5$ z znaki prisotnega enega ali več zlomov vretenc ali brez njih. 85 % bolnic prej še ni prejemale difosfonatov. Ženske, ki so jih pregledovali glede zlomov vretenc, niso sočasno prejemale zdravil za zdravljenje osteoporoze, ki so jih sicer lahko prejemale tiste ženske, ki so jih pregledovali samo glede zlomov kolka in kliničnih zlomov. Sočasno zdravljenje osteoporoze je vključevalo: kalcitonin, raloksifen, tamoksifen, hormonsko nadomestno zdravljenje, tibolon; uporaba drugih difosfonatov pri tem ni bila dovoljena. Vse ženske so prejemale dodatke 1.000 do 1.500 mg elementarnega kalcija in vitamina D v odmerkih 400 do 1.200 i.e. dnevno.

Učinek na morfometrično opredeljene zlome vretenc

Zoledronska kislina je statistično značilno znižala incidenco enega ali več novih zlomov vretenc tako v obdobju treh let kot tudi že po enem letu opazovanja (glejte preglednico 2).

Preglednica 2 Pregled učinkovitosti glede zlomov vretenc po 12, 24 in 36 mesecih

Izid	zoledronska kislina (%)	placebo (%)	absolutno znižanje odstotka zlomov % (IZ)	relativno znižanje odstotka zlomov % (IZ)
vsaj en nov zlom vretenca (v prvem letu)	1,5	3,7	2,2 (1,4; 3,1)	60 (43, 72)**
vsaj en nov zlom vretenca (v prvih dveh letih)	2,2	7,7	5,5 (4,4; 6,6)	71 (62, 78)**
vsaj en nov zlom vretenca (v prvih treh letih)	3,3	10,9	7,6 (6,3; 9,0)	70 (62, 76)**
** p <0,0001				

Pri bolnikih, ki so bili stari 75 let ali starejši in so prejemali zoledronsko kislino, je bilo tveganje za zlome vretenc za 60 % manjše v primerjavi z bolniki, ki so prejemali placebo (p<0,0001).

Učinek na zlome kolkov

Zoledronska kislina je pokazala stalen učinek v obdobju 3 let, kar je omogočilo 41-odstotno znižanje tveganja za zlom kolkov (95 % IZ: 17 % do 58 %). Delež zlomov kolka je bil 1,44 % v skupini z zoledronsko kislino v primerjavi z 2,49 % v skupini s placebom. Zmanjšanje tveganja je bilo 51-odstotno v skupini bolnikov, ki še niso jemali difosfonatov, in 42-odstotno pri bolnikih, ki so lahko sočasno jemali druga zdravila za zdravljenje osteoporoze.

Učinek na vse klinične zlome

Vsi klinični zlomi so bili dokazani radiografsko in/ali na podlagi kliničnih znakov. Pregled izsledkov je prikazan v preglednici 3.

Preglednica 3 Primerjava incidenc ključnih kliničnih zlomov med obema načinoma zdravljenja v obdobju 3 let

Izid	zoledronska kislina (N=3.875) delež dogodkov (%)	placebo (N=3.861) delež dogodkov (%)	absolutno znižanje deleža zlomov % (IZ)	relativno znižanje tveganja za zlome % (IZ)
katerikoli klinični zlom (1)	8,4	12,8	4,4 (3,0; 5,8)	33 (23; 42)**
klinični zlom vretenca (2)	0,5	2,6	2,1 (1,5; 2,7)	77 (63; 86)**
nevretenčni zlom (1)	8,0	10,7	2,7 (1,4; 4,0)	25 (13; 36)*
*vrednost p <0,001, **vrednost p <0,0001 (1) brez zlomov prstov rok in nog ter zlomov na področju obraza (2) vključno s kliničnimi zlomi prsnih in ledvenih vretenc				

Učinek na mineralno gostoto kosti (bone mineral density - BMD)

Zoledronska kislina je statistično značilno povečala mineralno gostoto kosti ledvene hrbtenice, kolka in distalnega dela koželjnice v primerjavi s placebom po vseh obdobjih opazovanja (po 6, 12, 24 in 36 mesecih). Zdravljenje z zoledronsko kislino je v obdobju 3 let zvečalo mineralno gostoto kosti ledvene hrbtenice za 6,7 %, celotnega kolka za 6,0 %, vratu stegenice za 5,1 % in distalnega dela koželjnice za 3,2 % v primerjavi s placebom.

Histologija kosti

Eno leto po tretjem letnem odmerku so 152 postmenopavzalnim bolnicam z osteoporozo, ki so se zdravile z zoledronsko kislino (N=82) oziroma s placebom (N=70), opravili biopsijo kosti iz grebena črevnice (crista iliaca). Histomorfometrična analiza je pokazala 63 % zmanjšanje pregradnje kosti. Pri bolnicah, ki so se zdravile z zoledronsko kislino, niso odkrili osteomalacije, fibroze kostnega mozga ali tvorbe retikularne kostnine. Označevanje s tetra ciklini je bilo mogoče odkriti v vseh 82 biopsijskih vzorcih bolnic, ki so bile zdravljene z zoledronsko kislino z izjemo enega vzorca. Analiza s pomočjo mikroračunalniške tomografije (μ CT) je pokazala povečan volumen trabekularne kostnine in ohranjeno trabekularno strukturo kosti pri bolnicah, ki so se zdravile z zoledronsko kislino, v primerjavi s tistimi, ki so prejemale placebo.

Označevalci pregradnje kosti

V celotnem poteku študije so podskupinam, ki so zajemale od 517 do 1.246 bolnic, v rednih intervalih pregledovali kostno specifično alkalno fosfatazo (bone specific alkaline phosphatase - BSAP), N-končni propeptid kolagena tipa I (N-terminal propeptide of type I collagen - P1NP) v serumu in beta C-telopeptid (b-CTX). Zdravljenje z odmerkom zoledronske kisline 5 mg na leto je statistično značilno znižalo vrednosti kostno specifične alkalne fosfataze po 12 mesecih za 30 % glede na izhodišče. Znižanje se je po 36 mesecih ohranilo na vrednosti 28 % pod izhodiščnimi vrednostmi. Vrednosti N-končnega propeptida kolagena tipa I so se po 12 mesecih statistično značilno znižale za 61 % od izhodiščnih vrednosti, znižanje se je po 36 mesecih ohranilo na vrednosti 52 % pod izhodiščnimi vrednostmi. Vrednosti beta C-telopeptida so se po 12 mesecih statistično značilno znižale za 61 % od izhodiščnih vrednosti, znižanje se je po 36 mesecih ohranilo na vrednosti 55 % pod izhodiščnimi vrednostmi. V celotnem obdobju so bile ob koncu vsakega leta vrednosti označevalcev pregradnje kosti v okviru premenopavzalnih vrednosti. Ponovljeno odmerjanje ni povzročalo nadaljnjega zniževanja vrednosti označevalcev pregradnje kosti.

Učinek na telesno višino

V triletni študiji osteoporoze so enkrat na leto s stadiometrom izmerili telesno višino. V skupini z zoledronsko kislino je bilo zniževanje telesne višine za približno 2,5 mm manjše kot v skupini s placebom (95 % IZ: 1,6 mm, 3,5 mm) [$p < 0,0001$].

Število dni nezmožnosti

Zoledronska kislina je v primerjavi s placebom statistično značilno znižala povprečno število dni z omejeno aktivnostjo za 17,9 dni v primerjavi s placebom in statistično značilno znižala povprečno število dni z omejeno aktivnostjo za 2,9 dni in število dni, v katerih je zaradi zlomov potreben počitek v postelji, za 0,5 dni (v vseh primerih $p < 0,01$).

Klinična učinkovitost pri zdravljenju osteoporoze pri bolnikih s povečanim tveganjem za zlome po nedavnem zlomu kolka (RFT)

Incidenca kliničnih zlomov, vključno z zlomi vretenc, nevretenčnimi zlomi in zlomi kolka, so vrednotili pri 2.127 moških in ženskah, starih 50-95 let (povprečna starost 74,5 let) z nedavnim (v okviru 90 dni) zlomom kolka po lažji poškodbi, ki so jih opazovali povprečno 2 leti med zdravljenjem s študijskim zdravilom. Približno 42 % bolnikov je imelo vrednost T mineralne gostote kosti vratu stegenice pod -2,5 in približno 45 % bolnikov je imelo vrednost T mineralne gostote kosti vratu stegenice nad -2,5. Zoledronska kislina so prejeli enkrat na leto, dokler ni vsaj pri 211 bolnikih v študiji prišlo do dokazanega kliničnega zloma. Koncentracij vitamina D niso merili rutinsko, vendar je večina bolnikov 2 tedna pred infuzijo prejela večji začetni odmerek vitamina D (50.000 do 125.000 i.e. peroralno ali intramuskularno). Vsi preiskovanci so prejeli dodatke 1.000 do 1.500 mg elementarnega kalcija in 800 do 1.200 i.e. vitamina D na dan. Petindevetdeset odstotkov bolnikov je prejelo infuzijo dva ali več tednov po oskrbi zloma kolka, pri tem je bil mediani čas odmerjanja infuzije približno šest tednov po oskrbi zloma kolka. Primarna spremenljivka za oceno učinkovitosti je bila incidenca kliničnih zlomov v celotnem poteku študije.

