

PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

1. IME ZDRAVILA

Zoledronska kislina Teva Pharma 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 zdravilo Zoledronska kislina Teva Pharma, morajo biti primerno hidrirani. To je posebno pomembno za starejše (stare 65 let ali več) in za bolnike, ki jemljejo tudi diuretike.

Skupaj z dajanjem zdravila Zoledronska kislina Teva Pharma 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 priporočeni odmerek ena intravenska infuzija s 5 mg zdravila Zoledronska kislina Teva Pharma enkrat na leto.

Optimalno trajanje zdravljenja osteoporoze z difosfonati še ni določeno. Potrebo po nadaljevanju zdravljenja z zdravilom Zoledronska kislina Teva Pharma 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 zdravilo Zoledronska kislina Teva Pharma predpisovati samo zdravniki, ki imajo izkušnje z zdravljenjem Pagetove bolezni kosti. Priporočen odmerek je ena intravenska infuzija s 5 mg zdravila Zoledronska kislina Teva Pharma. Pri bolnikih s Pagetovo boleznijo je zelo priporočeno zadostno dodajanje kalcija, ki ustreza vsaj 500 mg elementarnega kalcija, in sicer dvakrat na dan vsaj 10 dni po uporabi zdravila Zoledronska kislina Teva Pharma (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 zdravila Zoledronska kislina Teva Pharma 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

Zdravilo Zoledronska kislina Teva Pharma je kontraindicirano 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 (≥ 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

Zdravilo Zoledronska kislina Teva Pharma se aplicira prek infuzijskega sistema s prezračevanjem in sicer počasi s stalno hitrostjo infundiranja. Čas infundiranja ne sme biti krajši od 15 minut. Za informacije o infundiranju zdravila Zoledronska kislina Teva Pharma glejte poglavje 6.6.

Bolnikom, ki prejemajo zdravilo Zoledronska kislina Teva Pharma, je treba izročiti Navodilo za uporabo in Opozorilno kartico za bolnika.

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 zdravila Zoledronska kislina Teva Pharma 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 zdravila Zoledronska kislina Teva Pharma 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 zdravila Zoledronska kislina Teva Pharma z drugimi zdravili, ki lahko vplivajo na delovanje ledvic, je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.5).
- Pred odmerjanjem zdravila Zoledronska kislina Teva Pharma morajo biti bolniki, zlasti starejši in tisti, ki jemljejo diuretike, primerno hidrirani.
- Posamezen odmerek zdravila Zoledronska kislina Teva Pharma 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 zdravilom Zoledronska kislina Teva Pharma (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 zdravila Zoledronska kislina Teva Pharma (glejte poglavje 4.8).

Skupaj z dajanjem zdravila Zoledronska kislina Teva Pharma 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 zdravila Zoledronska kislina Teva Pharma (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 zdravila Zoledronska kislina Teva Pharma.

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 čeljustnic

O osteonekrozi čeljustnic so po začetku trženja zdravila poročali pri bolnikih, ki so zaradi osteoporoze prejeli zdravilo Zoledronska kislina Teva Pharma (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih z nezaceljenimi odprtimi poškodbami mehkih tkiv v ustih je treba začetek zdravljenja oziroma ponovno aplikacijo zdravila odložiti. Pri bolnikih s spremljajočimi dejavniki tveganja je pred

začetkom zdravljenja z zdravilom Zoledronska kislina Teva Pharma priporočeno opraviti zobozdravniški pregled z ustreznimi preventivnimi zobozdravstvenimi ukrepi in oceniti razmerje med koristmi in tveganji pri vsakem posameznem bolniku.

Za oceno tveganja za razvoj osteonekroze čeljustnic pri bolniku je treba upoštevati naslednje dejavnike:

- moč delovanja zdravila, ki zavira resorpcijo kosti (tveganje je večje pri močnejših zdravilih), način vnosa (tveganje je večje pri parenteralnem vnosu) in kumulativni odmerek danih zaviralcev resorpcije kosti;
- sočasna prisotnost raka ali drugih bolezni (na primer anemije, koagulopatije, okužbe), kajenje;
- sočasno zdravljenje: kortikosteroidi, kemoterapija, zaviralci angiogeneze, obsevanje glave in vratu;
- slaba ustna higiena, parodontalna bolezen, slabo prileganje zobne proteze, bolezen zob v anamnezi, invazivni zobozdravstveni posegi, na primer ekstrakcija zoba.

Vsem bolnikom je treba naročiti, naj v času zdravljenja z zoledronsko kislino skrbijo za dobro ustno higieno in redno hodijo na preglede k zobozdravniku, v primeru simptomov v ustni votlini, kot so majavost zob, bolečine, otekline, slabo celjenje ustnih razjed ali vnetje, pa naj takoj obvestijo zdravnika. Med zdravljenjem je potrebna previdnost pri izvajanju invazivnih zobozdravstvenih posegov, povsem pa se jim je treba izogniti v času blizu termina odmerjanja zoledronske kisline.