Učinek na vse klinične zlome

Stopnje incidenc ključnih kliničnih zlomov so prikazane v preglednici 4.

Preglednica 4 **Primerjava incidenc ključnih kliničnih zlomov med obema načinoma zdravljenja**

Izid	zoledronska kislina (N=1.065) delež dogodkov (%)	placebo (N=1.062) delež dogodkov (%)	absolutno znižanje deleža zlomov % (IZ)	relativno znižanje tveganja za zlome % (IZ)
katerikoli klinični zlom (1)	8,6	13,9	5.3 (2.3, 8.3)	35 (16, 50)**
klinični zlom vretenca (2)	1,7	3,8	2.1 (0.5, 3.7)	46 (8, 68)*
nevretenčni zlom (1)	7,6	10,7	3.1 (0.3, 5.9)	27 (2, 45)*
*vrednost $p < 0,05$, **vrednost $p < 0,01$ (1) brez zlomov prstov rok in nog ter zlomov na področju obraza (2) vključno s kliničnimi zlomi prsnih in ledvenih vretenc				

Študija ni bila načrtovana za oceno statistično značilnih razlik glede zlomov kolka, vendar so opažali trend v smeri zmanjševanja pogostosti novih zlomov kolka.

Umrljivost iz kateregakoli vzroka je bila 10 % v skupini, zdravljeni z zoledronsko kislino (101 bolnik), v primerjavi s 13 % v skupini s placebom (141 bolnikov). To ustreza 28-odstotnemu zmanjšanju tveganja za umrljivost iz kateregakoli vzroka ($p=0,01$).

Incidenca zakasnitve celjenja zloma kolka je bila primerljiva med skupinama z zoledronsko kislino (34 [3,2 %]) oziroma s placebom (29 [2,7 %]).

Učinek na mineralno gostoto kosti (bone mineral density - BMD)

V študiji HORIZON-RFT je zdravljenje z zoledronsko kislino ob vseh časih opazovanja pomembno povečalo mineralno gostoto kosti celotnega kolka in vratu stegenice v primerjavi s placebom. Zdravljenje z zoledronsko kislino je po 24 mesecih v primerjavi s placebom povzročilo povečanje mineralne gostote kosti celotnega kolka za 5,4 % in vratu stegenice za 4,3 %.

Klinična učinkovitost pri moških

V študijo HORIZON-RFT so naključno izbrali 508 moških in 185 bolnikom so po 24 mesecih ocenili mineralno gostoto kosti. Po 24 mesecih so pri bolnikih, ki so prejeli zoledronsko kislino, opazili pomembno 3,6-odstotno povečanje mineralne gostote kosti celotnega kolka, kar je podobno učinkom, ki so jih opazili pri postmenopavzalnih ženskah v študiji HORIZON-PFT. S študijo ni bilo mogoče pokazati zmanjšanja obsega kliničnih zlomov pri moških; incidenca kliničnih zlomov je bila pri moških, zdravljenih z zoledronsko kislino, 7,5 % v primerjavi z 8,7 % pri uporabi placeba.

V drugi študiji z moškimi (študija CZOL446M2308) letna infuzija zoledronske kisline ni bila slabša od tedenske uporabe alendronata glede odstotka spremembe mineralne gostote kosti ledvene hrbtenice po 24 mesecih v primerjavi z izhodiščem.

Klinična učinkovitost pri osteoporozi zaradi dolgotrajnega zdravljenja s sistemskimi glukokortikoidi
Učinkovitost in varnost zdravljenja pri zdravljenju in preprečevanju osteoporoze, do katere pride zaradi dolgotrajnega zdravljenja s sistemskimi glukokortikoidi, so ocenjevali v randomizirani, multicentrični, dvojno slepi, stratificirani, aktivno kontrolirani študiji z 833 moškimi in ženskami, starimi od 18 do 85 let (s povprečno starostjo 56,4 leta pri moških in 53,5 let pri ženskah), ki so peroralno jemali več kot 7,5 mg prednizona na dan (ali ekvivalent). Bolnike so stratificirali v dve podskupini glede na trajanje zdravljenja z glukokortikoidi pred randomizacijo (≤ 3 mesece oziroma > 3 mesece). Študija je trajala eno leto. Bolnike so randomizirali tako, da so prejeli bodisi zoledronsko kislino v enkratni infuziji 5 mg ali risedronat v odmerku 5 mg enkrat na dan peroralno eno leto. Vsi bolniki so prejeli dodatke 1.000 mg elementarnega kalcija in 400 do 1.000 i.e. vitamina D na dan. Učinkovitost je bila dokazana, če se je pokazalo, da zoledronska kislina ni bila slabše od risedronata glede odstotne spremembe mineralne gostote kosti ledvene hrbtenice po 12 mesecih v primerjavi z izhodiščno vrednostjo, in sicer posebej v podskupini za zdravljenje in posebej v podskupini za preprečevanje osteoporoze. Bolniki so v letu, ko je potekala študija, večinoma nadaljevali zdravljenje z glukokortikoidi.

Učinek na mineralno gostoto kosti (bone mineral density - BMD)

Po 12 mesecih je bilo povečanje mineralne gostote kosti ledvene hrbtenice in vratu stegenice statistično značilno večje v skupini bolnikov, ki so prejeli zoledronsko kislino, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli risedronat (vse vrednosti $p < 0,03$). V podskupini bolnikov, ki so prejeli glukokortikoide več kot 3 mesece pred randomizacijo, je zoledronska kislina povečala mineralno gostoto kosti ledvene hrbtenice za 4,06 % v primerjavi z 2,71 % pri uporabi risedronata (z razliko povprečij: 1,36 %; $p < 0,001$). V podskupini bolnikov, ki so prejeli glukokortikoide 3 mesece ali manj pred randomizacijo, je zoledronska kislina povečala mineralno gostoto kosti ledvene hrbtenice za 2,60 % v primerjavi z 0,64 % pri uporabi risedronata (z razliko povprečij: 1,96 %; $p < 0,001$). S študijo ni bilo mogoče pokazati manjše pogostnosti kliničnih zlomov v primerjavi z uporabo risedronata. V skupini z zoledronsko kislino je bila incidenca zlomov 8 v primerjavi z incidenco 7 v skupini z risedronatom ($p = 0,8055$).

Klinična učinkovitost pri zdravljenju Pagetove bolezni kosti

Zoledronsko kislino so proučevali pri bolnicah in bolnikih, starejših od 30 let, z rentgenološko potrjeno primarno blago do zmerno Pagetovo boleznijo kosti (mediana aktivnost alkalne fosfataze v serumu je bila 2,6 do 3-krat večja od zgornje meje starostno specifičnega normalnega referenčnega območja v času vstopa v študijo).

Ena infuzija 5 mg zoledronske kisline se je izkazala za bolj učinkovito kot odmerek 30 mg risedronata na dan v 2 mesecih v dveh 6-mesečnih primerjalnih preskusih. Po 6 mesecih je zoledronska kislina pokazala 96-odstotno (169/176) oziroma 89-odstotno odzivnost (156/176) oziroma pogostost normalizacije vrednosti serumske alkalne fosfataze (SAP) v primerjavi s 74 % (127/171) oziroma 58 % (99/171) pri risedronatu (v vseh primerih $p < 0,001$).

V združenih rezultatih so po 6 mesecih za zoledronsko kislino in risedronat ugotovili podobno zmanjšanje rezultatov ugotavljanja intenzivnosti bolečine in njenega oviranja vsakdanjih aktivnosti glede na izhodišče.

Bolniki, ki so se odzvali na zdravljenje v 6-mesečni osnovni študiji, so veljali za primerne za podaljšano spremljanje. Od 153 bolnikov, zdravljenih z zoledronsko kislino, in 115 bolnikov, zdravljenih z risedronatom, ki so bili vključeni v študijo podaljšane opazovanja, je bil po povprečnem trajanju spremljanja 3,8 let od časa odmerjanja delež bolnikov, ki so zaključili svoje sodelovanje v podaljšanem obdobju opazovanja, ker so potrebovali ponovno zdravljenje (po presoji zdravnika), večji v skupini bolnikov, ki so prejeli risedronat, (48 bolnikov oziroma 41,7 %) kot v skupini bolnikov, ki so prejeli zoledronsko kislino (11 bolnikov oziroma 7,2 %). Povprečen čas od začetnega zdravljenja do prekinitve sodelovanja v podaljšanem obdobju opazovanja zaradi potrebe po ponovnem zdravljenju Pagetove bolezni je bil daljši pri uporabi zoledronske kisline (7,7 let) kot pri uporabi risedronata (5,1 let).

Šest bolnikov, pri katerih je prišlo do terapevtskega odziva 6 mesecev po zdravljenju z zoledronsko kislino, kasneje v obdobju podaljšane spremljanja pa do recidiva bolezni, je ponovno prejelo zoledronsko kislino, pri čemer je interval med začetnim in ponovnim zdravljenjem v povprečju znašal 6,5 let. Pri petih od teh šestih bolnikov je bila vrednost alkalne fosfataze v serumu po 6 mesecih v okviru normalnih vrednosti (po principu zadnje izmerjene vrednosti prenesene naprej (Last Observation Carried Forward, LOCF)).

Histologijo kosti so ovrednotili pri 7 bolnikih s Pagetovo boleznijo 6 mesecev po zdravljenju s 5 mg zoledronske kisline. Rezultati biopsije kosti so pokazali, da je kost normalne kvalitete brez znakov okvare remodeliranja ali motenj mineralizacije. Dobljeni rezultati so se skladali z dokazi biokemijskih označevalcev normalizacije pregradnje kosti.

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveze za predložitev rezultatov študij referenčnega zdravila, ki vsebuje zoledronsko kislino za vse skupine pediatrične populacije s Pagetovo boleznijo kosti, za osteoporozo pri postmenopavzalnih ženskah s povečanim tveganjem za zlome, za osteoporozo pri moških s povečanim tveganjem za zlome in za preprečevanje kliničnih zlomov po zlomu kolka pri ženskah in moških (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Enkratne in večkratne 5-minutne in 15-minutne infuzije po 2, 4, 8 in 16 mg zoledronske kisline so pri 64 bolnikih dale naslednje farmakokinetične podatke, za katere so ugotovili, da so neodvisni od odmerka.

Porazdelitev

Po začetku infundiranja zoledronske kisline so se koncentracije zdravilne učinkovine v plazmi hitro zvišale, dosegle ob koncu infundiranja vrh, ki mu je sledilo hitro znižanje na <10 % najvišje dosežene vrednosti po 4 urah in na <1 % najvišje dosežene vrednosti po 24 urah, čemur je sledilo dolgotrajno obdobje zelo nizkih koncentracij, ki niso presegle 0,1 % najvišje vrednosti.

Izločanje

Intravensko dana zoledronska kislina se odstranjuje iz telesa s trifaznim procesom: hitro dvofazno izginotje iz sistemskega krvnega obtoka z razpolovnima časoma $t_{1/2\alpha}$ 0,24 ure in $t_{1/2\beta}$ 1,87 ure, ki mu sledi dolga faza izločanja s končnim razpolovnim časom izločanja $t_{1/2\gamma}$ 146 ur. Po večkratnih odmerkih zdravila, danih vsakih 28 dni, se zdravilna učinkovina ni kopičila v plazmi. Obe zgodnji obdobji prisotnosti zdravila v obtoku (α in β , z zgoraj navedenima vrednostima $t_{1/2}$) sta po vsej verjetnosti obdobji hitrega privzema v kostnino in izločanja preko ledvic.

Zoledronska kislina se ne presnavlja in se izloča nespremenjena skozi ledvice. V prvih 24 urah se v seč izloči 39 ± 16 % danega odmerka, preostanek pa se predvsem veže v kostno tkivo. V kostno tkivo se vežejo vsi difosfonati, verjetno zaradi svoje zgradbe, ki je podobna pirofosfatu. Zoledronska kislina se, tako kot drugi difosfonati, zelo dolgo zadržuje v kosteh. Iz kostnega tkiva se zelo počasi sprošča nazaj v sistemski krvni obtok in se izloča iz telesa skozi ledvice. Celotni sistemski očistek je $5,04 \pm 2,5$ l/h, je neodvisen od odmerka in nanj ne vplivajo spol, starost, rasa ali telesna masa.

Pokazali so, da je variabilnost plazemskega očistka zoledronske kisline med preiskovanci 36 %, pri posameznem preiskovancu pa 34 %. Podaljšanje časa infundiranja s 5 na 15 minut je povzročilo 30-odstotno znižanje koncentracije zoledronske kisline ob koncu infundiranja, ni pa vplivalo na površino pod krivuljo plazemske koncentracije v odvisnosti od časa.

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Študij medsebojnega delovanja z zoledronsko kislino in drugimi zdravili niso izvedli. Ker človek ne presnavlja zoledronske kisline in ker so ugotovili, da ta zdravilna učinkovina v manjši meri ali pa sploh ne deluje kot neposredno delujoči in/ali ireverzibilni, od presnove odvisni, zaviralec encimov P450, ni verjetno, da bi zoledronska kislina zmanjšala presnovni očistek snovi, ki se presnavljajo prek encimskega sistema citokrom P450. Zoledronska kislina se ne veže v veliki meri na beljakovine plazme (vezana je približno v 43-55 %), vezava pa je neodvisna od koncentracije. Zato interakcije, ki se kažejo kot izrivanje zdravil pretežno vezanih na beljakovine, niso verjetne.

Posebne skupine bolnikov (glejte poglavje 4.2)

Okvara ledvic

Ledvični očistek zoledronske kisline korelira z očistkom kreatinina. Ledvični očistek je znašal 75 ± 33 % očistka kreatinina, ki je pri 64 proučevanih bolnikih pokazal srednjo vrednost 84 ± 29 ml/min (obseg 22 do 143 ml/min). Majhno zvečanje $AUC_{(0-24hr)}$ za okrog 30 do 40 %, ki so ga opazili pri bolnikih z blago do zmerno ledvično okvaro v primerjavi z bolniki z normalnim ledvičnim delovanjem, in odsotnost kopičenja zdravila ob večkratnih odmerkih, ne glede na ledvično delovanje, kažeta, da prilagajanje odmerka zoledronske kisline pri blagi ($Cl_{cr} = 50$ do 30 ml/min) in zmerni ledvični okvari z znižanim očistkom kreatinina do 35 ml/min ni potrebno. Uporaba zdravila Zoledronska kislina Teva Generics je pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 35 ml/min) kontraindicirana zaradi povečanega tveganja za odpoved ledvic pri tej populaciji.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Akutna toksičnost

Največji ne-lethalen enkratni intravenski odmerek je bil 10 mg/kg telesne mase pri miših in $0,6$ mg/kg pri podganah. Psi, ki so jim v študijah infundirali enkratne odmerke, so dobro in brez učinkov na ledvice prenašali odmerek $1,0$ mg/kg (6-kratna priporočena terapevtska izpostavljenost pri človeku na podlagi AUC), infundiran v času 15 minut.

Subkronična in kronična toksičnost

V študijah z intravenskim infundiranjem so dokazali ledvično prenosljivost za zoledronsko kislino pri podganah, ki so jim dajali odmerek $0,6$ mg/kg v 15-minutnih infuzijah v 3-dnevnih presledkih (kumulativni odmerek je ustrežal ravnem AUC, ki so bile približno 6-krat večje od terapevtske izpostavljenosti pri človeku). Psi pa so dobro prenesli pet 15-minutnih infuzij po $0,25$ mg/kg, danih v 2- do 3-tedenskih presledkih (kumulativni odmerek, ki je ustrežal 7-kratni terapevtski izpostavljenosti pri človeku). V študijah z intravenskimi bolusi so se odmerki, ki so jih živali dobro prenašale, zmanjševali s podaljševanjem študije: odmerek $0,2$ oziroma $0,02$ mg/kg na dan so podgane in psi dobro prenašali 4 tedne, medtem ko so tako podgane kot psi 52 tednov dolgo dajanje zdravila dobro prenašali le v odmerku $0,01$ mg/kg oziroma $0,005$ mg/kg.

Dolgotrajno večkratno dajanje pri kumulativnih izpostavljenostih, ki močno presegajo največjo nameravano izpostavljenost pri človeku, je povzročilo toksikološke učinke v drugih organih, vključno z gastrointestinalnim traktom in jetri, in na mestu intravenske aplikacije. Klinični pomen teh ugotovitev ni znan. Najpogostnejša ugotovitev v študijah s ponavljajočimi se odmerki je bila, da se je povečala primarna spongioza v metafizah dolgih kosti pri rastočih živalih pri skoraj vseh odmerkih. Ta podatek odraža farmakološko protiresorpcijsko aktivnost učinkovine.