Za bolnike, pri katerih se razvije osteonekroza čeljustnic, morata načrt zdravljenja v tesnem sodelovanju pripraviti lečeči zdravnik in zobozdravnik oziroma oralni kirurg, ki ima izkušnje z zdravljenjem osteonekroze čeljustnic. Razmisliti je treba o začasni prekinitvi zdravljenja z zoledronsko kislino, dokler se stanje ne izboljša in dokler se ne zmanjša vpliv vpletenih dejavnikov tveganja, če je to mogoče doseči.

Osteonekroza zunanjega slušnega kanala

Pri zdravljenju z difosfonati so poročali o osteonekrozi zunanjega slušnega kanala, večinoma pri dolgoročnem zdravljenju. Med možne dejavnike tveganja za osteonekrozo zunanjega slušnega kanala spadajo uporaba steroidov in kemoterapija in/ali lokalni dejavniki tveganja, kot sta okužba in poškodba. Možnost osteonekroze zunanjega slušnega kanala je treba upoštevati pri bolnikih, ki prejemajo bisfosfonate in pri katerih se pojavljajo simptomi bolezni ušesa, vključno s kroničnimi vnetji ušesa.

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 kjer koli 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 kakršne koli bolečine v stegnu, kolku ali dimljah, vsakega bolnika z navedenimi simptomi pa je treba pregledati glede nepopolnega zloma stegenice.

Splošno

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

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

Pomožne snovi

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 zdravilo Zoledronska kislina Teva Pharma 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

Ženske v rodni dobi

Zdravila Zoledronska kislina Teva Pharma ne uporabljajte pri ženskah v rodni dobi.

Nosečnost

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

Dojenje

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

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

Neželeni učinki, kot je na primer omotičnost, lahko vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

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: pireksija (17,1 %), mialgija (7,8 %), gripi podobna bolezen (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 %.

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, nazofaringitis
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* 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 vnetje obočesnih tkiv
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	<i>občasni</i>	vertiglavica
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</i>	mialgija, artralgijska bolečina, bolečine v kosteh, bolečine v hrbtu, bolečine v okončinah bolečina v vratu, mišičnoskeletna

	<i>redki</i>	okorelost, otekanje sklepov, mišični spazmi, bolečine v rami, mišičnoskeletna bolečina v prsnem košu, mišičnoskeletna bolečina, okorelost sklepov, artritis, šibkost mišic
	<i>zelo redki</i>	atipični subtrohanterni zlomi stegenice in zlomi diafize stegenice† (za difosfonate značilen neželeni učinek)
	<i>neznana**</i>	osteonekroza zunanjega slušnega kanala† (neželeni učinek skupine difosfonatov)
		osteonekroza čeljustnic (glejte poglavji 4.4 in 4.8 odstavek Učinki po skupinah)
Bolezni sečil	<i>občasni</i>	zvišana vrednost kreatinina v krvi, polakisurija, proteinurija
	<i>neznana**</i>	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>	pireksija
	<i>pogosti</i>	gripi podobna bolezen, 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

Atrijska fibrilacija

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 neželen 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 neželen dogodek, sta bili 1,3 % pri zoledronski kislini in 0,8 % pri placebu.

Učinki po skupinah:

Okvara ledvic

Zoledronsko kislino 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.

Hipokalciemija

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 hipokalciemije niso opažali.

V preskušanjih zdravljenja Pagetove bolezni so opažali simptomatsko hipokalciemijo 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 zoledronsko kislino v obsežnem kliničnem preskušanju, v primerjavi z 21 % pri bolnikih, ki so prejeli zoledronsko kislino v preskušanjih zdravljenja Pagetove bolezni. Pogostnost hipokalciemije 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 čeljustnic

O osteonekrozi čeljustnic so poročali predvsem pri bolnikih z rakom, zdravljenih z zdravili, ki zavirajo resorpcijo kosti, vključno z zoledronsko kislino (glejte poglavje 4.4). V obsežnem kliničnem preskušanju s 7.736 bolniki so o osteonekrozi čeljustnic poročali pri enem bolniku, ki je prejel zoledronsko kislino, in pri enem bolniku, ki je prejel placebo. O osteonekrozi čeljustnic so poročali tudi v okviru uporabe v času trženja zdravila Zoledronska kislina Teva Pharma.

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

Način 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 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 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 prejeli zoledrsko kislino, je bilo tveganje za zlome vretenc za 60 % manjše v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (p < 0,0001).

Učinek na zlome kolkov

Zoledrsko kislino 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 zoledrsko 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	zoledrsko kislina (N=3.875) delež dogodkov (%)	placebo (N=3.861) delež dogodkov (%)	absolutno znižanje deleža zlomov % (IZ)	relativno znižanje tveganja za zlome % (IZ)
kateri koli 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)

Zoledrsko kislino 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 zoledrsko 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 zoledrsko 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 zoledrsko 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 zoledrsko kislino z izjemo enega vzorca. Analiza s pomočjo mikroračunalniške tomografije (μCT) je pokazala povečan volumen trabekularne kostnine in ohranjeno trabekularno strukturo kosti pri bolnicah, ki so se zdravile z zoledrsko 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-telopeptide (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 zaradi bolečin v hrbtu za 17,9 dni in število dni, v katerih je zaradi bolečin v hrbtu potreben počitek v postelji, za 11,3 dni. Poleg tega je v primerjavi s placebom statistično značilno znižala povprečno število dni z omejeno aktivnostjo zaradi zlomov 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 kislino 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)
kateri koli 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 opazali trend v smeri zmanjševanja pogostosti novih zlomov kolka.