Reprodukтивna toksičnost

Študije teratogenosti so opravili pri dveh živalskih vrstah, pri obeh s subkutano uporabo. Teratogenost so ugotovili pri podganah v odmerkih $\geq 0,2$ mg/kg, ki se je kazala v obliki zunanjih, visceralnih in skeletnih malformacij. Distocijo so ugotovili pri najnižjem odmerku ($0,01$ mg/kg telesne mase), ki so

ga preskušali pri podganah. Pri kuncih niso opazili teratogenih učinkov ali učinkov na zarodek ali plod, čeprav je bila toksičnost za mater pri odmerku 0,1 mg/kg znatna zaradi znižanih koncentracij kalcija v serumu.

Mutagenost in kancerogeni potencial

Zoledronska kislina v opravljenih testih mutagenosti ni bila mutagena, testiranje kancerogenosti pa ni dalo nikakršnih dokazov o kancerogenem potencialu.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol
natrijev citrat
voda za injekcije

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 100 ml vialo, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

6.2 Inkompatibilnosti

To zdravilo ne sme priti v stik z raztopinami, ki vsebujejo kalcij. Tega zdravila ne smete mešati ali dajati intravensko skupaj z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

18 mesecev

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta dokazani za 24 ur pri temperaturi 2 °C – 8 °C in 25 °C. Iz mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj. Če ga uporabnik ne uporabi takoj, je sam odgovoren za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo. Čas shranjevanja naj praviloma ne presega 24 ur pri 2 °C – 8 °C.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Večplastna, vreča iz poliolefin/stiren-etilen-butilena (SEB) z SFC propilenskim nastavkom za infundiranje, zaprtim z gumijastim zamaškom in snemno zaporko.

Ena vreča vsebuje 100 ml raztopine

Zdravilo Zoledronska kislina Teva Generics je na voljo v skupnem pakiranju po 5 ali 10 vreč.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Samo za enkratno uporabo.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Uporabiti smete samo bistro raztopino brez delcev in nespremenjene barve.

Če je raztopina zdravila ohlajena, pustite, da se pred uporabo segreje na sobno temperaturo.

Med pripravo infuzije uporabljajte aseptične tehnike.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 1. april 2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZ Z VARNOSTNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

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

V natisnjenem navodilu morata biti navedena ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sprostitvev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le s posebnim režimom. (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2)

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila

V času pridobitve dovoljenja za promet z zdravilom se za to zdravilo predložitev redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila ne zahteva. Vendar pa mora imetnik dovoljenja za promet za to zdravilo predložiti redno posodobljena poročila o varnosti zdravila, če je zdravilo vključeno v seznam referenčnih datumov Unije (seznam EURD), opredeljen v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in objavljen na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

• Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bo izobraževalni program, ki ga je izvajal za odobrene indikacije zdravljenja osteoporoze pri postmenopavzalnih ženskah in pri moških s povečanim tveganjem za zlome, vključno s tistimi z nedavnim zlomom kolka po lažji poškodbi, in zdravljenja osteoporoze zaradi dolgotrajnega zdravljenja s sistemskimi glukokortikoidi pri

postmenopavzalnih ženskah in pri moških, pri katerih obstaja povečano tveganje za zlom, posodobljen. Izobraževalni program vsebuje naslednje:

- Izobraževalni material za zdravnika
- Komplet podatkov o zdravilu za bolnika

Izobraževalni material za zdravnika mora vsebovati naslednje ključne sestavine:

- Povzetek glavnih značilnosti zdravila;
- Opomnik z naslednjimi ključnimi sporočili:
Potreba izračuna očistka kreatinina glede na dejansko telesno maso po Cockcroft-Gaultovi formuli pred vsakim zdravljenjem z zdravilom Zoledronska kislina Teva Generics
 - o kontraindikacija pri bolnikih z očistkom kreatinina < 35 ml/min,
 - o kontraindikacije med nosečnostjo in dojenjem zaradi možne teratogenosti,
 - o potrebo po zagotovitvi primerne hidriranosti bolnika, zlasti v primeru starejših bolnikov in bolnikov, ki prejemajo diuretično terapijo,
 - o potrebnost počasnega infundiranja zdravila Zoledronska kislina Teva Generics v času, ki ni krajši od 15 minut,
 - o shemo odmerjanja enkrat letno,
 - o priporočilo o zadostnem vnosu kalcija in vitamina D v zvezi z uporabo zolendronske kisline,
 - o potrebnost ustrezne telesne dejavnosti in zdrave prehrane ter odsotnosti kajenja
- Komplet podatkov o zdravilu za bolnika

Pripraviti je treba Komplet podatkov o zdravilu za bolnika, ki mora vsebovati naslednja ključna sporočila:

- Navodilo za uporabo,
- kontraindikacijo za bolnike s hudimi težavami z ledvicami,
- kontraindikacije med nosečnostjo in dojenjem,
- potrebnost zadostnega nadomeščanja kalcija in vitamina D, ustrezne telesne dejavnosti in zdrave prehrane ter odsotnosti kajenja,
- ključne znake in simptome resnih neželenih dogodkov,
- navodila o tem, kdaj je treba poiskati zdravniško pomoč.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA (brez »blue box« podatkov)****1. IME ZDRAVILA**

Zoledronska kislina Teva Generics 5 mg raztopina za infundiranje v plastenkah
zoledronska kislina

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena plastenka s 100 ml raztopine vsebuje 5 mg zoledronske kisline (v obliki monohidrata).
En ml raztopine vsebuje 0,05 mg zoledronske kisline (v obliki monohidrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: manitol, natrijev citrat in voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za infundiranje

ena plastenka s 100 ml
Del skupnega pakiranja - ne more se prodajati ločeno.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intravenska uporaba

Samo za enkratno uporabo
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:
Po odprtju: 24 ur pri 2 °C - 8 °C.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA SKUPNO PAKIRANJE (z »blue box« podatki)****1. IME ZDRAVILA**

Zoledronska kislina Teva Generics 5 mg raztopina za infundiranje v plastenkah
zoledronska kislina

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena plastenka s 100 ml raztopine vsebuje 5 mg zoledronske kisline (v obliki monohidrata).
En ml raztopine vsebuje 0,05 mg zoledronske kisline (v obliki monohidrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: manitol, natrijev citrat in voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za infundiranje

skupno pakiranje: 5 plastenk x 100 ml
skupno pakiranje: 10 plastenk x 100 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intravenska uporaba

Samo za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:
Po odprtju: 24 ur pri 2 °C - 8 °C.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA (z »blue box« podatki)****1. IME ZDRAVILA**

Zoledronska kislina Teva Generics 5 mg raztopina za infundiranje v plastenkah
zoledronska kislina

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena plastenka s 100 ml raztopine vsebuje 5 mg zoledronske kisline (v obliki monohidrata).
En ml raztopine vsebuje 0,05 mg zoledronske kisline (v obliki monohidrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: manitol, natrijev citrat in voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za infundiranje

ena plastenka s 100 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intravenska uporaba

Samo za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:
Po odprtju: 24 ur pri 2 °C - 8 °C.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA NA PLASTENKI****1. IME ZDRAVILA**

Zoledronska kislina Teva Generics 5 mg raztopina za infundiranje
zoledronska kislina

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena plastenka s 100 ml raztopine vsebuje 5 mg zoledronske kisline (v obliki monohidrata).
En ml raztopine vsebuje 0,05 mg zoledronske kisline (v obliki monohidrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: manitol, natrijev citrat in voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za infundiranje

100 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intravenska uporaba
Samo za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK****7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:
Po odprtju: 24 ur pri 2 °C - 8 °C.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI**VREČA****1. IME ZDRAVILA**

Zoledronska kislina Teva Generics 5 mg raztopina za infundiranje
zoledronic acid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena vreča s 100 ml raztopine vsebuje 5 mg zoledronske kisline (v obliki monohidrata).
En ml raztopine vsebuje 0,05 mg zoledronske kisline (v obliki monohidrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: manitol, natrijev citrat in voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za infundiranje

100 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intravenska uporaba

Samo za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:
Po odprtju: 24 ur pri 2 °C - 8 °C.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

PODATKI ZA VMESNO PAKIRANJE**ZAŠČITNA VREČA (brez »blue box« podatkov)****1. IME ZDRAVILA**

Zoledronska kislina Teva Generics 5 mg raztopina za infundiranje
zoledronic acid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena vreča s 100 ml raztopine vsebuje 5 mg zoledronske kisline (v obliki monohidrata).
En ml raztopine vsebuje 0,05 mg zoledronske kisline (v obliki monohidrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: manitol, natrijev citrat in voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za infundiranje

ena vreča s 100 ml
Del skupnega pakiranja - ne more se prodajati ločeno.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intravenska uporaba

Samo za enkratno uporabo
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:
Po odprtju: 24 ur pri 2 °C - 8 °C.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA (z »blue box« podatki)****1. IME ZDRAVILA**

Zoledronska kislina Teva Generics 5 mg raztopina za infundiranje
zoledronska kislina

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena vreča s 100 ml raztopine vsebuje 5 mg zoledronske kisline (v obliki monohidrata).
En ml raztopine vsebuje 0,05 mg zoledronske kisline (v obliki monohidrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: manitol, natrijev citrat in voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za infundiranje

skupno pakiranje: 5 vreč x 100 ml
skupno pakiranje: 10 vreč x 100 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intravenska uporaba

Samo za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP
Po odprtju: 24 ur pri 2 °C - 8 °C.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Zoledronska kislina Teva Generics 5 mg raztopina za infundiranje v plastenkah zoledronska kislina

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Zoledronska kislina Teva Generics in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden vam dajo zdravilo Zoledronska kislina Teva Generics
3. Kako se daje zdravilo Zoledronska kislina Teva Generics
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Zoledronska kislina Teva Generics
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Zoledronska kislina Teva Generics in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Zoledronska kislina Teva Generics vsebuje zdravilno učinkovino zoledronsko kislino. Pripada skupini zdravil, ki se imenujejo difosfonati in jih uporabljamo za zdravljenje postmenopavzalnih žensk in odraslih moških z osteoporozo ali z osteoporozo zaradi zdravljenja s steroidi in s Pagetovo boleznijo kosti pri odraslih.

Osteoporozo

Osteoporozo je bolezen, pri kateri kosti postajajo bolj porozne in krhke, in je pogosta pri ženskah po menopavzi, vendar se lahko pojavi tudi pri moških. Pri ženski po menopavzi jajčniki ne tvorijo več ženskega hormona estrogena, ki pomaga ohranjati kosti zdrave. Zato po menopavzi pride do izgubljanja kostne mase, kosti postanejo bolj krhke in lomljive. Do osteoporoze lahko pride pri moških in ženskah tudi zaradi dolgotrajne uporabe steroidov, ki lahko prizadenejo trdnost kosti. Veliko bolnikov z osteoporozo ne čuti nobenih simptomov, kljub temu pa pri njih obstaja nevarnost, da si zlomijo kosti, ker so njihove kosti zaradi osteoporoze bolj krhke. Tudi znižanje koncentracij spolnih hormonov v krvnem obtoku, predvsem estrogenov, ki se pretvorijo iz androgenov, ima pomembno vlogo pri postopnejšem izgubljanju kostnine pri moških. Tako pri ženskah kot pri moških zdravilo Zoledronska kislina Teva Generics okrepi kosti in tako zmanjša verjetnost zlomov.

Pagetova bolezen kosti

Normalno je, da se stara kost odstranjuje in da jo nadomešča nova kostnina. Ta proces se imenuje kostna pregradnja (remodeliranje). Pri Pagetovi bolezni je kostna pregradnja prehitra, nova kostnina pa se tvori nepravilno, zato je šibkejša od normalne. Če bolezni ne zdravimo, se kost lahko deformira in začne boleti, lahko se tudi zlomi. Zoledronska kislina Teva Generics deluje tako, da normalizira proces kostne pregradnje, omogoči tvorbo normalne kostnine in tako kostem povrne čvrstost.

2. Kaj morate vedeti, preden vam dajo zdravilo Zoledronska kislina Teva Generics

Skrbno se ravnajte po vseh navodilih zdravnika, farmacevta ali medicinske sestre, preden vam dajo zdravilo Zoledronska kislina Teva Generics.

Zdravila Zoledronska kislina Teva Generics ne smete dobiti:

- če ste alergični na zoledronsko kislino, druge difosfonate ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če imate hipokalcemijo (to pomeni, da je koncentracija kalcija v vaši krvi prenizka).
- če imate hude težave z ledvicami.
- če ste noseči.
- če dojite.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden dobite zdravilo Zoledronska kislina Teva Generics, povejte zdravniku:

- če se zdravite z zdravilom, ki vsebuje kateri koli drug difosfonat, saj skupni učinki jemanja teh zdravil skupaj z zdravilom Zoledronska kislina Teva Generics niso znani. To vključuje npr. zdravilo Zometa ali Aclasta (zdravili, ki tudi vsebujeta zoledronsko kislino in se uporabljata za zdravljenje iste bolezni ali osteoporoze in ostalih nerakavih bolezni kosti).
- če imate ali ste kdaj prej imeli težave z ledvicami.
- če ne morete vsak dan jemati nadomestkov kalcija.
- če so vam deloma ali v celoti kirurško odstranili žleze obščitnice.
- če so vam odstranili dele črevesa.

Preden začnete zdravljenje z zdravilom Zoledronska kislina Teva Generics, zdravniku povejte, če imate (ali ste imeli kdaj prej) bolečino, oteklino ali občutek odrevenelosti v dlesnih, v čeljusti ali v obojem, če čutite težo v čeljusti ali vam je izpadel zob.

Preden vam zobozdravnik začne zdraviti zobe ali opravi stomatološko operacijo, mu povejte, da prejimate zdravilo Zoledronska kislina Teva Generics.

Preiskave za spremljanje bolnika

Zdravnik mora pred vsakim odmerkom zdravila Zoledronska kislina Teva Generics opraviti krvne preiskave, da preveri delovanje vaših ledvic (raven kreatinina). Pomembno je, da v nekaj urah pred prejemanjem zdravila Zoledronska kislina Teva Generics popijete vsaj en ali dva kozarca tekočine (na primer vode), kakor vam naroči zdravstveni delavec, s katerim sodelujete.

Otroci in mladostniki

Uporaba zdravila Zoledronska kislina Teva Generics ni priporočljiva pri starosti pod 18 let. Uporabe zdravila Zoledronska kislina Teva Generics pri otrocih in mladostnikih niso proučevali.

Druga zdravila in zdravilo Zoledronska kislina Teva Generics

Obvestite svojega zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Posebno pomembno je, da vaš zdravnik ve, katera zdravila jemljete, zlasti če jemljete zdravila, za katera je znano, da lahko škodujejo ledvicam (na primer aminoglikozide) ali diuretike ("zdravila za odvajanje vode"), ki lahko povzročajo dehidracijo.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanostitev, ne smete dobiti zdravila Zoledronska kislina Teva Generics.

Posvetujte se z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden vzamete to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Zoledronska kislina Teva Generics nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Če ste v obdobju zdravljenja z zdravilom Zoledronska kislina Teva Generics omotični, ne vozite in ne upravljajte strojev, dokler se vaše počutje ne izboljša.

Zdravilo Zoledronska kislina Teva Generics vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 100 ml, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

3. Kako se daje zdravilo Zoledronska kislina Teva Generics

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali medicinske sestre. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Osteoporoza

Običajni odmerek je 5 mg, in sicer vam ga da vaš zdravnik ali medicinska sestra enkrat na leto v obliki enkratne infuzije v veno. Infuzija bo trajala vsaj 15 minut.

Če ste si pred kratkim zlomili kolk, je priporočljivo, da dobite zdravilo Zoledronska kislina Teva Generics dva ali več tednov po operativnem zdravljenju kolka.

Pomembno je, da jemljete dodatke kalcija in vitamina D (na primer v obliki tablet), kakor vam bo naročil zdravnik.

Za zdravljenje osteoporoze deluje zdravilo Zoledronska kislina Teva Generics eno leto. Zdravnik vam bo povedal, kdaj boste dobili naslednji odmerek.

Pagetova bolezen

Običajni odmerek je 5 mg in sicer vam ga da vaš zdravnik ali medicinska sestra v obliki začetne infuzije v veno. Infuzija bo trajala vsaj 15 minut. Zdravilo Zoledronska kislina Teva Generics lahko deluje več kot eno leto. Zdravnik vam bo povedal, ali potrebujete ponovno zdravljenje.

Mogoče vam bo zdravnik svetoval, da vsaj prvih deset dni po prejemu zdravila Zoledronska kislina Teva Generics jemljete dodatke kalcija in vitamina D (na primer v obliki tablet). Pomembno je, da se skrbno ravnete po tem nasvetu, da se vam vrednosti kalcija v krvi v času po infuziji ne znižajo preveč. Zdravnik vas bo poučil o simptomih, ki so povezani s hipokalcemijo.

Zdravilo Zoledronska kislina Teva Generics skupaj s hrano in pijačo

Poskrbite, da boste pred zdravljenjem z zdravilom Zoledronska kislina Teva Generics in po njem pili dovolj tekočine (vsaj en do dva kozarca), kot vam bo naročil zdravnik. Pitje bo pomagalo preprečiti dehidracijo. Na dan, ko dobite zdravilo Zoledronska kislina Teva Generics, lahko jeste normalno. To je zlasti pomembno pri bolnikih, ki jemljejo diuretike ("zdravila za odvajanje vode"), in pri starejših bolnikih.