Umrljivost iz katerega koli 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 katerega koli 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 1543 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 zdravilom zoledronska kislina, kasneje v obdobju podaljšane spremljanja pa do recidiva bolezni, je ponovno prejelo zdravilo zoledronska kislina, 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 zdravila Zoledronska kislina Teva Pharma 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-dnevnih presledkih (kumulativni odmerek je ustrezal 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 ustrezal 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.

Reproduktivna 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

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok uporabnosti

18 mesecev

Po odpiranju: 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/butla in pečatom iz aluminija z vijolično plastično dvižno zaporko.
Ena plastenka vsebuje 100 ml raztopine.

Zoledronska kislina Teva Pharma je na voljo v posamičnih pakiranjih po 1 plastenko in skupnih pakiranjih po 5 (5 x 1) ali 10 (10 x 1) plastenk.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Samo za enkratno uporabo.

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.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nizozemska

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

EU/1/12/772/001

EU/1/12/772/002

EU/1/12/772/005

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 16. avgust 2012

Datum zadnjega podaljšanja:

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 Pharma 5 mg raztopina za infundiranje v vrečah

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena vreča 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 zdravilo Zoledronska kislina Teva Pharma, morajo biti primerno hidrirani. To je posebno pomembno za starejše (stare 65 let ali več) in za bolnike, ki jemljejo tudi diuretike.

Skupaj z dajanjem zdravila Zoledronska kislina Teva Pharma 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 priporočeni odmerek ena intravenska infuzija s 5 mg zdravila Zoledronska kislina Teva Pharma enkrat na leto.

Optimalno trajanje zdravljenja osteoporoze z difosfonati še ni določeno. Potrebo po nadaljevanju zdravljenja z zdravilom Zoledronska kislina Teva Pharma 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 zdravilo Zoledronska kislina Teva Pharma predpisovati samo zdravniki, ki imajo izkušnje z zdravljenjem Pagetove bolezni kosti. Priporočen odmerek je ena intravenska infuzija s 5 mg zdravila Zoledronska kislina Teva Pharma. Pri bolnikih s Pagetovo boleznijo je zelo priporočeno zadostno dodajanje kalcija, ki ustreza vsaj 500 mg elementarnega kalcija, in sicer dvakrat na dan vsaj 10 dni po uporabi zdravila Zoledronska kislina Teva Pharma (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 zdravila Zoledronska kislina Teva Pharma 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

Zdravilo Zoledronska kislina Teva Pharma je kontraindicirano 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 (≥ 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

Zdravilo Zoledronska kislina Teva Pharma se aplicira prek infuzijskega sistema s prezračevanjem in sicer počasi s stalno hitrostjo infundiranja. Čas infundiranja ne sme biti krajši od 15 minut. Za informacije o infundiranju zdravila Zoledronska kislina Teva Pharma glejte poglavje 6.6.

Bolnikom, ki prejemajo zdravilo Zoledronska kislina Teva Pharma, je treba izročiti Navodilo za uporabo in Opozorilno kartico za bolnika.

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 zdravila Zoledronska kislina Teva Pharma 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 zdravila Zoledronska kislina Teva Pharma 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 zdravila Zoledronska kislina Teva Pharma z drugimi zdravili, ki lahko vplivajo na delovanje ledvic, je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.5).
- Pred odmerjanjem zdravila Zoledronska kislina Teva Pharma morajo biti bolniki, zlasti starejši in tisti, ki jemljejo diuretike, primerno hidrirani.
- Posamezen odmerek zdravila Zoledronska kislina Teva Pharma 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 zdravilom Zoledronska kislina Teva Pharma (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 zdravila Zoledronska kislina Teva Pharma (glejte poglavje 4.8).

Skupaj z dajanjem zdravila Zoledronska kislina Teva Pharma 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 zdravila Zoledronska kislina Teva Pharma (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 zdravila Zoledronska kislina Teva Pharma.

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 čeljustnic

O osteonekrozi čeljustnic so po začetku trženja zdravila poročali pri bolnikih, ki so zaradi osteoporoze prejeli zdravilo Zoledronska kislina Teva Pharma (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih z nezaceljenimi odprtimi poškodbami mehkih tkiv v ustih je treba začetek zdravljenja oziroma ponovno aplikacijo zdravila odložiti. Pri bolnikih s spremljajočimi dejavniki tveganja je pred

začetkom zdravljenja z zdravilom Zoledronska kislina Teva Pharma priporočeno opraviti zobozdravniški pregled z ustreznimi preventivnimi zobozdravstvenimi ukrepi in oceniti razmerje med koristmi in tveganji pri vsakem posameznem bolniku.