Če ste izpustili odmerek zdravila Zoledronska kislina Teva Generics

Čimprej pokličite zdravnika oziroma v bolnišnico, da se dogovorite za nov datum.

Preden prenehate jemati zdravilo Zoledronska kislina Teva Generics

Če nameravate prenehati z zdravljenjem z zdravilom Zoledronska kislina Teva Generics, se pri naslednjem pregledu o tem pogovorite z zdravnikom. Zdravnik vam bo svetoval in presodil, kako dolgo bi se morali zdraviti z zdravilom Zoledronska kislina Teva Generics.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

V povezavi s prvo infuzijo so neželeni učinki zelo pogosti (nastopijo pri več kot 30 % bolnikov), manj pogosti pa so po naslednjih infuzijah. Večina neželenih učinkov, kot so vročina z mrzlico, bolečine v mišicah in sklepih in glavobol, nastopi v prvih treh dneh po odmerku zdravila Zoledronska kislina Teva Generics. Simptomi so običajno blagi do zmerni in izzvenijo v treh dneh. Za ublažitev teh neželenih učinkov vam zdravnik lahko svetuje blago zdravilo proti bolečinam, kot sta ibuprofen ali

paracetamol. Verjetnost, da pride do teh neželenih učinkov, se pri nadaljnjih odmerjanjih zdravila Zoledronska kislina Teva Generics zmanjšuje.

Nekateri neželeni učinki so lahko resni

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

Pri bolnicah, ki so prejemale zdravilo Zoledronska kislina Teva Generics zaradi postmenopavzalne osteoporoze, so poročali o nepravilnem bitja srca (atrijski fibrilaciji). Zaenkrat ni jasno, ali to nepravilno bitje srca povzroča zdravilo Zoledronska kislina Teva Generics, kljub temu pa morate zdravniku sporočiti, če pri vas pride do takih simptomov po prejemu zdravila Zoledronska kislina Teva Generics.

Lahko pride do otekanja in/ali bolečine na mestu infundiranja.

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

Kožne reakcije, na primer rdečina.

Otekanje, rdečina, bolečina in srbenje v očeh ali povečana občutljivost oči za svetlobo.

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

Bolečine v ustih, zobeh in čeljusti, oteklina ali ranice v ustni votlini, odrevenelost ali občutek pritiska v čeljusti ali majanje zoba - to so lahko znaki odmiranja kosti v čeljusti (osteonekroze). Če pride do navedenih simptomov, takoj obvestite svojega zobozdravnika.

Lahko pride do bolezni ledvic (na primer do zmanjšane izločanja urina). Zdravnik mora pred vsakim odmerjanjem zdravila Zoledronska kislina Teva Generics s krvnimi preiskavami pregledati delovanje vaših ledvic. Pomembno je, da v nekaj urah pred prejemom zdravila Zoledronska kislina Teva Generics popijete vsaj 2 kozarca tekočine (na primer vode), kakor vam naroči zdravstveni delavec, s katerim sodelujete.

Če opazite katerega od zgoraj navedenih neželenih učinkov, takoj obvestite svojega zdravnika.

Zdravilo Zoledronska kislina Teva Generics lahko povzroča tudi druge neželene učinke

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

Vročina.

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

Glavobol, omotičnost, slabost, bruhanje, driska, bolečine v mišicah, bolečine v kosteh in/ali sklepih, bolečine v hrbtu, rokah ali nogah, gripi podobni simptomi (na primer utrujenost, mrazenje, bolečine v sklepih in mišicah), mrazenje, občutek utrujenosti in pomanjkanje zanimanja, šibkost, bolečine, slabo počutje.

Pri bolnikih s Page-ovo boleznijo so poročali o simptomih zaradi nizke koncentracije kalcija v krvi, kot so mišični krči, odrevenelost ali občutek zbadanja, posebno v predelu okrog ust.

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

Gripa, okužbe zgornjih dihal, znižano število eritrocitov, izguba apetita, nespečnost, zaspanost, ki lahko vključuje upad pozornosti in zavesti, občutek mravljinčenja ali otrplosti, izjemna utrujenost, tresenje, začasna izguba zavesti, okužba ali draženje ali vnetje očesa z bolečino in rdečino, vrtoglavica, zvišan krvni tlak, navali rdečice, kašelj, zadihanost, razdražen želodec, bolečine v trebuhu, zapeka, suha usta, zgaga, izpuščaj, čezmerno znojenje, srbenje, rdečina kože, bolečine v vratu, okorelost mišic, kosti in/ali sklepov, otekanje sklepov, mišični krči, bolečine v rami, bolečine v mišicah prsnega koša in v rebrih, vnetje sklepov, šibkost mišic, nenormalni izvidi preiskav ledvic, nenormalno pogosto uriniranje, otekanje rok, gležnjev ali stopal, žej, zobobol, motnje okušanja.

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov):

Redko se lahko pojavijo neobičajni zlomi stegenice, še posebno pri bolnikih, ki so na dolgotrajnem zdravljenju osteoporoze. Posvetujte se z zdravnikom, če občutite bolečine, šibkost ali nelagodje v stegnu, kolku ali dimljah, saj so to lahko zgodnji znaki možnega zloma stegenice.

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti):

Hude alergijske reakcije, vključno z omotičnostjo in oteženim dihanjem, otekanje predvsem v obraz in grlo oziroma žrelo, znižan krvni tlak, dehidracija zaradi simptomov po odmerjanju, kot so zvišana telesna temperatura, bruhanje in diareja.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Zoledronska kislina Teva Generics

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Vaš zdravnik, farmacevt in medicinska sestra vedo, kako je treba zdravilo Zoledronska kislina Teva Generics pravilno shranjevati.

- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na plastenki in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Neodprta plastenka: Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.
- Po odprtju plastenke: kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta dokazani za 24 ur pri temperaturi 2 °C – 8 °C in 25 °C. Iz mikrobiološkega stališča morate zdravilo porabiti takoj. Če ni uporabljeno takoj, je za čas shranjevanja zdravila med uporabo in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik sam. Čas shranjevanja naj praviloma ne presega 24 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C. Če je raztopina zdravila ohlajena, pustite, da se pred uporabo segreje na sobno temperaturo.
- Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da je raztopina drugačne barve ali so v njej majhni delci.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo (ali med gospodinjske odpadke). O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Zoledronska kislina Teva Generics

- Zdravilna učinkovina je zoledronska kislina. Ena plastenka s 100 ml raztopine vsebuje 5 mg zoledronske kisline (v obliki monohidrata). En ml raztopine vsebuje 0,05 mg zoledronske kisline (v obliki monohidrata).
- Druge pomožne snovi so: manitol, natrijev citrat in voda za injekcije.

Izgled zdravila Zoledronska kislina Teva Generics in vsebina pakiranja

Zdravilo Zoledronska kislina Teva Generics je bistra brezbarvna raztopina za infundiranje. Pakirana v prozornih plastenkah. Ena plastenka vsebuje 100 ml raztopine. Na voljo je v pakiranjih po 1, 5 in 10 plastenk. V pakiranjih po 5 in 10 plastenk je vsaka plastenka posebej pakirana v zunanjo ovojnino.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdelovalci

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland Tel: +353 51
321 740

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Ísland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628 500

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/YYYY}

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Kako pripraviti in dati bolniku zdravilo Zoledronska kislina Teva Generics

- Zdravilo Zoledronska kislina Teva Generics 5 mg raztopina za infundiranje v vialah je že pripravljena za uporabo.

Samo za enkratno uporabo. Morebitno neuporabljeno raztopino zavržite. Uporabiti smete samo bistro raztopino brez delcev in nespremenjene barve. Zdravila Zoledronska kislina Teva Generics ne smete mešati ali dajati intravensko z drugim zdravilom, dajati ga morate po ločenem prezračevanem infuzijskem sistemu s stalno hitrostjo infundiranja. Čas infundiranja ne sme biti krajši od 15 minut. Ne smete dovoliti, da bi zdravilo Zoledronska kislina Teva Generics prišla v stik z raztopino, ki vsebuje kalcij. Če je raztopina zdravila ohlajena, pustite, da se pred uporabo segreje na sobno temperaturo. Med pripravo infuzije uporabljajte aseptične tehnike. Postopek infundiranja morate opraviti v skladu s standardno medicinsko prakso.

Shranjevanje zdravila Zoledronska kislina Teva Generics

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in platenki poleg oznake EXP.
- Neodprta plastenka: Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.
- Po odprtju plastenke, morate zdravilo porabiti takoj, da bi preprečili onesnaženje z mikroorganizmi. Če zdravila ne uporabite takoj, ste sami odgovorni za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo. Čas shranjevanja naj praviloma ne presega 24 ur pri 2 °C - 8 °C. Če je raztopina zdravila ohlajena, pustite, da se pred uporabo segreje na sobno temperaturo.

Navodilo za uporabo

Zoledronska kislina Teva Generics 5 mg raztopina za infundiranje v vrečah zoledronska kislina

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Zoledronska kislina Teva Generics in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden vam dajo zdravilo Zoledronska kislina Teva Generics
3. Kako se daje zdravilo Zoledronska kislina Teva Generics
4. Možni neželeni učinki
6. Shranjevanje zdravila Zoledronska kislina Teva Generics
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Zoledronska kislina Teva Generics in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Zoledronska kislina Teva Generics vsebuje zdravilno učinkovino zoledronsko kislino. Pripada skupini zdravil, ki se imenujejo difosfonati in jih uporabljamo za zdravljenje postmenopavzalnih žensk in odraslih moških z osteoporozo ali z osteoporozo zaradi zdravljenja s steroidi in s Pagetovo boleznijo kosti pri odraslih.

Osteoporozo

Osteoporozo je bolezen, pri kateri kosti postajajo bolj porozne in krhke, in je pogosta pri ženskah po menopavzi, vendar se lahko pojavi tudi pri moških. Pri ženski po menopavzi jajčniki ne tvorijo več ženskega hormona estrogena, ki pomaga ohranjati kosti zdrave. Zato po menopavzi pride do izgubljanja kostne mase, kosti postanejo bolj krhke in lomljive. Do osteoporoze lahko pride pri moških in ženskah tudi zaradi dolgotrajne uporabe steroidov, ki lahko prizadenejo trdnost kosti. Veliko bolnikov z osteoporozo ne čuti nobenih simptomov, kljub temu pa pri njih obstaja nevarnost, da si zlomijo kosti, ker so njihove kosti zaradi osteoporoze bolj krhke. Tudi znižanje koncentracij spolnih hormonov v krvnem obtoku, predvsem estrogenov, ki se pretvorijo iz androgenov, ima pomembno vlogo pri postopnejšem izgubljanju kostnine pri moških. Tako pri ženskah kot pri moških zdravilo Zoledronska kislina Teva Generics okrepi kosti in tako zmanjša verjetnost zlomov.

Pagetova bolezen kosti

Normalno je, da se stara kost odstranjuje in da jo nadomešča nova kostnina. Ta proces se imenuje kostna pregradnja (remodeliranje). Pri Pagetovi bolezni je kostna pregradnja prehitra, nova kostnina pa se tvori nepravilno, zato je šibkejša od normalne. Če bolezni ne zdravimo, se kost lahko deformira in začne boleti, lahko se tudi zlomi. Zoledronska kislina Teva Generics deluje tako, da normalizira proces kostne pregradnje, omogoči tvorbo normalne kostnine in tako kostem povrne čvrstost.

2. Kaj morate vedeti, preden vam dajo zdravilo Zoledronska kislina Teva Generics

Skrbno se ravnajte po vseh navodilih zdravnika, farmacevta ali medicinske sestre, preden vam dajo zdravilo Zoledronska kislina Teva Generics.

Zdravila Zoledronska kislina Teva Generics ne smete dobiti:

- če ste alergični na zoledronsko kislino, druge difosfonate ali katerokoli sestavino zdravila Zoledronska kislina Teva Generics (navedeni v poglavju 6).
- če imate hipokalcemijo (to pomeni, da je koncentracija kalcija v vaši krvi prenizka).
- če imate hude težave z ledvicami.
- če ste noseči.
- če dojite.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden dobite zdravilo Zoledronska kislina Teva Generics, povejte zdravniku:

- če se zdravite z zdravilom, ki vsebuje kateri koli drug difosfonat, saj skupni učinki jemanja teh zdravil skupaj z zdravilom Zoledronska kislina Teva Generics niso znani. To vključuje npr. zdravilo Zometa ali Aclasta (zdravili, ki tudi vsebujeta zoledronsko kislino in se uporabljata za zdravljenje iste bolezni ali osteoporoze in ostalih nerakavih bolezni kosti).
- če imate ali ste kdaj prej imeli težave z ledvicami.
- če ne morete vsak dan jemati nadomestkov kalcija.
- če so vam deloma ali v celoti kirurško odstranili žleze obščitnice.
- če so vam odstranili dele črevesa.

Preden začnete zdravljenje z zdravilom Zoledronska kislina Teva Generics, zdravniku povejte, če imate (ali ste imeli kdaj prej) bolečino, oteklino ali občutek odrevenelosti v dlesnih, v čeljusti ali v obojem, če čutite težo v čeljusti ali vam je izpadel zob.

Preden vam zobozdravnik začne zdraviti zobe ali opravi stomatološko operacijo, mu povejte, da prejimate zdravilo Zoledronska kislina Teva Generics.

Preiskave za spremljanje bolnika

Zdravnik mora pred vsakim odmerkom zdravila Zoledronska kislina Teva Generics opraviti krvne preiskave, da preveri delovanje vaših ledvic (raven kreatinina). Pomembno je, da v nekaj urah pred prejemanjem zdravila Zoledronska kislina Teva Generics popijete vsaj en ali dva kozarca tekočine (na primer vode), kakor vam naroči zdravstveni delavec, s katerim sodelujete.

Otroci in mladostniki

Uporaba zdravila Zoledronska kislina Teva Generics ni priporočljiva pri starosti pod 18 let. Uporabe zdravila Zoledronska kislina Teva Generics pri otrocih in mladostnikih niso proučevali.

Druga zdravila in zdravilo Zoledronska kislina Teva Generics

Obvestite svojega zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Posebno pomembno je, da vaš zdravnik ve, katera zdravila jemljete, zlasti če jemljete zdravila, za katera je znano, da lahko škodujejo ledvicam (na primer aminoglikozide) ali diuretike ("zdravila za odvajanje vode"), ki lahko povzročajo dehidracijo.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, ne smete dobiti zdravila Zoledronska kislina Teva Generics.

Posvetujte se z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden vzamete to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Zoledronska kislina Teva Generics nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Če ste v obdobju zdravljenja z zdravilom Zoledronska kislina Teva Generics omotični, ne vozite in ne upravljajte strojev, dokler se vaše počutje ne izboljša.

Zdravilo Zoledronska kislina Teva Generics vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 100 ml, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

3. Kako se daje zdravilo Zoledronska kislina Teva Generics

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali medicinske sestre. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Osteoporoza

Običajni odmerek je 5 mg, in sicer vam ga da vaš zdravnik ali medicinska sestra enkrat na leto v obliki enkratne infuzije v veno. Infuzija bo trajala vsaj 15 minut.

Če ste si pred kratkim zlomili kolk, je priporočljivo, da dobite zdravilo Zoledronska kislina Teva Generics dva ali več tednov po operativnem zdravljenju kolka.

Pomembno je, da jemljete dodatke kalcija in vitamina D (na primer v obliki tablet), kakor vam bo naročil zdravnik.

Za zdravljenje osteoporoze deluje zdravilo Zoledronska kislina Teva Generics eno leto. Zdravnik vam bo povedal, kdaj boste dobili naslednji odmerek.

Pagetova bolezen

Običajni odmerek je 5 mg in sicer vam ga da vaš zdravnik ali medicinska sestra v obliki začetne infuzije v veno. Infuzija bo trajala vsaj 15 minut. Zdravilo Zoledronska kislina Teva Generics lahko deluje več kot eno leto. Zdravnik vam bo povedal, ali potrebujete ponovno zdravljenje.

Mogoče vam bo zdravnik svetoval, da vsaj prvih deset dni po prejemu zdravila Zoledronska kislina Teva Generics jemljete dodatke kalcija in vitamina D (na primer v obliki tablet). Pomembno je, da se skrbno ravnete po tem nasvetu, da se vam vrednosti kalcija v krvi v času po infuziji ne znižajo preveč. Zdravnik vas bo poučil o simptomih, ki so povezani s hipokalcemijo.

Zdravilo Zoledronska kislina Teva Generics skupaj s hrano in pijačo

Poskrbite, da boste pred odmerjanjem zdravila Zoledronska kislina Teva Generics in po njem popili dovolj tekočine (najmanj en do dva kozarca), kot vam naroči zdravnik. S tem boste preprečili dehidriranost. Na dan, ko dobite zdravilo Zoledronska kislina Teva Generics, lahko normalno jeste. To je zlasti pomembno pri bolnikih, ki prejemajo diuretike (tablete za odvajanje vode), in pri starejših bolnikih.

Če ste izpustili odmerek zdravila Zoledronska kislina Teva Generics

Čimprej pokličite zdravnika oziroma v bolnišnico, da se dogovorite za nov datum.