Za oceno tveganja za razvoj osteonekroze čeljustnic pri bolniku je treba upoštevati naslednje dejavnike:

- moč delovanja zdravila, ki zavira resorpcijo kosti (tveganje je večje pri močnejših zdravilih), način vnosa (tveganje je večje pri parenteralnem vnosu) in kumulativni odmerek danih zaviralcev resorpcije kosti;
- sočasna prisotnost raka ali drugih bolezni (na primer anemije, koagulopatije, okužbe), kajenje;
- sočasno zdravljenje: kortikosteroidi, kemoterapija, zaviralci angiogeneze, obsevanje glave in vratu;
- slaba ustna higiena, parodontalna bolezen, slabo prileganje zobne proteze, bolezen zob v anamnezi, invazivni zobozdravstveni posegi, na primer ekstrakcija zoba.

Vsem bolnikom je treba naročiti, naj v času zdravljenja z zoledronsko kislino skrbijo za dobro ustno higieno in redno hodijo na preglede k zobozdravniku, v primeru simptomov v ustni votlini, kot so majavost zob, bolečine, otekline, slabo celjenje ustnih razjed ali vnetje, pa naj takoj obvestijo zdravnika. Med zdravljenjem je potrebna previdnost pri izvajanju invazivnih zobozdravstvenih posegov, povsem pa se jim je treba izogniti v času blizu termina odmerjanja zoledronske kisline.

Za bolnike, pri katerih se razvije osteonekroza čeljustnic, morata načrt zdravljenja v tesnem sodelovanju pripraviti lečeči zdravnik in zobozdravnik oziroma oralni kirurg, ki ima izkušnje z zdravljenjem osteonekroze čeljustnic. Razmisliti je treba o začasni prekinitvi zdravljenja z zoledronsko kislino, dokler se stanje ne izboljša in dokler se ne zmanjša vpliv vpletenih dejavnikov tveganja, če je to mogoče doseči.

Osteonekroza zunanega slušnega kanala

Pri zdravljenju z difosfonati so poročali o osteonekrozi zunanega slušnega kanala, večinoma pri dolgoročnem zdravljenju. Med možne dejavnike tveganja za osteonekrozo zunanega slušnega kanala spadajo uporaba steroidov in kemoterapija in/ali lokalni dejavniki tveganja, kot sta okužba in poškodba. Možnost osteonekroze zunanega slušnega kanala je treba upoštevati pri bolnikih, ki prejemajo bisfosfonate in pri katerih se pojavljajo simptomi bolezni ušesa, vključno s kroničnimi vnetji ušesa.

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 kjer koli 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 kakršne koli bolečine v stegnu, kolku ali dimljah, vsakega bolnika z navedenimi simptomi pa je treba pregledati glede nepopolnega zloma stegenice.

Splošno

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

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

Pomožne snovi

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 zdravilo Zoledronska kislina Teva Pharma 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

Ženske v rodni dobi

Zdravila Zoledronska kislina Teva Pharma ne uporabljajte pri ženskah v rodni dobi.

Nosečnost

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

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

Neželeni učinki, kot je na primer omotičnost, lahko vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

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: pireksija (17,1 %), mialgija (7,8 %), gripi podobna bolezen (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 %.

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, nazofaringitis
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* 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 vnetje obočesnih tkiv
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>	izpuščaj, čezmerno znojenje, srbenje, rdečina
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	<i>pogosti občasni</i>	mialgija, artralgijska bolečina v kosteh, bolečina v hrbtu, bolečina 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

	<i>redki</i>	atipični subtrohanterni zlomi stegenice in zlomi diafize stegenice† (za difosfonate značilen neželeni učinek)
	<i>zelo redki</i>	osteonekroza zunanjega slušnega kanala† (neželeni učinek skupine difosfonatov)
	<i>neznana**</i>	osteonekroza čeljustnic (glejte poglavji 4.4 in 4.8 odstavek Učinki po skupinah)
Bolezni sečil	<i>občasni</i>	zvišana vrednost kreatinina v krvi, polakisurija, proteinurija
	<i>neznana**</i>	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>	pireksija
	<i>pogosti</i>	gripi podobna bolezen, 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

Atrijska fibrilacija

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 neželen 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 neželen dogodek, sta bili 1,3 % pri zoledronski kislini in 0,8 % pri placebu.

Učinki po skupinah:

Okvara ledvic

Zoledronsko kislino 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 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 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 zoledronsko kislino v obsežnem kliničnem preskušanju, v primerjavi z 21 % pri bolnikih, ki so prejeli zoledronsko kislino 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 čeljustnic

O osteonekrozi čeljustnic so poročali predvsem pri bolnikih z rakom, zdravljenih z zdravili, ki zavirajo resorpcijo kosti, vključno z zoledronsko kislino (glejte poglavje 4.4). V obsežnem kliničnem preskušanju s 7.736 bolniki so o osteonekrozi čeljustnic poročali pri enem bolniku, ki je prejel zoledronsko kislino, in pri enem bolniku, ki je prejel placebo. O osteonekrozi čeljustnic so poročali tudi v okviru uporabe v času trženja zdravila Zoledronska kislina Teva Pharma.

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

Način 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 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 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)
kateri koli 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 osteoporoze so enkrat na leto s stadiometrom izmerili telesno višino. V skupini z zoledrsko 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

Zoledrsko kislina je v primerjavi s placebom statistično značilno znižala povprečno število dni z omejeno aktivnostjo zaradi bolečin v hrbtu za 17,9 dni in število dni, v katerih je zaradi bolečin v hrbtu potreben počitek v postelji, za 11,3 dni. Poleg tega je v primerjavi s placebom statistično značilno znižala povprečno število dni z omejeno aktivnostjo zaradi zlomov 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. Zoledrsko kislino 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	Zoledrsko kislina (N=1.065) delež dogodkov (%)	placebo (N=1.062) delež dogodkov (%)	absolutno znižanje deleža zlomov % (IZ)	relativno znižanje tveganja za zlome % (IZ)
kateri koli 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 katerega koli vzroka je bila 10 % v skupini, zdravljeni z zoledrsko kislino (101 bolnik), v primerjavi s 13 % v skupini s placebom (141 bolnikov). To ustreza 28-odstotnemu zmanjšanju tveganja za umrljivost iz katerega koli 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 zdravila 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 v teku 6 mesecev 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 1543 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 zdravilom zoledronska kislina, kasneje v obdobju podaljšane spremljanja pa do recidiva bolezni, je ponovno prejelo zdravilo zoledronska kislina, 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 80 ml/min) in zmerni ledvični okvari z znižanim očistkom kreatinina do 35 ml/min ni potrebno. Uporaba zdravila Zoledronska kislina Teva Pharma 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 metafazah 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

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok uporabnosti

18 mesecev

Po odpiranju: 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.

6.6 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.

Zoledronska kislina Teva Pharma je na voljo v skupnem pakiranju po 5 (5 x 1) ali 10 (10 x 1) vreč.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Samo za enkratno uporabo.

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.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nizozemska

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

EU/1/12/772/003

EU/1/12/772/004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 16. avgust 2012

Datum zadnjega podaljšanja:

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 ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

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

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

V natisnjenem navodilu morata biti navedena ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sprostitve 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

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih

D. POGOJI IN 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).

• 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:

- potreba izračuna očistka kreatinina glede na dejansko telesno maso po Cockcroft-Gaultovi formuli pred vsakim zdravljenjem z zdravilom Zoledronska kislina Teva Pharma,
- kontraindikacija pri bolnikih z očistkom kreatinina < 35 ml/min,
- kontraindikacije med nosečnostjo in dojenjem zaradi možne teratogenosti,
- potrebo po zagotovitvi primerne hidriranosti bolnika, zlasti v primeru starejših bolnikov in bolnikov, ki prejemajo diuretično terapijo,
- potrebnost počasnega infundiranja zdravila Zoledronska kislina Teva Pharma v času, ki ni krajši od 15 minut,
- shemo odmerjanja enkrat letno,
- da je potrebno vsem bolnikom zagotoviti Komplet podatkov o zdravilu za bolnika in mu svetovati glede:
 - o potrebnosti zadostnega nadomeščanja kalcija in vitamina D, ustrezne telesne dejavnosti in zdrave prehrane ter odsotnosti kajenja,
 - o ključne znake in simptome resnih neželenih dogodkov,
 - o navodila o tem, kdaj je treba poiskati zdravniško pomoč.

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

- 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.

Poleg navedenega mora Komplet podatkov o zdravilu za bolnika vsebovati še:

- Navodilo za uporabo,
- Opozorilno kartico za bolnika z opozorili glede osteonekroze čeljustnic.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**PRIMARNA ŠKATLA (brez modrega okenca)****1. IME ZDRAVILA**

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

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena plastenka 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

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

**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

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/1/12/772/001 skupno pakiranje po 5 plastenk
EU/1/12/772/002 skupno pakiranje po 10 plastenk

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

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (z modrim okencem)****1. IME ZDRAVILA**

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

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena plastenka 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 po 100 ml
Skupno pakiranje: 10 plastenk po 100 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

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

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

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/1/12/772/001 skupno pakiranje po 5 plastenk
EU/1/12/772/002 skupno pakiranje po 10 plastenk

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.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA POSAMIČNEGA PAKIRANJA (z modrim okencem)****1. IME ZDRAVILA**

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

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena plastenka 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

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

**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

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/1/12/772/005 1 plastenka

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

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

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

Zoledronska kislina Teva Pharma 5 mg raztopina za infundiranje
zoledronska kislina

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena plastenka 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

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

**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

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/1/12/772/001 skupno pakiranje po 5 platenk
EU/1/12/772/002 skupno pakiranje po 10 platenk
EU/1/12/772/005 1 platenka

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

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

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

Zoledronska kislina Teva Pharma 5 mg raztopina za infundiranje
zoledronic acid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena vreča 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

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

**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

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/1/12/772/003 skupno pakiranje po 5 vreč
EU/1/12/772/004 skupno pakiranje po 10 vreč

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

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZAŠČITNA VREČA****1. IME ZDRAVILA**

Zoledronska kislina Teva Pharma 5 mg raztopina za infundiranje
zoledronic acid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena vreča 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

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

**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

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

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

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/1/12/772/003 skupno pakiranje po 5 vreč
EU/1/12/772/004 skupno pakiranje po 10 vreč

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

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA (z modrim okencem)****1. IME ZDRAVILA**

Zoledronska kislina Teva Pharma 5 mg raztopina za infundiranje
zoledronska kislina

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena vreča 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 s 100 ml
Skupno pakiranje: 10 vreč s 100 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

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

**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

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

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

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/1/12/772/003 skupno pakiranje po 5 vreč
EU/1/12/772/004 skupno pakiranje po 10 vreč

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. **17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

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

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

Zdravilo Zoledronska kislina Teva Pharma 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 kortikosteroidi za zmanjševanje vnetja in s Pagetovo boleznijo kosti pri odraslih.

Osteoporoza

Osteoporoza 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 Pharma okrepi kosti in tako zmanjša verjetnost zlomov. Zdravilo Zoledronska kislina Teva Pharma uporabljamo tudi pri bolnikih, ki so si pred kratkim zlomili kolk ob lažji poškodbi, na primer pri padcu, in je zato tveganje za nadaljnje zlome pri njih povečano.

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 Pharma 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 Pharma

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

Zdravila Zoledronska kislina Teva Pharma ne smete dobiti:

- če ste alergični (preobčutljivi) na zoledrsko kislino, druge difosfonate ali katero koli sestavino zdravila Zoledronska kislina Teva Pharma (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 Pharma, povejte zdravniku, farmacevtu ali medicinski sestri:

- če se zdravite z zdravilom, ki vsebuje zoledrsko kislino, ki je zdravilna učinkovina tudi v zdravilu Zoledronska kislina Teva Pharma (zoledrsko kislino uporabljamo za preprečevanje zapletov na kosteh ali za zmanjševanje količine kalcija pri odraslih bolnikih, ki imajo določene vrste raka),
- 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.

Pri bolnikih, ki so zaradi osteoporoze prejemali zdravilo Zoledronska kislina Teva Pharma v času trženja zdravila, so poročali o neželenem učinku, ki ga imenujemo osteonekroza čeljustnic (odmiranje kosti v čeljustnic). Do osteonekroze čeljustnic lahko pride tudi po zaključku zdravljenja.

Pomembno je, da poskušamo preprečiti razvoj osteonekroze čeljustnic, saj je to zelo boleče stanje, ki ga je večkrat težko zdraviti. Da bi zmanjšali tveganje za razvoj osteonekroze čeljustnic, je treba upoštevati nekaj previdnostnih ukrepov.

Preden prejmete zdravilo Zoledronska kislina Teva Pharma, povejte zdravniku, farmacevtu ali medicinski sestri, če:

- imate težave v ustih oziroma z zobmi, kot so slabo zdravstveno stanje zob, bolezn dlesni ali načrtovana ekstrakcija (puljenje) zoba,
- nimate urejene redne oskrbe zob oziroma že dolgo niste bili na zobozdravstvenem pregledu,
- ste kadilec (saj to lahko povečuje tveganje za težave z zobmi),
- ste že kdaj prej prejemali katerega od difosfonatov (ki jih uporabljamo za zdravljenje ali preprečevanje bolezni kosti),
- prejemate zdravila, ki jih imenujemo kortikosteroidi (kot sta prednizolon ali deksametazon),
- imate raka.

Zdravnik vas bo verjetno prosil, da pred začetkom zdravljenja z zdravilom Zoledronska kislina Teva Pharma opravite zobozdravstveni pregled.

V času zdravljenja z zdravilom Zoledronska kislina Teva Pharma morate skrbeti za dobro ustno higieno (kar vključuje redno čiščenje zob) in redno hoditi na rutinske preglede k zobozdravniku. Če imate zobno protezo, morate poskrbeti, da se ta dobro prilega dlesnim. Če ste v postopku zdravljenja zoba ali ste v kratkem dogovorjeni za zobozdravstveni kirurški poseg (na primer puljenje zoba), zdravnika obvestite o zdravljenju zob, zobozdravniku pa povejte, da prejemate zdravilo Zoledronska kislina Teva Pharma. Zdravnika in zobozdravnika morate obvestiti takoj, če pride do kakršnih koli težav v ustih oziroma z zobmi, na primer do majanja zoba, bolečin ali otekline, slabega celjenja ustnih razjed ali vnetja, saj so to lahko znaki osteonekroze čeljustnic.

Preiskave za spremljanje bolnika

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

Otroci in mladostniki

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

Druga zdravila in zdravilo Zoledronska kislina Teva Pharma

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

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 Pharma.

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

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Če ste v obdobju zdravljenja z zdravilom Zoledronska kislina Teva Pharma omotični, ne vozite in ne upravljajte strojev, dokler se vaše počutje ne izboljša.

Zdravilo Zoledronska kislina Teva Pharma 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 Pharma

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali medicinske sestre. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali z 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 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 Pharma eno leto. Zdravnik vam bo povedal, kdaj boste dobili naslednji odmerek.

Pagetova bolezen

Za zdravljenje Pagetove bolezni smejo zdravilo Zoledronska kislina Teva Pharma predpisovati samo zdravniki, ki imajo izkušnje z zdravljenjem Pagetove bolezni kosti.

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 Pharma 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 Pharma 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 Pharma s hrano in pijačo

Poskrbite, da boste pred zdravljenjem z zdravilom Zoledronska kislina Teva Pharma 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 Pharma, lahko jeste normalno. To je zlasti pomembno pri bolnikih, ki jemljejo diuretike (zdravila za odvajanje vode), in pri starejših bolnikih (starih 65 let ali več).

Če ste izpustili odmerek zdravila Zoledronska kislina Teva Pharma

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

Preden prenehate prejemati zdravilo Zoledronska kislina Teva Pharma

Če nameravate prenehati z zdravljenjem z zdravilom Zoledronska kislina Teva Pharma, 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 Pharma.

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

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

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

Zelo redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov)

V primeru bolečine v ušesu, izcedka iz ušesa in/ali okužbe ušesa se posvetujte s svojim zdravnikom. To so lahko znaki poškodbe kosti v ušesu.

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

Bolečine v ustih in/ali čeljustnic, oteklina ali slabo celjenje ranic v ustni votlini ali čeljustnic, vnetje, odrevenelost ali občutek pritiska v čeljustnic ali majanje zoba so lahko znaki odmiranja kosti v čeljustnic (osteonekroze). Če pride do navedenih simptomov v času zdravljenja ali po zaključku zdravljenja z zdravilom Zoledronska kislina Teva Pharma, takoj obvestite svojega zdravnika in zobozdravnika.

Lahko pride do bolezni ledvic (na primer do zmanjšane izločanja urina). Zdravnik mora pred vsakim odmerjanjem zdravila Zoledronska kislina Teva Pharma s krvnimi preiskavami pregledati delovanje vaših ledvic. Pomembno je, da v nekaj urah pred prejemanjem zdravila Zoledronska kislina Teva Pharma

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 Pharma lahko povzroča tudi druge neželene učinke

Zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov
Vročina.

Pogosti: pojavijo 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, otekanje in/ali bolečina na mestu infundiranja.

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: pojavijo 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: pojavijo 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 Pharma

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in platenki 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 sta kemična in fizikalna stabilnost med uporabo 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 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 Pharma

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

Izgled zdravila Zoledronska kislina Teva Pharma in vsebina pakiranja

Zdravilo Zoledronska kislina Teva Pharma je bistra brezbarvna raztopina 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

Izdelovalec

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Táncsics Mihály út 82
H-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,
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

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

Eesti

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

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: +351 214 235 910

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

Slovenija

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

Ísland

ratiopharm Oy, Finland
Sími: +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., Ελλάδα
Τηλ: +30 210 72 79 099

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

Latvija

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

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1323 501 111

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 Pharma

- Zdravilo Zoledronska kislina Teva Pharma 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 Pharma 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 Pharma 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 Pharma

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

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

Zdravilo Zoledronska kislina Teva Pharma 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 kortikosteroidi za zmanjševanje vnetja in s Pagetovo boleznijo kosti pri odraslih.

Osteoporoz

Osteoporoza 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 Pharma okrepi kosti in tako zmanjša verjetnost zlomov. Zdravilo Zoledronska kislina Teva Pharma uporabljamo tudi pri bolnikih, ki so si pred kratkim zlomili kolk ob lažji poškodbi, na primer pri padcu, in je zato tveganje za nadaljnje zlome pri njih povečano.

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 Pharma 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 Pharma

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

Zdravila Zoledronska kislina Teva Pharma ne smete dobiti:

- če ste alergični na zoledrsko kislino, druge difosfonate ali katero koli sestavino zdravila Zoledronska kislina Teva Pharma (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 Pharma, povejte zdravniku, farmacevtu ali medicinski sestri:

- če se zdravite z zdravilom, ki vsebuje zoledrsko kislino, ki je zdravilna učinkovina tudi v zdravilu Zoledronska kislina Teva Pharma (zoledrsko kislino uporabljamo za preprečevanje zapletov na kosteh ali za zmanjševanje količine kalcija pri odraslih bolnikih, ki imajo določene vrste raka),
- 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.

Pri bolnikih, ki so zaradi osteoporoze prejemali zdravilo Zoledronska kislina Teva Pharma v času trženja zdravila, so poročali o neželenem učinku, ki ga imenujemo osteonekroza čeljustnic (odmiranje kosti v čeljustnic). Do osteonekroze čeljustnic lahko pride tudi po zaključku zdravljenja.

Pomembno je, da poskušamo preprečiti razvoj osteonekroze čeljustnic, saj je to zelo boleče stanje, ki ga je večkrat težko zdraviti. Da bi zmanjšali tveganje za razvoj osteonekroze čeljustnic, je treba upoštevati nekaj previdnostnih ukrepov.

Preden prejmete zdravilo Zoledronska kislina Teva Pharma, povejte zdravniku, farmacevtu ali medicinski sestri, če:

- imate težave v ustih oziroma z zobmi, kot so slabo zdravstveno stanje zob, bolezni dlesni ali načrtovana ekstrakcija (puljenje) zoba,
- nimate urejene redne oskrbe zob oziroma že dolgo niste bili na zobozdravstvenem pregledu,
- ste kadilec (saj to lahko povečuje tveganje za težave z zobmi),
- ste že kdaj prej prejemali katerega od difosfonatov (ki jih uporabljamo za zdravljenje ali preprečevanje bolezni kosti),
- prejemate zdravila, ki jih imenujemo kortikosteroidi (kot sta prednizolon ali deksametazon),
- imate raka.

Zdravnik vas bo verjetno prosil, da pred začetkom zdravljenja z zdravilom Zoledronska kislina Teva Pharma opravite zobozdravstveni pregled.

V času zdravljenja z zdravilom Zoledronska kislina Teva Pharma morate skrbeti za dobro ustno higieno (kar vključuje redno čiščenje zob) in redno hoditi na rutinske preglede k zobozdravniku. Če imate zobno protezo, morate poskrbeti, da se ta dobro prilega dlesnim. Če ste v postopku zdravljenja zoba ali ste v kratkem dogovorjeni za zobozdravstveni kirurški poseg (na primer puljenje zoba), zdravnika obvestite o zdravljenju zob, zobozdravniku pa povejte, da prejemate zdravilo Zoledronska kislina Teva Pharma. Zdravnika in zobozdravnika morate obvestiti takoj, če pride do kakršnih koli težav v ustih oziroma z zobmi, na primer do majanja zoba, bolečin ali otekline, slabega celjenja ustnih razjed ali vnetja, saj so to lahko znaki osteonekroze čeljustnic.

Preiskave za spremljanje bolnika

Zdravnik mora pred vsakim odmerkom zdravila Zoledronska kislina Teva Pharma opraviti krvne preiskave, da preveri delovanje vaših ledvic (raven kreatinina). Pomembno je, da v nekaj urah pred prejemom zdravila Zoledronska kislina Teva Pharma 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 Pharma ni priporočljiva pri starosti pod 18 let. Uporabe zdravila Zoledronska kislina Teva Pharma pri otrocih in mladostnikih niso proučevali.

Druga zdravila in zdravilo Zoledronska kislina Teva Pharma

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

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 Pharma.

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

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Če ste v obdobju zdravljenja z zdravilom Zoledronska kislina Teva Pharma omotični, ne vozite in ne upravljajte strojev, dokler se vaše počutje ne izboljša.

Zdravilo Zoledronska kislina Teva Pharma 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 Pharma

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali medicinske sestre. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali z 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 Pharma 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 Pharma eno leto. Zdravnik vam bo povedal, kdaj boste dobili naslednji odmerek.

Pagetova bolezen

Za zdravljenje Pagetove bolezni smejo zdravilo Zoledronska kislina Teva Pharma predpisovati samo zdravniki, ki imajo izkušnje z zdravljenjem Pagetove bolezni kosti.

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 Pharma 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 Pharma 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 Pharma s hrano in pijačo

Poskrbite, da boste pred odmerjanjem zdravila Zoledronska kislina Teva Pharma 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 Pharma, lahko normalno jeste. To je zlasti pomembno pri bolnikih, ki prejemajo diuretike (tablete za odvajanje vode), in pri starejših bolnikih (starih 65 let ali več).

Če ste izpustili odmerek zdravila Zoledronska kislina Teva Pharma

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

Preden prenehate prejemati zdravilo Zoledronska kislina Teva Pharma

Če nameravate prenehati z zdravljenjem z zdravilom Zoledronska kislina Teva Pharma, 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 Pharma.

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

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

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

Zelo redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov)

V primeru bolečine v ušesu, izcedka iz ušesa in/ali okužbe ušesa se posvetujte s svojim zdravnikom. To so lahko znaki poškodbe kosti v ušesu.

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

Bolečine v ustih in/ali čeljustnic, oteklina ali slabo celjenje ranic v ustni votlini ali čeljustnic, vnetje, odrevenelost ali občutek pritiska v čeljustnic ali majanje zoba so lahko znaki odmiranja kosti v čeljustnic (osteonekroze). Če pride do navedenih simptomov v času zdravljenja ali po zaključku zdravljenja z zdravilom Zoledronska kislina Teva Pharma, takoj obvestite svojega zdravnika in zobozdravnika.

Lahko pride do bolezni ledvic (na primer do zmanjšane izločanja urina). Zdravnik mora pred vsakim odmerjanjem zdravila Zoledronska kislina Teva Pharma s krvnimi preiskavami pregledati delovanje vaših ledvic. Pomembno je, da v nekaj urah pred prejemanjem zdravila Zoledronska kislina Teva Pharma

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 Pharma lahko povzroča tudi druge neželene učinke

Zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

Vročina.

Pogosti: pojavijo 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, otekanje in/ali bolečina na mestu infundiranja.

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: pojavijo 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: pojavijo 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 Pharma

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in na vreči poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

- Po odprtju vreče sta kemična in fizikalna stabilnost med uporabo 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 Pharma

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

Izgled zdravila Zoledronska kislina Teva Pharma in vsebina pakiranja

Zdravilo Zoledronska kislina Teva Pharma je bistra brezbarvna raztopina. Pakirana je v 100 ml večplastno, vrečo iz poliolefin/stiren-etilen-butilena (SEB) obdano s folijsko vrečo. Vsaka 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

Izdelovalec

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Táncsics Mihály út 82
H-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,
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Ísland

ratiopharm Oy, Finnland
Sími: +358 20 180 5900

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1323 501 111

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 Pharma

- Zdravilo Zoledronska kislina Teva Pharma 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 Pharma 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 Pharma 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 Pharma

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in na vreči poleg oznake EXP.
- Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
- Po odprtju vreče sta kemična in fizikalna stabilnost med uporabo 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.