Preden prenehate prejemati zdravilo Zoledronska kislina Teva Generics

Če nameravate prenehati z zdravljenjem z zdravilom Zoledronska kislina Teva Generics, se pri naslednjem pregledu o tem pogovorite z zdravnikom. Zdravnik vam bo svetoval in presodil, kako dolgo bi se morali zdraviti z zdravilom Zoledronska kislina Teva Generics.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

V povezavi s prvo infuzijo so neželeni učinki zelo pogosti (nastopijo pri več kot 30 % bolnikov), manj pogosti pa so po naslednjih infuzijah. Večina neželenih učinkov, kot so vročina z mrzlico, bolečine v mišicah in sklepih in glavobol, nastopi v prvih treh dneh po odmerku zdravila Zoledronska kislina Teva Generics. Simptomi so običajno blagi do zmerni in izzvenijo v treh dneh. Za ublažitev teh

neželenih učinkov vam zdravnik lahko svetuje blago zdravilo proti bolečinam, kot sta ibuprofen ali paracetamol. Verjetnost, da pride do teh neželenih učinkov, se pri nadaljnjih odmerjanjih zdravila Zoledronska kislina Teva Generics zmanjšuje.

Nekateri neželeni učinki so lahko resni

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

Pri bolnicah, ki so prejemale zdravilo Zoledronska kislina Teva Generics zaradi postmenopavzalne osteoporoze, so poročali o nepravilnem bitja srca (atrijski fibrilaciji). Zaenkrat ni jasno, ali to nepravilno bitje srca povzroča zdravilo Zoledronska kislina Teva Generics, kljub temu pa morate zdravniku sporočiti, če pri vas pride do takih simptomov po prejemu zdravila Zoledronska kislina Teva Generics.

Lahko pride do otekanja in/ali bolečine na mestu infundiranja.

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

Kožne reakcije, na primer rdečina.

Otekanje, rdečina, bolečina in srbenje v očeh ali povečana občutljivost oči za svetlobo.

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti):

Bolečine v ustih, zobeh in čeljusti, oteklina ali ranice v ustni votlini, odrevenelost ali občutek pritiska v čeljusti ali majanje zoba - to so lahko znaki odmiranja kosti v čeljusti (osteonekroze). Če pride do navedenih simptomov, takoj obvestite svojega zobozdravnika.

Lahko pride do bolezni ledvic (na primer do zmanjšane izločanja urina). Zdravnik mora pred vsakim odmerjanjem zdravila Zoledronska kislina Teva Generics s krvnimi preiskavami pregledati delovanje vaših ledvic. Pomembno je, da v nekaj urah pred prejemom zdravila Zoledronska kislina Teva Generics popijete vsaj 2 kozarca tekočine (na primer vode), kakor vam naroči zdravstveni delavec, s katerim sodelujete.

Če opazite katerega od zgoraj navedenih neželenih učinkov, takoj obvestite svojega zdravnika.

Zdravilo Zoledronska kislina Teva Generics lahko povzroča tudi druge neželene učinke

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

Vročina.

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

Glavobol, omotičnost, slabost, bruhanje, driska, bolečine v mišicah, bolečine v kosteh in/ali sklepih, bolečine v hrbtu, rokah ali nogah, gripi podobni simptomi (na primer utrujenost, mrazenje, bolečine v sklepih in mišicah), mrazenje, občutek utrujenosti in pomanjkanje zanimanja, šibkost, bolečine, slabo počutje.

Pri bolnikih s Pagetovo boleznijo so poročali o simptomih zaradi nizke koncentracije kalcija v krvi, kot so mišični krči, odrevenelost ali občutek zbadanja, posebno v predelu okrog ust.

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

Gripa, okužbe zgornjih dihal, znižano število eritrocitov, izguba apetita, nespečnost, zaspanost, ki lahko vključuje upad pozornosti in zavesti, občutek mravljinčenja ali otrplosti, izjemna utrujenost, tresenje, začasna izguba zavesti, okužba ali draženje ali vnetje očesa z bolečino in rdečino, vrtoglavica, zvišan krvni tlak, navali rdečice, kašelj, zadihanost, razdražen želodec, bolečine v trebuhu, zapeka, suha usta, zgaga, izpuščaj, čezmerno znojenje, srbenje, rdečina kože, bolečine v vratu, okorelost mišic, kosti in/ali sklepov, otekanje sklepov, mišični krči, bolečine v rami, bolečine v mišicah prsnega koša in v rebrih, vnetje sklepov, šibkost mišic, nenormalni izvidi preiskav ledvic, nenormalno pogosto uriniranje, otekanje rok, gležnjev ali stopal, žeja, zobobol, motnje okušanja.

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov):

Redko se lahko pojavijo neobičajni zlomi stegenice, še posebno pri bolnikih, ki so na dolgotrajnem zdravljenju osteoporoze. Posvetujte se z zdravnikom, če občutite bolečine, šibkost ali nelagodje v stegnu, kolku ali dimljah, saj so to lahko zgodnji znaki možnega zloma stegenice.

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti):

Hude alergijske reakcije, vključno z omotičnostjo in oteženim dihanjem, otekanje predvsem v obraz in grlo oziroma žrelo, znižan krvni tlak, dehidracija zaradi simptomov po odmerjanju, kot so zvišana telesna temperatura, bruhanje in diareja.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Zoledronska kislina Teva Generics

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Vaš zdravnik, farmacevt in medicinska sestra vedo, kako je treba zdravilo Zoledronska kislina Teva Generics pravilno shranjevati.

- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na vreči in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
- Po odprtju vreče: kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta dokazani za 24 ur pri temperaturi 2 °C – 8 °C in 25 °C. Iz mikrobiološkega stališča, morate zdravilo porabiti takoj. Če ni uporabljeno takoj, je za čas shranjevanja zdravila med uporabo in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik sam. Čas shranjevanja naj praviloma ne presega 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C. Če je raztopina zdravila ohlajena, pustite, da se pred uporabo segreje na sobno temperaturo.
- Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da je raztopina drugačne barve ali so v njej majhni delci.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode (ali med gospodinjske odpadke). O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Zoledronska kislina Teva Generics

- Zdravilna učinkovina je zoledronska kislina. Ena vreča s 100 ml raztopine vsebuje 5 mg zoledronske kisline (v obliki monohidrata). En ml raztopine vsebuje 0,05 mg zoledronske kisline (v obliki monohidrata).
- Druge pomožne snovi so: manitol, natrijev citrat in voda za injekcije.

Izgled zdravila Zoledronska kislina Teva Generics in vsebina pakiranja

Zdravilo Zoledronska kislina Teva Generics je bistra brezbarvna raztopina za infundiranje. Pakirana je v 100 ml večplastno, vrečo iz poliolefin/stiren-etilen-butilena (SEB) obdano s folijsko vrečo. Ena vreča vsebuje 100 ml raztopine. Na voljo je v skupnem pakiranju po 5 ali 10 vreč.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdelovalci

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Táncsics Mihály út 82
2100 Gödöllő
Madžarska

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt
Tel.: +36 1 283 64 00

Danmark

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

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland Tel: +353 51
321 740

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Portugal

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

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L

Tel: + 385 1 37 20 000

Tel: +40 21 230 65 24

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Slovenija

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

Ísland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Κύπρος

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

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

Latvija

Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628500

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/YYYY}

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Kako pripraviti in dati bolniku zdravilo Zoledronska kislina Teva Generics

- Zdravilo Zoledronska kislina Teva Generics 5 mg raztopina za infundiranje v vrečah je že pripravljena za uporabo.

Samo za enkratno uporabo. Morebitno neuporabljeno raztopino zavržite. Uporabiti smete samo bistro raztopino brez delcev in nespremenjene barve. Zdravila Zoledronska kislina Teva Generics ne smete mešati ali dajati intravensko z drugim zdravilom, dajati ga morate po ločenem prezračevanem infuzijskem sistemu s stalno hitrostjo infundiranja. Čas infundiranja ne sme biti krajši od 15 minut. Ne smete dovoliti, da bi zdravilo Zoledronska kislina Teva Generics prišla v stik z raztopino, ki vsebuje kalcij. Če je raztopina zdravila ohlajena, pustite, da se pred uporabo segreje na sobno temperaturo. Med pripravo infuzije uporabljajte aseptične tehnike. Postopek infundiranja morate opraviti v skladu s standardno medicinsko prakso.

Shranjevanje zdravila Zoledronska kislina Teva Generics

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravilane smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na vreči poleg oznake EXP.
- Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
- Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta dokazani za 24 ur pri temperaturi 2 °C – 8 °C in 25 °C. Iz mikrobiološkega stališča morate zdravilo porabiti takoj. Če ni uporabljeno takoj, je

za čas shranjevanja zdravila med uporabo in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik sam. Čas shranjevanja naj praviloma ne presega 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet