

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

Léčivý přípravek již není registrován

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zoledronic acid Teva Generics 5 mg infuzní roztok v lahvičkách

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna lahvička obsahuje acidum zoledronicum 5 mg (jako acidum zoledronicum monohydricum).

Jeden ml roztoku obsahuje acidum zoledronicum 0,05 mg (jako acidum zoledronicum monohydricum).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní roztok.

Čirý a bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba osteoporózy

- u žen po menopauze
- u dospělých mužů,

u nichž je zvýšené riziko vzniku zlomenin včetně pacientů s nedávnou zlomeninou proximálního femuru po nepřiměřeně malém úrazu.

Léčba osteoporózy spojené s dlouhodobou léčbou systémovými glukokortikoidy

- u postmenopauzálních žen
- u dospělých mužů

se zvýšeným rizikem vzniku zlomenin.

Léčba Pagetovy kostní choroby u dospělých.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Před podáním kyseliny zoledronové musí být pacienti dostatečně hydratováni. Toto je zvláště důležité u starších pacientů a u pacientů, kteří užívají diuretika.

Při podávání kyseliny zoledronové se doporučuje podávat adekvátní dávku kalcia a vitamínu D.

Osteoporóza

Doporučená dávka k léčbě postmenopauzální osteoporózy, osteoporózy u mužů a léčbě osteoporózy spojené s dlouhodobou léčbou systémovými glukokortikoidy je jednorázová intravenózní infuze 5 mg kyseliny zoledronové, která se podává jednou za rok.

Optimální délka léčby bisfosfonáty u osteoporózy nebyla zatím stanovena. Nutnost pokračování v léčbě je třeba pravidelně opakovaně přehodnocovat s ohledem na prospěch a možná rizika kyseliny zoledronové u jednotlivého pacienta, a to zvláště po 5 nebo více letech léčby.

U pacientů s nedávnou zlomeninou proximálního femuru po nepřiměřeně malém úrazu se doporučuje podávat infuzi kyseliny zoledronové nejdříve za dva týdny po reparaci zlomeniny (viz bod 5.1). U pacientů s nedávnou zlomeninou proximálního femuru po nepřiměřeně malém úrazu se doporučuje před první infuzí kyseliny zoledronové podat nárazovou dávku 50 000 až 125 000 IU vitaminu D perorálně nebo intramuskulárně.

Pagetova choroba

K léčbě Pagetovy choroby směřjí kyselinu zoledronovou předepisovat pouze lékaři, kteří mají zkušenosti s léčbou Pagetovy kostní choroby. Doporučená dávka je jednorázová intravenózní infuze 5 mg kyseliny zoledronové. Navíc se důrazně doporučuje, aby pacienti s Pagetovou kostní chorobou dostávali po dobu nejméně 10 dnů po aplikaci kyseliny zoledronové adekvátní doplňkovou dávku kalcia odpovídající alespoň 500 mg elementárního kalcia 2x denně (viz bod 4.4).

Opakování léčby Pagetovy kostní choroby: Po zahajovací léčbě Pagetovy kostní choroby kyselinou zoledronovou je u pacientů odpovídajících na léčbu pozorováno prodloužené období remise. Opakování léčby spočívá v dodatečné intravenózní infuzi 5 mg kyseliny zoledronové po 1 roce od zahajovací léčby nebo později u pacientů s relapsem. O opakování léčby Pagetovy kostní choroby jsou dostupné omezené údaje (viz bod 5.1).

Zvláštní populace

Pacienti se zhoršenou funkcí ledvin

Kyselina zoledronová je kontraindikována u pacientů s clearance kreatininu < 35 ml/min (viz body 4.3 a 4.4).

U pacientů s clearance kreatininu $\geq$ 35 ml/min není nutná úprava dávkování.

Pacienti se zhoršenou funkcí jater

Není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Starší lidé ($\geq$ 65 let)

Úprava dávkování není u těchto pacientů nutná, protože biologická dostupnost, distribuce a eliminace byla u starších a mladších pacientů podobná.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost kyseliny zoledronové u dětí a dospívajících mladších 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Intravenózní podání

Kyselina zoledronová (5 mg ve 100 ml roztoku připraveného k infuzi) se aplikuje intravenózně pomocí infuzního setu se zavzdušněním a při konstantní rychlosti infuze. Infuze nesmí trvat kratší dobu než 15 minut. Informace o infuzi kyseliny zoledronové viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku, na kterékoli bisfosfonáty nebo kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Pacienti s hypokalcemií (viz bod 4.4).
- Závažné poškození ledvin s clearance kreatininu < 35 ml/min (viz bod 4.4).
- Těhotenství a kojení (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Funkce ledvin

Použití kyseliny zoledronové u pacientů se závažným zhoršením funkce ledvin (clearance kreatininu < 35 ml/min) je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika renálního selhání u této skupiny pacientů.

Po podání kyseliny zoledronové byly pozorovány poruchy funkce ledvin (viz bod 4.8), a to zejména u pacientů s již dříve zjištěnou renální dysfunkcí nebo jinými riziky včetně pokročilého věku, současného podávání nefrotoxických léčivých přípravků, současné diuretické léčby (viz bod 4.5), nebo dehydratace, ke které došlo po podání kyseliny zoledronové. Zhoršení funkce ledvin bylo u pacientů zaznamenáno po jediném podání. U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo s některým z rizikových faktorů popsaných výše bylo vzácně popsáno selhání ledvin vyžadující dialýzu, nebo které vedlo k úmrtí.

Ke snížení rizika renálních nežádoucích účinků má být zvážena následující opatření:

- Před každým podáním kyseliny zoledronové má být vyhodnocena clearance kreatininu na základě aktuální tělesné hmotnosti za použití Cockcroft-Gaultovy rovnice.
- Přechodné zvýšení sérového kreatininu může být výraznější u pacientů s již dříve přítomnou poruchou funkce ledvin.
- U rizikových pacientů má být zváženo sledování sérového kreatininu.
- Kyselina zoledronová má být používána s opatrností (viz bod 4.5) při současném podávání s jinými léčivými přípravky, které mohou ovlivnit funkci ledvin.
- Pacienti, zejména starší pacienti a pacienti s diuretickou léčbou, mají být před podáním kyseliny zoledronové přiměřeně hydratováni.
- Jednotlivá dávka kyseliny zoledronové nemá být vyšší než 5 mg a infuze má trvat nejméně 15 minut (viz bod 4.2).

Hypokalcemie

Před zahájením léčby kyselinou zoledronovou musí být existující hypokalcemie upravena podáváním adekvátní dávky kalcia a vitamínu D (viz bod 4.3). Jiné poruchy metabolismu minerálů musí být také účinně léčeny (např. nedostatečnost příštítných tělísek, intestinální malabsorpce kalcia). Lékaři mají zvážit klinické sledování těchto pacientů.

Pagetova kostní choroba je charakterizována zvýšenou přestavbou kostí. V důsledku rychlého nástupu účinku léčby kyselinou zoledronovou na přestavbu kostí může vzniknout přechodná hypokalcemie, která je někdy symptomatická a obvykle bývá největší během prvních 10 dnů po infuzi kyseliny zoledronové (viz bod 4.8).

Při léčbě kyselinou zoledronovou se doporučuje podávat adekvátní dávku kalcia a vitamínu D. Důrazně se doporučuje, aby u pacientů s Pagetovou chorobou bylo po dobu nejméně 10 dnů po aplikaci kyseliny zoledronové zajištěno podávání doplňkové dávky kalcia odpovídající nejméně 500 mg elementárního kalcia 2x denně (viz bod 4.2).

Pacienti mají být informováni o symptomech hypokalcemie a během rizikového období mají být adekvátně klinicky sledováni. U pacientů s Pagetovou chorobou se před podáním infuze kyseliny zoledronové doporučuje změřit hladinu kalcia v séru.

U pacientů používajících bisfosfonáty, včetně kyseliny zoledronové, byly občas hlášeny silné a občas až zneschopňující bolesti kostí, kloubů a/nebo svalů (viz bod 4.8).

Osteonekróza čelisti (OČ)

Případy osteonekrózy čelisti byly hlášeny u pacientů léčených kyselinou zoledronovou. Mnoho hlášených případů bylo spojeno se stomatologickým výkonem, jako například zubní extrakcí. U pacientů s rizikovými faktory (například zhoubnými nádory, chemoterapií, antiangiogenními léčivými přípravky, kortikosteroidy, špatnou ústní hygienou) je nutno před zahájením léčby bisfosfonáty zvážit stomatologické vyšetření spolu s preventivním ošetřením. Pokud je to možné, je nutno se u těchto pacientů během léčby vyhnout stomatologickým výkonům. U pacientů, u kterých se osteonekróza

čelisti vyvine během bisfosfonátové léčby, může stomatologický výkon zhoršit stav. Neexistují data, která by dokládala, že vysazení bisfosfonátové léčby snižuje u pacientů vyžadujících stomatologický výkon riziko osteonekrózy čelisti. Plán léčby každého pacienta je nutno založit na individuálním klinickém posouzení poměru přínosu a rizika ošetřujícím lékařem.

Atypické zlomeniny femuru

V souvislosti s léčbou bisfosfonáty byly hlášeny atypické subtrochanterické a diafyzární zlomeniny femuru, zejména u pacientů dlouhodobě léčených pro osteoporózu. Tyto příčné nebo krátké šikmé zlomeniny se mohou objevit kdekoli v celé délce femuru od oblasti těsně pod malým trochanterem až do části těsně nad suprakondylickým rozšířením. Tyto zlomeniny se objevují po minimálním traumatu nebo bez souvislosti s traumatem a u některých pacientů se mohou projevovat bolestí ve stehně nebo tříse, často sdružené na zobrazovacích vyšetřeních s obrazem typickým pro stresové zlomeniny, týdnů až měsíce před manifestací kompletní zlomeniny femuru. Zlomeniny jsou často oboustranné, proto je nutné u pacientů léčených bisfosfonáty, kteří utrpěli zlomeninu diafýzy femuru, vyšetřit i kontralaterální femur. Rovněž bylo zaznamenáno špatné hojení těchto zlomenin. U pacientů, u kterých je podezření na atypickou zlomeninu femuru, je třeba při hodnocení jejich stavu zvážit i přerušení léčby bisfosfonáty, a to na základě zhodnocení prospěchu a rizika léčby u jednotlivého pacienta.

Pacienty je třeba poučit, aby během léčby bisfosfonáty hlásili jakoukoli bolest v oblasti stehna, kyčle nebo třísla, a všechny pacienty, u kterých se tyto příznaky objeví, je třeba vyšetřit s ohledem na možnou inkompletní zlomeninu femuru.

Obecně

Pro onkologické indikace jsou k dispozici jiné přípravky obsahující kyselinu zoledronovou jako léčivou látku. Pacienti léčení přípravkem Zoledronic acid Teva Generics nemají být zároveň léčeni takovými přípravky ani žádným jiným bisfosfonátem vzhledem k tomu, že účinek kombinace těchto přípravků není znám.

Výskyt příznaků po podání, které se vyskytovaly během prvních tří dnů po podání přípravku Zoledronic acid Teva Generics, může být omezen podáním paracetamolu nebo ibuprofenu krátce po podání přípravku Zoledronic acid Teva Generics.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) ve 100 ml, tj. v podstatě je „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí s jinými léčivými přípravky nebyly provedeny. Kyselina zoledronová není systémově metabolizována a *in vitro* neovlivňuje enzymy lidského cytochromu P450 (viz bod 5.2). Kyselina zoledronová není velkou měrou vázána na proteiny plazmy (váže se přibližně ze 43-55 %), proto nejsou pravděpodobné interakce vyplývající z vytěsnění léků, které se velkou měrou váží na plazmatické bílkoviny.

Kyselina zoledronová se vylučuje ledvinami, proto se při aplikaci kyseliny zoledronové současně s léky, které mohou významně ovlivňovat funkci ledvin (např. aminoglykosidy nebo diuretika, která mohou působit dehydrataci), doporučuje zvýšená opatrnost (viz bod 4.4).

U pacientů s poruchou funkce ledvin může dojít ke zvýšení systémové expozice současně podávaným léčivým přípravkům, které jsou primárně vylučovány ledvinami.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Kyselina zoledronová je kontraindikována během těhotenství (viz bod 4.3). Adekvátní údaje o podávání kyseliny zoledronové těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech s kyselinou

zoledronovou prokázaly reprodukční toxicitu včetně malformací (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo.

Kojení

Kyselina zoledronová je kontraindikována během kojení (viz bod 4.3). Není známo, zda se kyselina zoledronová vylučuje do lidského mateřského mléka.

Ženy ve fertilním věku

Podávání kyseliny zoledronové se u žen v reprodukčním věku nedoporučuje.

Fertilita

Kyselina zoledronová byla hodnocena za účelem studia potenciálních nežádoucích účinků na fertilitu parentální a F1 generace u potkanů. Došlo k výrazným farmakologickým účinkům, které pravděpodobně souvisejí s inhibicí mobilizace skeletálního vápníku způsobenou touto látkou, což vedlo k hypokalcemii v období kolem porodu (která patří ke skupinovým účinkům bisfosfonátů), k dystokiím a předčasnému ukončení studie. Tyto výsledky tudíž nedovolily určit jednoznačný účinek kyseliny zoledronové na fertilitu lidí.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Zoledronic acid Teva Generics nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Nežádoucí účinky, jako například závratě, mohou ovlivnit schopnost řídit nebo obsluhovat stroje, nicméně studie hodnotící tyto účinky nebyly s kyselinou zoledronovou provedeny.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Celkové procento pacientů, kteří měli nežádoucí účinky po podání kyseliny zoledronové, bylo 44,7 % po první infuzi, 16,7 % po druhé a 10,2 % po třetí infuzi. Výskyt jednotlivých nežádoucích účinků po první infuzi byl: horečka (17,1 %), myalgie (7,8 %), příznaky podobné chřipce (6,7 %), artralgie (4,8 %) a bolest hlavy (5,1 %). Výskyt těchto účinků se výrazně snížil po následných ročních dávkách kyseliny zoledronové. Většina těchto účinků se objevila během prvních tří dnů po aplikaci kyseliny zoledronové. Většina těchto účinků byla mírná až středně závažná a vymizela do tří dnů od jejich vzniku. V menší studii, kde byla podávána profylaktická léčba nežádoucích účinků, bylo procento pacientů s nežádoucími účinky po podání dávky nižší (19,5 % po první, 10,4 % po druhé, 10,7 % po třetí infuzi).

Ve studii HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT) (viz bod 5.1) byl celkový výskyt fibrilace síní 2,5% (96 z 3862) ve skupině pacientů léčených kyselinou zoledronovou a 1,9% (75 z 3852) ve skupině s placebem. Podíl závažných nežádoucích příhod fibrilace síní byl vyšší u pacientů léčených kyselinou zoledronovou (1,3%) (51 z 3862) oproti skupině pacientů s placebem (0,6%) (22 z 3852).

Mechanismus zvýšeného výskytu fibrilace síní není znám. Ve studiích osteoporózy (PFT, HORIZON - Recurrent Fracture Trial [RFT]) byla souhrnná incidence fibrilace síní mezi kyselinou zoledronovou (2,6%) a placebem (2,1%) srovnatelná. Souhrnná incidence závažných nežádoucích příhod fibrilace síní byla 1,3% ve skupině s kyselinou zoledronovou a 0,8% ve skupině s placebem.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky v Tabulce 1 jsou uvedené podle MedDRA klasifikace tříd orgánových systémů a kategorií četností. Kategorie četností jsou definovány za použití následujících pravidel: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1

Infekce a infestace	<i>Méně časté</i>	Chřipka, nazofaryngitida
Poruchy krve a lymfatického systému	<i>Méně časté</i>	Anemie
Poruchy imunitního systému	<i>Není známo**</i>	Hypersenzitivní reakce včetně vzácných případů bronchokonstrikce, kopřivky a angioedému a velmi vzácných případů anafylaktické reakce/šoku
Poruchy metabolismu a výživy	<i>Časté</i>	Hypokalcemie*
	<i>Méně časté</i>	Anorexie, snížená chuť k jídlu
Psychiatrické poruchy	<i>Méně časté</i>	Nespavost
Poruchy nervového systému	<i>Časté</i>	Bolesti hlavy, závratě
	<i>Méně časté</i>	Letargie, parestezie, somnolence, třes, synkopa, dysgeuzie
Poruchy oka	<i>Časté</i>	Oční hyperemie
	<i>Méně časté</i>	Konjunktivitida, bolest oka
	<i>Vzácné</i>	Uveitida, episkleritida, iritida
	<i>Není známo**</i>	Skleritida a zánět orbity
Poruchy ucha a labyrintu	<i>Méně časté</i>	Vertigo
Srdeční poruchy	<i>Časté</i>	Fibrilace síní
	<i>Méně časté</i>	Palpitace
Cévní poruchy	<i>Méně časté</i>	Hypertenze, návaly horka
	<i>Není známo**</i>	Hypotenze (u některých pacientů byly přítomné rizikové faktory)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	<i>Méně časté</i>	Kašel, dyspnoe
Gastrointestinální poruchy	<i>Časté</i>	Nauzea, zvracení, průjem
	<i>Méně časté</i>	Dyspepsie, bolesti v nadbřišku, bolesti břicha, gastroezofageální reflux, zácpa, sucho v ústech, ezofagitida, bolesti zubů, gastritida [#]
Poruchy kůže a podkožní tkáň	<i>Méně časté</i>	Vyrážka, hyperhidróza, pruritus, erytém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	<i>Časté</i>	Myalgie, artralgie, bolesti kostí, bolesti zad, bolesti končetin
	<i>Méně časté</i>	Bolesti krku, muskuloskeletální ztuhlost, otoky kloubů, svalové křeče, bolesti ramen, muskuloskeletální bolest hrudníku, muskuloskeletální bolest, ztuhlost kloubů, artritida, svalová slabost
	<i>Vzácné</i>	Atypické subtrochanterické a diafyzární zlomeniny femuru† (skupinový nežádoucí účinek bisfosfonátů)
	<i>Není známo**</i>	Osteonekróza čelisti (viz body 4.4 a 4.8 Skupinové účinky).
Poruchy ledvin a močových cest	<i>Méně časté</i>	Zvýšená hladina kreatininu v krvi,

	<i>Není známo**</i>	polakisurie, proteinurie Porucha funkce ledvin. Vzácné případy selhání ledvin vyžadující dialýzu a vzácné případy končící úmrtím byly hlášeny u pacientů s preexistující renální dysfunkcí nebo jinými rizikovými faktory, jako je pokročilý věk, současně podávané nefrotoxické léčivé přípravky, současná diuretická terapie nebo dehydratace v období po infuzi (viz body 4.4 a 4.8 Skupinové účinky)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	<i>Velmi časté</i>	Horečka
	<i>Časté</i>	Symptomy podobné chřipce, zimnice, únava, astenie, bolesti, malátnost, reakce v místě aplikace infuze
	<i>Méně časté</i>	Periferní otoky, žízeň, reakce akutní fáze, bolest hrudníku jiného než srdečního původu
	<i>Není známo**</i>	Sekundární dehydratace následující po příznacích, jako je horečka, zvracení a průjem po podání dávky
Vyšetření	<i>Časté</i>	Zvýšená hladina C-reaktivního proteinu
	<i>Méně časté</i>	Snížená hladina kalcia v krvi

[#] Pozorováno u pacientů, kteří současně užívali glukokortikoidy.

* Časté pouze u Pagetovy kostní choroby.

** Založeno na hlášeních po uvedení přípravku na trh. Četnost na základě dostupných údajů není možné stanovit.

† Zjištěno po uvedení přípravku na trh.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Skupinové účinky:

Porucha funkce ledvin

Kyselina zoledronová byla spojována s poruchou funkce ledvin, která se projevila jako zhoršení ledvinných funkcí (tzn. zvýšený sérový kreatinin) a ve vzácných případech akutním selháním ledvin. Porucha funkce ledvin byla pozorována po aplikaci kyseliny zoledronové především u pacientů s již existující dysfunkcí ledvin nebo dalšími rizikovými faktory (např. pokročilý věk, pacienti s onkologickým onemocněním podstupující chemoterapii, pacienti se současně podávanými nefrotoxickými léčivými přípravky, současnou diuretickou léčbou, těžkou dehydratací), z nichž většina dostávala dávku 4 mg každé 3-4 týdny, byla však pozorována také u pacientů po jednorázovém podání.

V klinických studiích s osteoporózou byly po dobu tří let změny clearance kreatininu (změřeno jednou za rok před podáním dávky) a výskyt renálního selhání nebo zhoršení funkce ledvin u léčebných skupin s kyselinou zoledronovou a placebem srovnatelné. V průběhu 10 dnů od podání bylo pozorováno přechodné zvýšení kreatininu v séru u 1,8 % pacientů léčených kyselinou zoledronovou oproti 0,8 % pacientů, kterým bylo podáváno placebo.

Hypokalcemie

V klinických studiích s osteoporózou mělo následně po podání kyseliny zoledronové přibližně 0,2 % pacientů nápadný pokles sérové hladiny kalcia (méně než 1,87 mmol/l). Nebyly však pozorovány žádné symptomatické případy hypokalcemie.

V klinických studiích s pacienty s Pagetovou kostní chorobou byla pozorována symptomatická hypokalcemie přibližně u 1 % pacientů, u všech těchto pacientů byl jejich stav upraven.

V rozsáhlé klinické studii prokázala laboratorní vyšetření přechodné asymptomatické snížení hladiny kalcia oproti normálním hodnotám (méně než 2,10 mmol/l) u 2,3 % pacientů léčených kyselinou zoledronovou, zatímco ve studiích Pagetovy choroby byly tyto hodnoty zjištěny u 21 % pacientů užívajících kyselinu zoledronovou. Četnost výskytu hypokalcemie byla po dalších infuzích mnohem nižší.

Všem pacientům byly podávány adekvátní dávky vitaminu D a kalcia ve studii u postmenopauzální osteoporózy, ve studii prevence klinických zlomenin po zlomenině proximálního femuru a ve studii s Pagetovou kostní chorobou (viz také bod 4.2). Ve studii prevence klinických zlomenin po nedávné zlomenině proximálního femuru nebyly hladiny vitaminu D rutinně stanovovány, ale většina pacientů dostala před podáním kyseliny zoledronové nárazovou dávku vitaminu D (viz bod 4.2).

Lokální reakce

V rozsáhlé klinické studii byly po podání kyseliny zoledronové hlášeny lokální reakce v místě aplikace (0,7 %) jako zčervenání, otok a/nebo bolest.

Osteonekróza čelisti

Převážně u pacientů se zhoubnými nádory léčených bisfosfonáty, včetně kyseliny zoledronové, byly méně často hlášeny případy osteonekrózy (zejména čelisti). Mnoho těchto pacientů mělo příznaky lokální infekce včetně osteomyelitidy a většina hlášení se týká pacientů se zhoubným nádorem po extrakci zubu nebo jiném stomatologickém výkonu. Osteonekróza čelisti má četné dobře dokumentované rizikové faktory včetně diagnózy zhoubného nádoru, konkomitantních terapií (například chemoterapie, antiangiogenní léčivé přípravky, radioterapie, kortikosteroidy) a dalších přidružených onemocnění (např. anemie, koagulopatie, infekce, již existující onemocnění zubů). Je lepší se vyhnout stomatologickému výkonu, protože hojení může být prodlouženo (viz bod 4.4). V rozsáhlé klinické studii, do které bylo zahrnuto 7736 pacientů, byla hlášena osteonekróza čelisti u jednoho pacienta léčeného kyselinou zoledronovou a jednoho pacienta léčeného placebem. V obou případech byl jejich stav upraven.

Atypické fraktury femuru

Během poregistračního sledování byly hlášeny následující reakce (frekvence: vzácné): Atypické subtrochanterické a diafyzární zlomeniny femuru (skupinový nežádoucí účinek bisfosfonátů).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Klinické zkušenosti s akutním předávkováním jsou omezené. Pacienti, kteří dostali vyšší dávky, než je dávka doporučená, musí být pečlivě sledováni. Při předávkování s následnou klinicky signifikantní hypokalcemií je možné dosáhnout nápravy perorálním podáním kalcia a/ nebo intravenózní infuzí kalcium-glukonátu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva k terapii nemocí kostí: bisfosfonáty, ATC kód: M05BA08

Mechanismus účinku

Kyselina zoledronová patří do skupiny bisfosfonátů, které obsahují dusík, a působí především v kostech. Je to inhibitor osteoklasty způsobené resorpce kostí.

Farmakodynamické účinky

Selektivní působení bisfosfonátů na kost je založené na jejich vysoké afinitě k mineralizované kosti.

Hlavním molekulárním cílem kyseliny zoledronové v osteoklastech je enzym farnesylpyrofosfátsyntetáza. Dlouhé působení kyseliny zoledronové lze přičíst její vysoké vazebné afinitě k aktivnímu místu farnesylpyrofosfátsyntetázy (FPP) a její vysoké vazebné afinitě ke kostnímu minerálu.

Léčba kyselinou zoledronovou rychle snížila míru kostního obratu ze zvýšených postmenopauzálních hladin, přičemž markery resorpce dosáhly minima za 7 dní a markery novotvorby za 12 týdnů. Poté se kostní markery stabilizovaly na premenopauzálních hodnotách. Při opakovaném dávkování jednou za rok nedošlo k progresivnímu snížení markerů kostního obratu.

Klinická účinnost léčby postmenopauzální osteoporózy (PFT)

Účinnost a bezpečnost kyseliny zoledronové v dávkování 5 mg jednou ročně ve 3 po sobě následujících letech byla prokázána u žen v postmenopauze (7 736 žen ve věku 65-89 let) buď s: denzitou kostní hmoty krčku femuru (BMD) s T-skóre $\leq -1,5$ a se současně nejméně dvěma mírnými nebo jednou středně závažnou vertebrální zlomeninou (zlomeninami); nebo s BMD v krčku femuru s T-skóre $\leq -2,5$ s průkazem současné vertebrální zlomeniny (zlomenin) nebo bez ní. 85 % pacientů nikdy předtím bisfosfonáty nedostávalo. Ženy, u nichž byl sledován výskyt vertebrálních zlomenin, nedostávaly souběžnou osteoporotickou léčbu, která ale byla přípustná u žen sledovaných s výskytem zlomeniny proximálního femuru a ostatních klinických zlomenin. Souběžná osteoporotická léčba zahrnovala: kalcitonin, raloxifen, tamoxifen, hormonální substituční léčbu, tibolon; jiné bisfosfonáty byly nepřipustné. Všechny ženy dostávaly denně přípravky s 1000 až 1500 mg elementárního kalcia a 400 až 1200 IU vitaminu D.

Účinek na morfometrické vertebrální zlomeniny

Kyselina zoledronová významně snížila výskyt jedné nebo více nových vertebrálních zlomenin po dobu tří let, přičemž k signifikantnímu snížení incidence došlo již v prvním roce (viz Tabulka 2).

Tabulka 2 Přehled účinnosti na vertebrální fraktury ve 12., 24. a 36. měsíci

Výsledek	Kyselina zoledronová (%)	Placebo (%)	Absolutní snížení výskytu zlomenin v % (CI)	Relativní snížení výskytu zlomenin v % (CI)
Nejméně jedna nová vertebrální zlomenina (0-1 rok)	1,5	3,7	2,2 (1,4; 3,1)	60 (43; 72)**
Nejméně jedna nová vertebrální zlomenina (0-2 roky)	2,2	7,7	5,5 (4,4; 6,6)	71 (62; 78)**
Nejméně jedna nová vertebrální zlomenina (0-3 roky)	3,3	10,9	7,6 (6,3; 9,0)	70 (62; 76)**
** p <0,0001				

Ve skupině pacientů ve věku 75 let a více, kteří byli léčeni kyselinou zoledronovou, se snížilo riziko vertebrálních zlomenin o 60 % oproti skupině s placebem (p<0,0001).

Účinek na zlomeniny proximálního femuru

Kyselina zoledronová prokázala konzistentní účinek po dobu 3 let, jehož výsledkem bylo 41% snížení rizika zlomeniny proximálního femuru (95% CI, 17% až 58%). Výskyt zlomenin proximálního

femuru byl 1,44% u pacientek léčených kyselinou zoledronovou oproti 2,49% u pacientek léčených placebem. Riziko bylo sníženo o 51 % u pacientů, kteří nepoužívali bisfosfonáty, a o 42 % u pacientů, kterým byla povolena souběžná osteoporotická léčba.

Účinek na ostatní klinické zlomeniny

Všechny klinické zlomeniny byly ověřeny na základě radiografických a/nebo klinických průkazů. Přehled výsledků je uveden v Tabulce 3.

Tabulka 3 Porovnání výskytu klíčových klinických zlomenin během 3 let

Výsledek	Kyselina zoledronová (N=3875) míra výskytu (%)	Placebo (N=3861) míra výskytu (%)	Absolutní snížení výskytu zlomenin v % (CI)	Relativní snížení rizika výskytu zlomenin v % (CI)
Jakákoliv klinická zlomenina (1)	8,4	12,8	4,4 (3,0; 5,8)	33 (23; 42)**
Klinická vertebrální zlomenina (2)	0,5	2,6	2,1 (1,5; 2,7)	77 (63; 86)**
Nevertebrální zlomenina (1)	8,0	10,7	2,7 (1,4; 4,0)	25 (13; 36)*
*p <0,001, **p <0,0001 (1) Vyjma zlomenin prstů na rukou, na nohou a zlomenin v obličeji (2) Včetně hrudních a bederních klinických vertebrálních zlomenin				

Účinek na denzitu kostní hmoty (BMD)

Kyselina zoledronová významně zvýšila BMD v oblasti bederní páteře, proximálního femuru a distální části radia oproti léčbě placebem ve všech časových bodech studie (6., 12., 24. a 36. měsíci). Za 3 roky došlo následkem léčby kyselinou zoledronovou ve srovnání s placebem ke zvýšení BMD v bederní páteři o 6,7 %, v proximálním femuru o 6,0 %, v krčku femuru o 5,1 % a v distální části radia o 3,2 %.

Histologie kosti

Bioptické vzorky kosti byly získány ze hřebenu kosti kyčelní 1 rok po třetí jednorozhodné dávce u 152 postmenopauzálních pacientek s osteoporózou léčených kyselinou zoledronovou (N=82) nebo placebem (N=70). Histomorfometrická analýza ukázala 63% snížení kostního obratu. Osteomalacie, fibróza kostní dřevě ani tvorba pletivové kosti nebyly u pacientek léčených kyselinou zoledronovou zjištěny. Stopy tetracyklinu byly detekovány až na jedinou výjimku ve všech 82 bioptických vzorcích u pacientek s kyselinou zoledronovou. Analýza provedená mikropočítačovou tomografií (μCT) prokázala zvýšení objemu trabekulární kosti a zachování struktury trabekulární kosti u pacientek léčených kyselinou zoledronovou oproti placebu.

Markery kostního obratu

Kostní izoenzym alkalické fosfatázy (bone specific alkaline phosphatase - BSAP), sérový N-terminální propeptid kolagenu I (P1NP) a sérový beta-C-telopeptid (b CTx) byly hodnoceny během studie v pravidelných intervalech u podskupin, do kterých bylo zařazeno 517 až 1246 pacientek. Ve 12. měsíci léčba jednorozhodnou dávkou 5 mg kyseliny zoledronové dosáhla významného snížení BSAP o 30 % v porovnání s výchozími hodnotami, ve 36. měsíci se snížení udrželo na 28 % pod výchozími hodnotami. Ve 12. měsíci byl P1NP významně snížen o 61 % pod výchozími hodnotami a ve 36. měsíci se snížení udrželo na 52 % pod výchozími hodnotami. Ve 12. měsíci byl b-CTx významně snížen o 61 % pod výchozími hodnotami a ve 36. měsíci se snížení udrželo na 55 % pod výchozími hodnotami. Během tohoto celého období byly markery kostního obratu koncem každého roku na premenopauzální hodnotě. Opakování dávky nevedlo k dalšímu snížení markerů kostního obratu.

Účinek na tělesnou výšku

Ve tříleté studii osteoporózy byla jednou za rok změřena výška použitím stadiometru. Ve skupině s kyselinou zoledronovou byla ztráta výšky přibližně o 2,5 mm menší oproti placebo (95% CI: 1,6 mm, 3,5 mm) [$p<0,0001$].

Doba neschopnosti

Kyselina zoledronová v porovnání s placebem signifikantně snížila průměrný počet dní omezené aktivity kvůli bolesti zad o 17,9 dnů, dobu strávenou na lůžku kvůli bolesti zad o 11,3 dnů, průměrnou dobu omezené aktivity kvůli zlomeninám o 2,9 dnů a dobu strávenou na lůžku kvůli zlomeninám o 0,5 dne ($p<0,01$ pro všechna srovnání).

Klinická účinnost v léčbě osteoporózy u pacientů se zvýšeným rizikem zlomenin po nedávné zlomenině proximálního femuru (RFT)

Incidence klinických zlomenin, zahrnující zlomeniny vertebrální, nevertebrální a zlomeniny proximálního femuru, byla hodnocena u 2 127 mužů a žen ve věku 50-95 let (průměrný věk 74,5 roků) s nedávnou (do 90 dnů) zlomeninou proximálního femuru po nepřiměřeně malém úrazu, kteří byli sledováni po průměrnou dobu 2 let, kdy jim byla podávána studovaná medikace. Přibližně 42 % pacientů mělo BMD T-skóre v krčku femuru pod $-2,5$ a přibližně 45 % nad $-2,5$. Kyselina zoledronová byla podávána jednou za rok až do doby, kdy byly nejméně u 211 pacientů potvrzeny klinické zlomeniny. Hladiny vitamínu D nebyly rutinně stanovovány, ale většině pacientů byla podána nárazová dávka vitamínu D (50 000 až 125 000 IU perorálně nebo intramuskulárně) 2 týdny před infuzí. Všem účastníkům bylo podáváno 1 000 až 1 500 mg elementárního kalcia a 800 až 1 200 IU vitamínu D denně. U 95 % pacientů byla infuze podána po dvou nebo více týdnech po reparaci zlomeniny proximálního femuru, přičemž medián doby podání infuze byl přibližně 6 týdnů po reparaci zlomeniny proximálního femuru. Primárním parametrem účinnosti byla incidence klinických zlomenin v průběhu trvání studie.

Účinek na všechny klinické zlomeniny

Incidence klíčových ukazatelů rizika klinických zlomenin je uvedena v Tabulce 4.

Tabulka 4 Porovnání výskytu klíčových klinických zlomenin mezi léčebnými rameny

Výsledek	Kyselina zoledronová (N=1 065) míra výskytu (%)	Placebo (N=1 062) míra výskytu (%)	Absolutní snížení výskytu zlomenin v % (CI)	Relativní snížení rizika výskytu zlomenin v % (CI)
Jakákoliv klinická zlomenina (1)	8,6	13,9	5,3 (2,3; 8,3)	35(16; 50)**
Klinická vertebrální zlomenina (2)	1,7	3,8	2,1 (0,5; 3,7)	46 (8; 68)*
Nevertebrální zlomenina (1)	7,6	10,7	3,1 (0,3; 5,9)	27 (2; 45)*
* $p<0,05$, ** $p<0,01$ (1) vyjma zlomenin prstů na ruce, na nohou a zlomenin v obličeji (2) včetně hrudních a bederních klinických vertebrálních zlomenin				

Studie nebyla zaměřena na prokázání signifikantního rozdílu ve zlomeninách proximálního femuru, ale byl pozorován trend snížení nových zlomenin proximálního femuru.

Ve skupině pacientů léčených kyselinou zoledronovou byla celková (zahrnující všechny kauzality) mortalita 10 % (101 pacientů) oproti 13 % (141 pacientů) v placebo skupině. To odpovídá snížení rizika celkové mortality o 28 % ($p=0,01$).

Incidence opožděného hojení zlomeniny proximálního femuru byla srovnatelná mezi kyselinou zoledronovou (34 [3,2 %]) a placebem (29 [2,7 %]).

Účinek na denzitu kostní hmoty (BMD)

Ve studii HORIZON-RFT léčba kyselinou zoledronovou v porovnání s placebem významně zvýšila BMD v celé kyčli a krčku femuru ve všech časových intervalech. Za 24 měsíců léčby kyselinou zoledronovou došlo v porovnání s placebem ke zvýšení BMD v celé kyčli o 5,4 % a v krčku femuru o 3,4 %.

Klinická účinnost u mužů

Do studie HORIZON-RFT bylo randomizováno 508 mužů a u 185 pacientů byla za 24 měsíců stanovena BMD. Při srovnání s účinky pozorovanými u žen v postmenopauze ve studii HORIZON-PFT bylo za 24 měsíců u pacientů léčených kyselinou zoledronovou pozorováno podobné významné zvýšení BMD o 3,6 % v proximálním femuru. Studie nebyla uspořádána k tomu, aby prokázala snížení klinických zlomenin u mužů; incidence klinických zlomenin byla 7,5 % u mužů léčených kyselinou zoledronovou oproti 8,7 % u mužů používajících placebo.

V jiné studii u mužů (studie CZOL446M2308) byla prokázána noninferiorita kyseliny zoledronové podávané v infuzi jednou za rok v porovnání s týdně podávaným alendronátem, kde hodnoceným parametrem byla procentuální změna BMD v bederní páteři oproti výchozí hodnotě po 24 měsících sledování.

Klinická účinnost v léčbě osteoporózy spojené s dlouhodobou léčbou systémovými glukokortikoidy

Účinnost a bezpečnost kyseliny zoledronové v léčbě a prevenci osteoporózy spojené s dlouhodobou léčbou systémovými glukokortikoidy byly hodnoceny v randomizované, multicentrické, dvojité zaslepené, stratifikované, aktivní léčbou kontrolované studii s 833 muži a ženami ve věku 18-85 let (průměrný věk mužů 56,4 roku; průměrný věk žen 53,5 roku), kteří byli léčeni perorálně podávaným prednisonem (dávky > 7,5 mg/den) nebo jeho ekvivalentem. Pacienti byli rozděleni podle délky trvání léčby glukokortikoidy před randomizací (≤ 3 měsíce versus > 3 měsíce). Studie trvala 1 rok. Pacienti byli randomizováni buď k léčbě kyselinou zoledronovou jedinou infuzí 5 mg, nebo k léčbě perorálním risedronátem v dávce 5 mg jednou denně po dobu jednoho roku. Všichni účastníci dostávali 1000 mg elementárního vápníku a 400-1000 IU vitamínu D denně. Účinnost byla založena na průkazu non-inferiority v porovnání s risedronátem ve smyslu procentuální změny v BMD bederní páteře mezi hodnotou ve 12. měsíci a výchozí hodnotou v rámci preventivní a léčené podskupiny. Většina pacientů pokračovala během 1 roku trvání studie s léčbou glukokortikoidy.

Účinek na denzitu kostní hmoty (BMD)

Zvýšení BMD v obratlicích bederní páteře a krčku femuru bylo ve 12. měsíci signifikantně vyšší ve skupině léčené kyselinou zoledronovou ve srovnání se skupinou léčenou risedronátem ($p < 0,03$ pro všechna srovnání). V podskupině pacientů, kteří užívali glukokortikoidy po dobu delší než 3 měsíce před randomizací, zvýšila kyselina zoledronová BMD bederní páteře o 4,06 % oproti 2,71 % v případě risedronátu (průměrný rozdíl: 1,36 %; $p < 0,001$). V podskupině pacientů, kteří užívali glukokortikoidy po dobu 3 měsíců či méně před randomizací, zvýšila kyselina zoledronová BMD bederní páteře o 2,60 % oproti 0,64 % u risedronátu (průměrný rozdíl: 1,96 %; $p < 0,001$). Studie nebyla zaměřena na průkaz snížení počtu klinických zlomenin v porovnání s risedronátem. Ve skupině pacientů léčených kyselinou zoledronovou se vyskytlo 8 zlomenin oproti 7 zlomeninám ve skupině pacientů léčených risedronátem ($p = 0,8055$).

Klinická účinnost léčby Pagetovy kostní choroby

Kyselina zoledronová byla studována u pacientů, mužů i žen, starších 30 let s radiograficky prokázanou primární lehkou až středně těžkou formou Pagetovy kostní choroby (při vstupu do studie odpovídala pro danou věkovou skupinu střední hodnota hladiny alkalické fosfatázy v séru 2,6-3,0násobku horní hranice normální hodnoty).

Účinnost jedné infuze 5 mg kyseliny zoledronové v porovnání s perorálním podáváním dávky 30 mg risedronátu denně po dobu 2 měsíců byla prokázána ve dvou šestiměsíčních srovnávacích studiích. Po šesti měsících léčby kyselinou zoledronovou bylo dosaženo odpovědi u 96 % (169/176) a u 89 % (156/176) normalizace sérové alkalické fosfatázy (SAP) ve srovnání s léčbou risedronátem, kde bylo dosaženo u 74 % (127/171) a normalizace SAP u 58 % (99/171), ($p < 0,001$).

Na základě souhrnných údajů získaných při šestiměsíčním sledování byl ve srovnání s výchozím stavem zaznamenán podobný pokles intenzity bolesti a omezení v důsledku bolesti jak při léčbě kyselinou zoledronovou, tak při léčbě risedronátem.

Pacienti, kteří byli klasifikováni jako reagující na léčbu (respondenti) na konci 6. měsíce základní studie, se kvalifikovali pro zařazení do prodlouženého sledovacího období. Ze 153 pacientů léčených kyselinou zoledronovou a 115 pacientů léčených risedronátem, kteří se účastnili prodlouženého sledování, byl po průměrné době 3,8 let po léčbě podíl pacientů ukončujících prodloužené sledovací období z důvodu potřeby opakované léčby (klinické rozhodnutí) vyšší pro risedronát (48 pacientů, neboli 41,7 %) ve srovnání s kyselinou zoledronovou (11 pacientů, neboli 7,2 %). Průměrná doba ukončení prodlouženého sledovacího období z důvodu potřeby opakovaného zahájení léčby Pagetovy choroby po iniciálním podání dávky byla delší pro kyselinu zoledronovou (7,7 roku) než pro risedronát (5,1 roku).

Šest pacientů, kteří dosáhli odpovědi na léčbu 6 měsíců po léčbě kyselinou zoledronovou a později u nich došlo k relapsu onemocnění během prodlouženého sledovacího období, byli opakovaně léčeni kyselinou zoledronovou s průměrnou dobou 6,5 roku od zahajovací léčby k opakování léčby. Pět ze 6 pacientů mělo SAP v normálním rozmezí v 6. měsíci (Last Observation Carried Forward analýza LOCF).

Histologie kostí byla hodnocena u 7 pacientů s Pagetovou kostní chorobou po 6 měsících léčby 5 mg kyseliny zoledronové. Výsledky biopsie kostí prokázaly normální kvalitu kostí bez známek zhoršené kostní přestavby a bez známek poruch mineralizace. Tyto výsledky byly konzistentní s biochemickými markery průkazu normalizace kostní přestavby.

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s referenčním léčivým přípravkem obsahujícím kyselinou zoledronovou u všech podskupin pediatrické populace u Pagetovy kostní choroby, osteoporózy u postmenopauzálních žen se zvýšeným rizikem zlomenin, osteoporózy u mužů se zvýšeným rizikem zlomenin a prevence klinických zlomenin po zlomenině proximálního femuru u mužů a žen (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Následující farmakokinetické údaje získané po jednorázové a opakované 5 a 15minutové infuzi 2, 4, 8 a 16 mg kyseliny zoledronové 64 pacientům nebyly závislé na dávce.

Distribuce

Po zahájení infuze kyseliny zoledronové stoupá rychle koncentrace účinné látky v plazmě a dosahuje vrcholu na konci infuze. Potom následuje rychlý pokles, za 4 hodiny na < 10 % maximální koncentrace, za 24 hodin na < 1 % maximální koncentrace s následným prodlouženým obdobím velmi nízké koncentrace, která nepřesahuje 0,1 % maximální koncentrace.

Eliminace

Intravenózně aplikovaná kyselina zoledronová je vylučována třífázovým procesem: rychlým dvojfázovým mizením z krevního oběhu s poločasem $t_{1/2\alpha}$ 0,24 a $t_{1/2\beta}$ 1,87 hodin a následnou dlouhou fází vylučování s terminálním poločasem vylučování $t_{1/2\gamma}$ 146 hodin. Po opakovaném podávání léčivé látky každých 28 dnů nebyla pozorována její akumulace v plazmě. Charakter úvodních fází (α a β , s hodnotami $t_{1/2}$ uvedenými výše) patrně vyjadřuje rychlý vstup do kostí a renální exkreci.

Kyselina zoledronová není metabolizována a je vylučována v nezměněné formě ledvinami. Za prvních 24 hodin bylo v moči nalezeno 39 ± 16 % podané dávky, zatímco zbývající část je primárně vázána v kostech. Vychytávání v kostech je běžné u všech bisfosfonátů a je pravděpodobně důsledkem strukturální podobnosti s pyrofosfátem. Doba retence kyseliny zoledronové v kostech je stejně jako u jiných bisfosfonátů velmi dlouhá. Z kostní tkáně je velmi pomalu uvolňována zpět do oběhu a vylučována ledvinami. Celková tělesná clearance je $5,04 \pm 2,5$ l/h, je nezávislá na dávce, pohlaví, věku, rase a tělesné hmotnosti. Bylo zjištěno, že interindividuální variabilita plazmatické clearance kyseliny zoledronové byla 36% a intraindividuální variabilita plazmatické clearance kyseliny zoledronové byla 34%. Prodloužení doby infuze z 5 na 15 minut způsobilo pokles koncentrace kyseliny zoledronové na konci infuze o 30 %, ale neovlivnilo AUC plazmatické koncentrace v průběhu času.

Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy

Studie interakcí s jinými léčivými přípravky nebyly s kyselinou zoledronovou provedeny. Vzhledem k tomu, že kyselina zoledronová není u lidí metabolizována a že látka má malou nebo žádnou schopnost působit přímo a/nebo ireverzibilně jako na metabolismu závislý inhibitor enzymů P450, je nepravděpodobné, že by kyselina zoledronová snižovala metabolickou clearance látek, které jsou metabolizovány enzymatickými systémy cytochromu P450. Kyselina zoledronová není velké míře vázána na proteiny plazmy (přibližně se váže ze 43-55 %) a vazebnost není závislá na koncentraci. Z tohoto důvodu jsou nepravděpodobné interakce vyplývající z vytěsnění léčiv ve velké míře se vážících na proteiny plazmy.

Specifické populace (viz bod 4.2)

Zhoršená funkce ledvin

Ledvinná clearance kyseliny zoledronové korelovala s clearancí kreatininu. Ledvinná clearance představuje 75 ± 33 % clearance kreatininu, která u 64 sledovaných pacientů byla v průměru 84 ± 29 ml/min (rozmezí 22 až 143 ml/min). U pacientů s mírným až středně závažným zhoršením renálních funkcí bylo, ve srovnání s pacienty s normální renální funkcí, pozorováno malé zvýšení $AUC_{(0-24h)}$ přibližně o 30 % až 40 % bez akumulace přípravku po opakovaném podání bez ohledu na funkci ledvin, z čehož lze usoudit, že u mírného ($Cl_{cr} = 50-80$ ml/min) a středně závažného zhoršení funkce ledvin až do clearance kreatininu 35 ml/min není nutná úprava dávky. Podávání kyseliny zoledronové u pacientů se závažným zhoršením funkce ledvin (clearance kreatininu < 35 ml/min) je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika renálního selhání v této populaci.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita

Nejvyšší jednorázová intravenózně podaná dávka, při které nedošlo k žádnému úmrtí zvířat, byla pro myši 10 mg/kg a u potkanů 0,6 mg/kg tělesné hmotnosti. U psů byla jednorázová dávka 1,0 mg/kg (6násobek doporučené dávky pro člověka na základě AUC), podaná intravenózní infuzí po dobu 15 minut, dobře tolerována, bez ovlivnění funkce ledvin.

Subchronická a chronická toxicita

Ve studiích s potkany bylo zjištěno, že ledvinami byly dobře tolerovány dávky zoledronové kyseliny 0,6 mg/kg (6násobek klinické dávky) podávané intravenózní infuzí po dobu 15 minut ve třídních intervalech (celkem 6 infuzí, aby bylo dosaženo takové kumulativní dávky, která odpovídá AUC rovnající se 6násobku klinické dávky u člověka). Naproti tomu u psů byly dobře tolerovány dávky 0,25 mg/kg podávané v pěti patnáctiminutových infuzích, v intervalech 2-3 týdnů (kumulativní dávka zde odpovídala 7násobku klinické dávky u člověka). Ve studiích s parenterálním podáním formou bolusu dobře tolerované dávky klesaly s přibývajícím délkou trvání studie: denní dávky 0,2 mg/kg u potkanů a 0,02 mg/kg u psů byly po dobu 4 týdnů dobře tolerovány, ale po dobu 52 týdnů byly dobře snášeny pouze dávky 0,01 mg/kg u potkanů a 0,005 mg/kg u psů).

Dlouhodobé opakované podávání při kumulativních expozicích, které dostatečně přesahovaly maximální zamýšlené lidské expozice, vyvolalo toxické účinky v jiných orgánech, včetně zažívacího

traktu a jater a místa intravenózní aplikace. Klinický význam těchto nálezů není znám. Nejčastějšími nálezy po opakovaném podání studovaných dávek zvířatům v době růstu bylo, téměř po všech dávkách, zvýšení primární spongiózy v metafýzách dlouhých kostí. Tyto nálezy reflektují farmakologické antiresorpční vlastnosti přípravku.

Reprodukční toxicita

Studie teratogenity byly provedeny u dvou druhů zvířat, v obou případech po subkutánním podání. U potkanů byla teratogenita pozorována po dávkách $\geq 0,2$ mg/kg a manifestovala se zevními, viscerálními a kostními malformacemi. Dystokie byla pozorována po nejnižší dávce (0,01 mg/kg tělesné hmotnosti) testované na potkanech. U králíků nebyly pozorovány žádné teratogenní ani embryo/fetální účinky, ačkoliv toxicita pro matku byla zřetelná po dávce 0,1 mg/kg vzhledem k poklesu hladiny kalcia v séru.

Mutagenní a kancerogenní potenciál

V provedených testech mutagenity nebyla kyselina zoledronová mutagenní a v testech kancerogenity nebyl pro kyselinu zoledronovou prokázán žádný kancerogenní potenciál.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol
Natrium-citrát
Voda na injekci

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) ve 100ml lahvičce, t.j. je v podstatě "bez sodíku".

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí přijít do styku s žádným roztokem, který obsahuje kalcium. Léčivý přípravek nesmí být smíchán nebo intravenózně podán s žádnými jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

18 měsíců

Chemická a fyzikální stabilita byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 2°C - 8°C a 25°C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při teplotě 2°C - 8°C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. Podmínky uchovávání po prvním otevření léčivého přípravku, viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Plastová lahvička z COP (Cyclic Olefin Polymer) s chlorbutyl/butylovou pryžovou zátkou a hliníkovým uzávěrem s fialovým plastovým flip-off diskem.

Jedna lahvička obsahuje 100 ml roztoku.

Přípravek Zoledronic acid Teva Generics je dodáván v baleních po 1, 5 nebo 10 lahvičkách. Balení po 5 a 10 lahvičkách jsou dostupná pouze ve vícečetných baleních.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pouze pro jednorázové podání.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky. Smí být použit pouze čirý bezbarvý roztok bez částic.

Pokud je roztok uchováván v chladničce, musí se před použitím předem vyjmout, aby před aplikací dosáhl pokojové teploty.

Během přípravy infuze musí být dodržen aseptický postup.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

01/04/2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zoledronic acid Teva Generics 5 mg infuzní roztok ve vacích

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden vak obsahuje acidum zoledronicum 5 mg (jako acidum zoledronicum monohydricum).

Jeden ml roztoku obsahuje acidum zoledronicum 0,05 mg (jako acidum zoledronicum monohydricum).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní roztok.

Čirý a bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba osteoporózy

- u žen po menopauze
- u dospělých mužů,

u nichž je zvýšené riziko vzniku zlomenin včetně pacientů s nedávnou zlomeninou proximálního femuru po nepřiměřeně malém úrazu.

Léčba osteoporózy spojené s dlouhodobou léčbou systémovými glukokortikoidy

- u postmenopauzálních žen
- u dospělých mužů

se zvýšeným rizikem vzniku zlomenin.

Léčba Pagetovy kostní choroby u dospělých.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Před podáním kyseliny zoledronové musí být pacienti dostatečně hydratováni. Toto je zvláště důležité u starších pacientů a u pacientů, kteří užívají diuretika.

Při podávání kyseliny zoledronové se doporučuje podávat adekvátní dávku kalcia a vitamínu D.

Osteoporóza

Doporučená dávka k léčbě postmenopauzální osteoporózy, osteoporózy u mužů a léčbě osteoporózy spojené s dlouhodobou léčbou systémovými glukokortikoidy je jednorázová intravenózní infuze 5 mg kyseliny zoledronové, která se podává jednou za rok.

Optimální délka léčby bisfosfonáty u osteoporózy nebyla zatím stanovena. Nutnost pokračování v léčbě je třeba pravidelně opakovaně přehodnocovat s ohledem na prospěch a možná rizika kyseliny zoledronové u jednotlivého pacienta, a to zvláště po 5 nebo více letech léčby.

U pacientů s nedávnou zlomeninou proximálního femuru po nepřiměřeně malém úrazu se doporučuje podávat infuzi kyseliny zoledronové nejdříve za dva týdny po reparaci zlomeniny (viz bod 5.1). U pacientů s nedávnou zlomeninou proximálního femuru po nepřiměřeně malém úrazu se doporučuje před první infuzí kyseliny zoledronové podat nárazovou dávku 50 000 až 125 000 IU vitaminu D perorálně nebo intramuskulárně.

Pagetova choroba

K léčbě Pagetovy choroby směřjí kyselinu zoledronovou předepisovat pouze lékaři, kteří mají zkušenosti s léčbou Pagetovy kostní choroby. Doporučená dávka je jednorázová intravenózní infuze 5 mg kyseliny zoledronové. Navíc se důrazně doporučuje, aby pacienti s Pagetovou kostní chorobou dostávali po dobu nejméně 10 dnů po aplikaci kyseliny zoledronové adekvátní doplňkovou dávku kalcia odpovídající alespoň 500 mg elementárního kalcia 2x denně (viz bod 4.4).

Opakování léčby Pagetovy kostní choroby: Po zahajovací léčbě Pagetovy kostní choroby kyselinou zoledronovou je u pacientů odpovídajících na léčbu pozorováno prodloužené období remise.

Opakování léčby spočívá v dodatečné intravenózní infuzi 5 mg kyseliny zoledronové po 1 roce od zahajovací léčby nebo později u pacientů s relapsem. O opakování léčby Pagetovy kostní choroby jsou dostupné omezené údaje (viz bod 5.1).

Zvláštní populace

Pacienti se zhoršenou funkcí ledvin

Kyselina zoledronová je kontraindikována u pacientů s clearance kreatininu < 35 ml/min (viz body 4.3 a 4.4).

U pacientů s clearance kreatininu ≥ 35 ml/min není nutná úprava dávkování.

Pacienti se zhoršenou funkcí jater

Není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Starší lidé (≥ 65 let)

Úprava dávkování není u těchto pacientů nutná, protože biologická dostupnost, distribuce a eliminace byla u starších a mladších pacientů podobná.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost kyseliny zoledronové u dětí a dospívajících mladších 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Intravenózní podání.

Kyselina zoledronová (5 mg ve 100 ml roztoku připraveného k infuzi) se aplikuje intravenózně pomocí infuzního setu se zavzdušněním a při konstantní rychlosti infuze. Infuze nesmí trvat kratší dobu než 15 minut. Informace o infuzi přípravku Zoledronic acid Teva Generics viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku, na kterékoli bisfosfonáty nebo kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Pacienti s hypokalcemií (viz bod 4.4).
- Závažné poškození ledvin s clearance kreatininu < 35 ml/min (viz bod 4.4).
- Těhotenství a kojení (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Funkce ledvin

Použití kyseliny zoledronové u pacientů se závažným zhoršením funkce ledvin (clearance kreatininu < 35 ml/min) je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika renálního selhání u této skupiny pacientů.

Po podání přípravku zoledronic acid byly pozorovány poruchy funkce ledvin (viz bod 4.8), a to zejména u pacientů s již dříve zjištěnou renální dysfunkcí nebo jinými riziky včetně pokročilého věku, současného podávání nefrotoxických léčivých přípravků, současné diuretické léčby (viz bod 4.5), nebo dehydratace, ke které došlo po podání kyseliny zoledronové. Zhoršení funkce ledvin bylo u pacientů zaznamenáno po jediném podání. U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo s některým z rizikových faktorů popsaných výše bylo vzácně popsáno selhání ledvin vyžadující dialýzu, nebo které vedlo k úmrtí.

Ke snížení rizika renálních nežádoucích účinků má být zvážena následující opatření:

- Před každým podáním kyseliny zoledronové má být vyhodnocena clearance kreatininu na základě aktuální tělesné hmotnosti za použití Cockcroft-Gaultovy rovnice.
- Přechodné zvýšení sérového kreatininu může být výraznější u pacientů s již dříve přítomnou poruchou funkce ledvin.
- U rizikových pacientů má být zváženo sledování sérového kreatininu.
- Přípravek Zoledronic acid Teva Generics má být používán s opatrností (viz bod 4.5) při současném podávání s jinými léčivými přípravky, které mohou ovlivnit funkci ledvin.
- Pacienti, zejména starší pacienti a pacienti s diuretickou léčbou, mají být před podáním přípravku Zoledronic acid Teva Generics přiměřeně hydratováni.
- Jednotlivá dávka přípravku Zoledronic acid Teva Generics nemá být vyšší než 5 mg a infuze má trvat nejméně 15 minut (viz bod 4.2).

Hypokalcemie

Před zahájením léčby kyselinou zoledronovou musí být existující hypokalcemie upravena podáváním adekvátní dávky kalcia a vitamínu D (viz bod 4.3). Jiné poruchy metabolismu minerálů musí být také účinně léčeny (např. nedostatečnost příštítných tělísek, intestinální malabsorpce kalcia). Lékaři mají zvážit klinické sledování těchto pacientů.

Pagetova kostní choroba je charakterizována zvýšenou přestavbou kostí. V důsledku rychlého nástupu účinku léčby kyselinou zoledronovou na přestavbu kostí může vzniknout přechodná hypokalcemie, která je někdy symptomatická a obvykle bývá největší během prvních 10 dnů po infuzi kyseliny zoledronové (viz bod 4.8).

Při léčbě kyselinou zoledronovou se doporučuje podávat adekvátní dávku kalcia a vitamínu D. Důrazně se doporučuje, aby u pacientů s Pagetovou chorobou bylo po dobu nejméně 10 dnů po aplikaci kyseliny zoledronové zajištěno podávání doplňkové dávky kalcia odpovídající nejméně 500 mg elementárního kalcia 2x denně (viz bod 4.2).

Pacienti mají být informováni o symptomech hypokalcemie a během rizikového období mají být adekvátně klinicky sledováni. U pacientů s Pagetovou chorobou se před podáním infuze kyseliny zoledronové doporučuje změřit hladinu kalcia v séru.

U pacientů používajících bisfosfonáty, včetně kyseliny zoledronové, byly občas hlášeny silné a občas až zneschopňující bolesti kostí, kloubů a/nebo svalů (viz bod 4.8).

Osteonekróza čelisti (OČ)

Případy osteonekrózy čelisti byly hlášeny u pacientů léčených kyselinou zoledronovou. Mnoho hlášených případů bylo spojeno se stomatologickým výkonem, jako například zubní extrakcí. U pacientů s rizikovými faktory (například zhoubnými nádory, chemoterapií, antiangiogenními léčivými přípravky, kortikosteroidy, špatnou ústní hygienou) je nutno před zahájením léčby bisfosfonáty zvážit stomatologické vyšetření spolu s preventivním ošetřením. Pokud je to možné, je nutno se u těchto pacientů během léčby vyhnout stomatologickým výkonům. U pacientů, u kterých se osteonekróza

čelisti vyvine během bisfosfonátové léčby, může stomatologický výkon zhoršit stav. Neexistují data, která by dokládala, že vysazení bisfosfonátové léčby snižuje u pacientů vyžadujících stomatologický výkon riziko osteonekrózy čelisti. Plán léčby každého pacienta je nutno založit na individuálním klinickém posouzení poměru přínosu a rizika ošetřujícím lékařem.

Atypické zlomeniny femuru

V souvislosti s léčbou bisfosfonáty byly hlášeny atypické subtrochanterické a diafyzární zlomeniny femuru, zejména u pacientů dlouhodobě léčených pro osteoporózu. Tyto příčné nebo krátké šikmé zlomeniny se mohou objevit kdekoli v celé délce femuru od oblasti těsně pod malým trochanterem až do části těsně nad suprakondylickým rozšířením. Tyto zlomeniny se objevují po minimálním traumatu nebo bez souvislosti s traumatem a u některých pacientů se mohou projevovat bolestí ve stehně nebo tříse, často sdružené na zobrazovacích vyšetřeních s obrazem typickým pro stresové zlomeniny, týdnů až měsíců před manifestací kompletní zlomeniny femuru. Zlomeniny jsou často oboustranné, proto je nutné u pacientů léčených bisfosfonáty, kteří utrpěli zlomeninu diafýzy femuru, vyšetřit i kontralaterální femur. Rovněž bylo zaznamenáno špatné hojení těchto zlomenin. U pacientů, u kterých je podezření na atypickou zlomeninu femuru, je třeba při hodnocení jejich stavu zvážit i přerušení léčby bisfosfonáty, a to na základě zhodnocení prospěchu a rizika léčby u jednotlivého pacienta.

Pacienty je třeba poučit, aby během léčby bisfosfonáty hlásili jakoukoli bolest v oblasti stehna, kyčle nebo třísla, a všechny pacienty, u kterých se tyto příznaky objeví, je třeba vyšetřit s ohledem na možnou inkompletní zlomeninu femuru.

Obecně

Pro onkologické indikace jsou k dispozici jiné přípravky obsahující kyselinu zoledronovou jako léčivou látku. Pacienti léčení kyselinou zoledronovou nemají být zároveň léčeni takovými přípravky ani žádným jiným bisfosfonátem vzhledem k tomu, že účinek kombinace těchto přípravků není znám.

Výskyt příznaků po podání, které se vyskytovaly během prvních tří dnů po podání kyseliny zoledronové, může být omezen podáním paracetamolu nebo ibuprofenu krátce po podání kyseliny zoledronové.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) ve 100 ml, tj. v podstatě je „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí s jinými léčivými přípravky nebyly provedeny. Kyselina zoledronová není systémově metabolizována a *in vitro* neovlivňuje enzymy lidského cytochromu P450 (viz bod 5.2). Kyselina zoledronová není velkou měrou vázána na proteiny plazmy (váže se přibližně ze 43-55 %), proto nejsou pravděpodobné interakce vyplývající z vytěsnění léků, které se velkou měrou váží na plazmatické bílkoviny.

Kyselina zoledronová se vylučuje ledvinami, proto se při aplikaci kyseliny zoledronové současně s léky, které mohou významně ovlivňovat funkci ledvin (např. aminoglykosidy nebo diuretika, která mohou působit dehydrataci), doporučuje zvýšená opatrnost (viz bod 4.4).

U pacientů s poruchou funkce ledvin může dojít ke zvýšení systémové expozice současně podávaným léčivým přípravkům, které jsou primárně vylučovány ledvinami.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Kyselina zoledronová je kontraindikována během těhotenství (viz bod 4.3). Adekvátní údaje o podávání kyseliny zoledronové těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech s kyselinou zoledronovou prokázaly reprodukční toxicitu včetně malformací (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo.

Kojení

Kyselina zoledronová je kontraindikována během kojení (viz bod 4.3). Není známo, zda se kyselina zoledronová vylučuje do lidského mateřského mléka.

Ženy ve fertilním věku

Podávání kyseliny zoledronové se u žen v reprodukčním věku nedoporučuje.

Fertilita

Kyselina zoledronová byla hodnocena za účelem studia potenciálních nežádoucích účinků na fertilitu parentální a F1 generace u potkanů. Došlo k výrazným farmakologickým účinkům, které pravděpodobně souvisejí s inhibicí mobilizace skeletálního vápníku způsobenou touto látkou, což vedlo k hypokalcemii v období kolem porodu (která patří ke skupinovým účinkům bisfosfonátů), k dystokiím a předčasnému ukončení studie. Tyto výsledky tudíž nedovolily určit jednoznačný účinek kyseliny zoledronové na fertilitu lidí.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Zoledronic acid Teva Generics nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Nežádoucí účinky, jako například závratě, mohou ovlivnit schopnost řídit nebo obsluhovat stroje, nicméně studie hodnotící tyto účinky nebyly s kyselinou zoledronovou provedeny.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Celkové procento pacientů, kteří měli nežádoucí účinky po podání kyseliny zoledronové, bylo 44,7 % po první infuzi, 16,7 % po druhé a 10,2 % po třetí infuzi. Výskyt jednotlivých nežádoucích účinků po první infuzi byl: horečka (17,1 %), myalgie (7,8 %), příznaky podobné chřipce (6,7 %), artralgie (4,8 %) a bolest hlavy (5,1 %). Výskyt těchto účinků se výrazně snížil po následných ročních dávkách kyseliny zoledronové. Většina těchto účinků se objevila během prvních tří dnů po aplikaci kyseliny zoledronové. Většina těchto účinků byla mírná až středně závažná a vymizela do tří dnů od jejich vzniku. V menší studii, kde byla podávána profylaktická léčba nežádoucích účinků, bylo procento pacientů s nežádoucími účinky po podání dávky nižší (19,5 % po první, 10,4 % po druhé, 10,7 % po třetí infuzi).

Ve studii HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT) (viz bod 5.1) byl celkový výskyt fibrilace síní 2,5% (96 z 3862) ve skupině pacientů léčených kyselinou zoledronovou a 1,9% (75 z 3852) ve skupině s placebem. Podíl závažných nežádoucích příhod fibrilace síní byl vyšší u pacientů léčených kyselinou zoledronovou (1,3%) (51 z 3862) oproti skupině pacientů s placebem (0,6%) (22 z 3852). Mechanismus zvýšeného výskytu fibrilace síní není znám. Ve studiích osteoporózy (PFT, HORIZON - Recurrent Fracture Trial [RFT]) byla souhrnná incidence fibrilace síní mezi kyselinou zoledronovou (2,6%) a placebem (2,1%) srovnatelná. Souhrnná incidence závažných nežádoucích příhod fibrilace síní byla 1,3% ve skupině s kyselinou zoledronovou a 0,8% ve skupině s placebem.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky v Tabulce 1 jsou uvedené podle MedDRA klasifikace tříd orgánových systémů a kategorií četností. Kategorie četností jsou definovány za použití následujících pravidel: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1

Infekce a infestace	<i>Méně časté</i>	Chřipka, nazofaryngitida
----------------------------	-------------------	--------------------------

Poruchy krve a lymfatického systému	<i>Méně časté</i>	Anemie
Poruchy imunitního systému	<i>Není známo**</i>	Hypersenzitivní reakce včetně vzácných případů bronchokonstrikce, kopřivky a angioedému a velmi vzácných případů anafylaktické reakce/šoku
Poruchy metabolismu a výživy	<i>Časté</i>	Hypokalcemie*
	<i>Méně časté</i>	Anorexie, snížená chuť k jídlu
Psychiatrické poruchy	<i>Méně časté</i>	Nespavost
Poruchy nervového systému	<i>Časté</i>	Bolesti hlavy, závratě
	<i>Méně časté</i>	Letargie, parestezie, somnolence, třes, synkopa, dysgeuzie
Poruchy oka	<i>Časté</i>	Oční hyperemie
	<i>Méně časté</i>	Konjunktivitida, bolest oka
	<i>Vzácné</i>	Uveitida, episkleritida, iritida
	<i>Není známo**</i>	Skleritida a zánět orbity
Poruchy ucha a labyrintu	<i>Méně časté</i>	Vertigo
Srdeční poruchy	<i>Časté</i>	Fibrilace síní
	<i>Méně časté</i>	Palpitace
Cévní poruchy	<i>Méně časté</i>	Hypertenze, návaly horka
	<i>Není známo**</i>	Hypotenze (u některých pacientů byly přítomné rizikové faktory)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	<i>Méně časté</i>	Kašel, dyspnoe
Gastrointestinální poruchy	<i>Časté</i>	Nauzea, zvracení, průjem
	<i>Méně časté</i>	Dyspepsie, bolesti v nadbřišku, bolesti břicha, gastroezofageální reflux, zácpa, sucho v ústech, ezofagitida, bolesti zubů, gastritida [#]
Poruchy kůže a podkožní tkáň	<i>Méně časté</i>	Vyrážka, hyperhidróza, pruritus, erytém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	<i>Časté</i>	Myalgie, artralgie, bolesti kostí, bolesti zad, bolesti končetin
	<i>Méně časté</i>	Bolesti krku, muskuloskeletální ztuhlost, otoky kloubů, svalové křeče, bolesti ramen, muskuloskeletální bolest hrudníku, muskuloskeletální bolest, ztuhlost kloubů, artritida, svalová slabost
	<i>Vzácné</i>	Atypické subtrochanterické a diafyzární zlomeniny femuru† (skupinový nežádoucí účinek bisfosfonátů)
	<i>Není známo**</i>	Osteonekróza čelisti (viz body 4.4 a 4.8 Skupinové účinky).
Poruchy ledvin a močových cest	<i>Méně časté</i>	Zvýšená hladina kreatininu v krvi, polakisurie, proteinurie
	<i>Není známo**</i>	Porucha funkce ledvin. Vzácné případy selhání ledvin vyžadující dialýzu a vzácné případy končící úmrtím byly hlášeny u pacientů s preexistující renální dysfunkcí nebo jinými rizikovými faktory jako je pokročilý věk, současně podávané nefrotoxické léčivé přípravky, současná diuretická terapie nebo

		dehydratace v období po infuzi (viz body 4.4 a 4.8 Skupinové účinky)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	<i>Velmi časté</i>	Horečka
	<i>Časté</i>	Symptomy podobné chřipce, zimnice, únava, astenie, bolesti, malátnost, reakce v místě aplikace infuze
	<i>Méně časté</i>	Periferní otoky, žízeň, reakce akutní fáze, bolest hrudníku jiného než srdečního původu
	<i>Není známo**</i>	Sekundární dehydratace následující po příznacích, jako je horečka, zvracení a průjem po podání dávky
Vyšetření	<i>Časté</i>	Zvýšená hladina Creaktivního proteinu
	<i>Méně časté</i>	Snížená hladina kalcia v krvi

Pozorováno u pacientů, kteří současně užívali glukokortikoidy.

* Časté pouze u Pagetovy kostní choroby.

** Založeno na hlášeních po uvedení přípravku na trh. Četnost na základě dostupných údajů není možné stanovit.

† Zjištěno po uvedení přípravku na trh.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Skupinové účinky:

Porucha funkce ledvin

Kyselina zoledronová byla spojována s poruchou funkce ledvin, která se projevila jako zhoršení ledvinných funkcí (tzn. zvýšený sérový kreatinin) a ve vzácných případech akutním selháním ledvin. Porucha funkce ledvin byla pozorována po aplikaci kyseliny zoledronové především u pacientů s již existující dysfunkcí ledvin nebo dalšími rizikovými faktory (např. pokročilý věk, pacienti s onkologickým onemocněním podstupující chemoterapii, pacienti se současně podávanými nefurotoxickými léčivými přípravky, současnou diuretickou léčbou, těžkou dehydratací), z nichž většina dostávala dávku 4 mg každé 3-4 týdny, byla však pozorována také u pacientů po jednorázovém podání.

V klinických studiích s osteoporózou byly po dobu tří let změny clearance kreatininu (změřeno jednou za rok před podáním dávky) a výskyt renálního selhání nebo zhoršení funkce ledvin u léčebných skupin s kyselinou zoledronovou a placebem srovnatelné. V průběhu 10 dnů od podání bylo pozorováno přechodné zvýšení kreatininu v séru u 1,8 % pacientů léčených kyselinou zoledronovou oproti 0,8 % pacientů, kterým bylo podáváno placebo.

Hypokalcemie

V klinických studiích s osteoporózou mělo následně po podání kyseliny zoledronové přibližně 0,2 % pacientů nápadný pokles sérové hladiny kalcia (méně než 1,87 mmol/l). Nebyly však pozorovány žádné symptomatické případy hypokalcemie.

V klinických studiích s pacienty s Pagetovou kostní chorobou byla pozorována symptomatická hypokalcemie přibližně u 1 % pacientů, u všech těchto pacientů byl jejich stav upraven.

V rozsáhlé klinické studii prokázala laboratorní vyšetření přechodné asymptomatické snížení hladiny kalcia oproti normálním hodnotám (méně než 2,10 mmol/l) u 2,3 % pacientů léčených kyselinou zoledronovou, zatímco ve studiích Pagetovy choroby byly tyto hodnoty zjištěny u 21 % pacientů užívajících kyselinu zoledronovou. Četnost výskytu hypokalcemie byla po dalších infuzích mnohem nižší.

Všem pacientům byly podávány adekvátní dávky vitaminu D a kalcia ve studii u postmenopauzální osteoporózy, ve studii prevence klinických zlomenin po zlomenině proximálního femuru a ve studii s Pagetovou kostní chorobou (viz také bod 4.2). Ve studii prevence klinických zlomenin po nedávné zlomenině proximálního femuru nebyly hladiny vitaminu D rutinně stanovovány, ale většina pacientů

dostala před podáním kyseliny zoledronové nárazovou dávku vitamínu D (viz bod 4.2).

Lokální reakce

V rozsáhlé klinické studii byly po podání kyseliny zoledronové hlášeny lokální reakce v místě aplikace (0,7 %) jako zčervenání, otok a/nebo bolest.

Osteonekróza čelisti

Převážně u pacientů se zhoubnými nádory léčených bisfosfonáty, včetně kyseliny zoledronové, byly méně často hlášeny případy osteonekrózy (zejména čelisti). Mnoho těchto pacientů mělo příznaky lokální infekce včetně osteomyelitidy a většina hlášení se týká pacientů se zhoubným nádorem po extrakci zubu nebo jiném stomatologickém výkonu. Osteonekróza čelisti má četné dobře dokumentované rizikové faktory včetně diagnózy zhoubného nádoru, konkomitancí terapií (například chemoterapie, antiangiogenní léčivé přípravky, radioterapie, kortikosteroidy) a dalších přidružených onemocnění (např. anémie, koagulopatie, infekce, již existující onemocnění zubů). Je lepší se vyhnout stomatologickému výkonu, protože hojení může být prodlouženo (viz bod 4.4). V rozsáhlé klinické studii, do které bylo zahrnuto 7736 pacientů, byla hlášena osteonekróza čelisti u jednoho pacienta léčeného kyselinou zoledronovou a jednoho pacienta léčeného placebem. V obou případech byl jejich stav upraven.

Atypické fraktury femuru

Během poregistračního sledování byly hlášeny následující reakce (frekvence: vzácné): Atypické subtrochanterické a diafyzární zlomeniny femuru (skupinový nežádoucí účinek bisfosfonátů).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Klinické zkušenosti s akutním předávkováním jsou omezené. Pacienti, kteří dostali vyšší dávky, než je dávka doporučená, musí být pečlivě sledováni. Při předávkování s následnou klinicky signifikantní hypokalcémií je možné dosáhnout nápravy perorálním podáním kalcia a/ nebo intravenózní infuzí kalcium-glukonátu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva k terapii nemocí kostí: bisfosfonáty, ATC kód: M05BA08

Mechanismus účinku

Kyselina zoledronová patří do skupiny bisfosfonátů, které obsahují dusík, a působí především v kostech. Je to inhibitor osteoklasty způsobené resorpce kostí.

Farmakodynamické účinky

Selektivní působení bisfosfonátů na kost je založené na jejich vysoké afinitě k mineralizované kosti.

Hlavním molekulárním cílem kyseliny zoledronové v osteoklastech je enzym farnesylpyrofosfátsyntetáza. Dlouhé působení kyseliny zoledronové lze přičíst její vysoké vazebné afinitě k aktivnímu místu farnesylpyrofosfátsyntetázy (FPP) a její vysoké vazebné afinitě ke kostnímu minerálu.

Léčba kyselinou zoledronovou rychle snížila míru kostního obratu ze zvýšených postmenopauzálních

hladin, přičemž markery resorpce dosáhly minima za 7 dní a markery novotvorby za 12 týdnů. Poté se kostní markery stabilizovaly na premenopauzálních hodnotách. Při opakovaném dávkování jednou za rok nedošlo k progresivnímu snížení markerů kostního obratu.

Klinická účinnost léčby postmenopauzální osteoporózy (PFT)

Účinnost a bezpečnost kyseliny zoledronové v dávkování 5 mg jednou ročně ve 3 po sobě následujících letech byla prokázána u žen v postmenopauze (7 736 žen ve věku 65-89 let) buď s: denzitou kostní hmoty krčku femuru (BMD) s T-skóre $\leq -1,5$ a se současně nejméně dvěma mírnými nebo jednou středně závažnou vertebrální zlomeninou (zlomeninami); nebo s BMD v krčku femuru s T-skóre $\leq -2,5$ s průkazem současné vertebrální zlomeniny (zlomenin) nebo bez ní. 85 % pacientů nikdy předtím bisfosfonáty nedostávalo. Ženy, u nichž byl sledován výskyt vertebrálních zlomenin, nedostávaly souběžnou osteoporotickou léčbu, která ale byla přípustná u žen sledovaných s výskytem zlomeniny proximálního femuru a ostatních klinických zlomenin. Souběžná osteoporotická léčba zahrnovala: kalcitonin, raloxifen, tamoxifen, hormonální substituční léčbu, tibolon; jiné bisfosfonáty byly nepřipustné. Všechny ženy dostávaly denně přípravky s 1000 až 1500 mg elementárního kalcia a 400 až 1200 IU vitaminu D.

Účinek na morfometrické vertebrální zlomeniny

Kyselina zoledronová významně snížila výskyt jedné nebo více nových vertebrálních zlomenin po dobu tří let, přičemž k signifikantnímu snížení incidence došlo již v prvním roce (viz Tabulka 2).

Tabulka 2 Přehled účinnosti na vertebrální fraktury ve 12., 24. a 36. měsíci

Výsledek	Kyselina zoledronová (%)	Placebo (%)	Absolutní snížení výskytu zlomenin v % (CI)	Relativní snížení výskytu zlomenin v % (CI)
Nejméně jedna nová vertebrální zlomenina (0-1 rok)	1,5	3,7	2,2 (1,4; 3,1)	60 (43; 72)**
Nejméně jedna nová vertebrální zlomenina (0-2 roky)	2,2	7,7	5,5 (4,4; 6,6)	71 (62; 78)**
Nejméně jedna nová vertebrální zlomenina (0-3 roky)	3,3	10,9	7,6 (6,3; 9,0)	70 (62; 76)**
** p < 0,0001				

Ve skupině pacientů ve věku 75 let a více, kteří byli léčeni kyselinou zoledronovou, se snížilo riziko vertebrálních zlomenin o 60 % oproti skupině s placebem (p<0,0001).

Účinek na zlomeniny proximálního femuru

Kyselina zoledronová prokázala konzistentní účinek po dobu 3 let, jehož výsledkem bylo 41% snížení rizika zlomeniny proximálního femuru (95% CI, 17% až 58%). Výskyt zlomenin proximálního femuru byl 1,44 % u pacientek léčených kyselinou zoledronovou oproti 2,49 % u pacientek léčených placebem. Riziko bylo sníženo o 51 % u pacientů, kteří nepoužívali bisfosfonáty, a o 42 % u pacientů, kterým byla povolena souběžná osteoporotická léčba.

Účinek na ostatní klinické zlomeniny

Všechny klinické zlomeniny byly ověřeny na základě radiografických a/nebo klinických průkazů. Přehled výsledků je uveden v Tabulce 3.

Tabulka 3 Porovnání výskytu klíčových klinických zlomenin během 3 let

Výsledek	Kyselina zoledronová (N=3875) míra výskytu (%)	Placebo (N=3861) míra výskytu (%)	Absolutní snížení výskytu zlomenin v % (CI)	Relativní snížení rizika výskytu zlomenin v % (CI)
Jakákoliv klinická zlomenina (1)	8,4	12,8	4,4 (3,0; 5,8)	33 (23; 42)**
Klinická vertebrální zlomenina (2)	0,5	2,6	2,1 (1,5; 2,7)	77 (63; 86)**
Nevertebrální zlomenina (1)	8,0	10,7	2,7 (1,4; 4,0)	25 (13; 36)*
*p <0,001, **p <0,0001 (1) Vyjma zlomenin prstů na rukou, na nohou a zlomenin v obličeji (2) Včetně hrudních a bederních klinických vertebrálních zlomenin				

Účinek na denzitu kostní hmoty (BMD)

Kyselina zoledronová významně zvýšila BMD v oblasti bederní páteře, proximálního femuru a distální části radia oproti léčbě placebem ve všech časových bodech studie (6, 12., 24. a 36. měsíce). Za 3 roky došlo následkem léčby kyselinou zoledronovou ve srovnání s placebem ke zvýšení BMD v bederní páteři o 6,7 %, v proximálním femuru o 6,0 %, v krčku femuru o 5,1 % a v distální části radia o 3,2 %.

Histologie kosti

Bioptické vzorky kosti byly získány ze hřebenu kosti kyčelní 1 rok po třetí jednorozhodné dávce u 152 postmenopauzálních pacientek s osteoporózou léčených kyselinou zoledronovou (N=82) nebo placebem (N=70). Histomorfometrická analýza ukázala 63% snížení kostního obratu. Osteomalacie, fibróza kostní dřevě ani tvorba pletivové kosti nebyly u pacientek léčených kyselinou zoledronovou zjištěny. Stopy tetracyklinu byly detekovány až na jedinou výjimku ve všech 82 bioptických vzorcích u pacientek s kyselinou zoledronovou. Analýza provedená mikropočítačovou tomografií (μCT) prokázala zvýšení objemu trabekulární kosti a zachování struktury trabekulární kosti u pacientek léčených kyselinou zoledronovou oproti placebu.

Markery kostního obratu

Kostní izoenzym alkalické fosfatázy (bone specific alkaline phosphatase - BSAP), sérový N-terminální propeptid kolagenu I (P1NP) a sérový beta-C-telopeptid (b-CTX) byly hodnoceny během studie v pravidelných intervalech u podskupin, do kterých bylo zařazeno 517 až 1246 pacientek. Ve 12. měsíci léčba jednorozhodnou dávkou 5 mg kyseliny zoledronové dosáhla významného snížení BSAP o 30 % v porovnání s výchozími hodnotami, ve 36. měsíci se snížení udrželo na 28 % pod výchozími hodnotami. Ve 12. měsíci byl P1NP významně snížen o 61 % pod výchozími hodnotami a ve 36. měsíci se snížení udrželo na 52 % pod výchozími hodnotami. Ve 12. měsíci byl b-CTX významně snížen o 61 % pod výchozími hodnotami a ve 36. měsíci se snížení udrželo na 55 % pod výchozími hodnotami. Během tohoto celého období byly markery kostního obratu koncem každého roku na premenopauzální hodnotě. Opakování dávky nevedlo k dalšímu snížení markerů kostního obratu.

Účinek na tělesnou výšku

Ve tříleté studii osteoporózy byla jednou za rok změřena výška použitím stadiometru. Ve skupině s kyselinou zoledronovou byla ztráta výšky přibližně o 2,5 mm menší oproti placebu (95% CI: 1,6 mm, 3,5 mm) [p<0,0001].

Doba neschopnosti

Kyselina zoledronová v porovnání s placebem signifikantně snížila průměrný počet dní omezené aktivity kvůli bolesti zad o 17,9 dnů, dobu strávenou na lůžku kvůli bolesti zad o 11,3 dnů, průměrnou dobu omezené aktivity kvůli zlomeninám o 2,9 dnů a dobu strávenou na lůžku kvůli zlomeninám o 0,5 dne (p<0,01 pro všechna srovnání).

Klinická účinnost v léčbě osteoporózy u pacientů se zvýšeným rizikem zlomenin po nedávné zlomenině proximálního femuru (RFT)

Incidence klinických zlomenin, zahrnující zlomeniny vertebrální, nevertebrální a zlomeniny proximálního femuru, byla hodnocena u 2 127 mužů a žen ve věku 50-95 let (průměrný věk 74,5 roků) s nedávnou (do 90 dnů) zlomeninou proximálního femuru po nepřiměřeně malém úrazu, kteří byli sledováni po průměrnou dobu 2 let, kdy jim byla podávána studovaná medikace. Přibližně 42 % pacientů mělo BMD T-skóre v krčku femuru pod -2,5 a přibližně 45 % nad -2,5. Kyselina zoledronová byla podávána jednou za rok až do doby, kdy byly nejméně u 211 pacientů potvrzeny klinické zlomeniny. Hladiny vitaminu D nebyly rutinně stanovovány, ale většině pacientů byla podána nárazová dávka vitaminu D (50 000 až 125 000 IU perorálně nebo intramuskulárně) 2 týdny před infuzí. Všem účastníkům bylo podáváno 1 000 až 1 500 mg elementárního kalcia a 800 až 1 200 IU vitaminu D denně. U 95 % pacientů byla infuze podána po dvou nebo více týdnech po reparaci zlomeniny proximálního femuru, přičemž medián doby podání infuze byl přibližně 6 týdnů po reparaci zlomeniny proximálního femuru. Primárním parametrem účinnosti byla incidence klinických zlomenin v průběhu trvání studie.

Účinek na všechny klinické zlomeniny

Incidence klíčových ukazatelů rizika klinických zlomenin je uvedena v Tabulce 4.

Tabulka 4 Porovnání výskytu klíčových klinických zlomenin mezi léčebnými rameny

Výsledek	Kyselina zoledronová (N=1 065) míra výskytu (%)	Placebo (N=1 062) míra výskytu (%)	Absolutní snížení výskytu zlomenin v % (CI)	Relativní snížení rizika výskytu zlomenin v % (CI)
Jakákoliv klinická zlomenina (1)	8,6	13,9	5,3 (2,3; 8,3)	35(16; 50)**
Klinická vertebrální zlomenina (2)	1,7	3,8	2,1 (0,5; 3,7)	46 (8; 68)*
Nevertebrální zlomenina (1)	7,6	10,7	3,1 (0,3; 5,9)	27 (2; 45)*
*p<0,05, **p<0,01				
(1) vyjma zlomenin prstů na ruce, na nohou a zlomenin v obličeji				
(2) včetně hrudních a bederních klinických vertebrálních zlomenin				

Studie nebyla zaměřena na prokázání signifikantního rozdílu ve zlomeninách proximálního femuru, ale byl pozorován trend snížení nových zlomenin proximálního femuru.

Ve skupině pacientů léčených kyselinou zoledronovou byla celková (zahrnující všechny kauzality) mortalita 10 % (101 pacientů) oproti 13 % (141 pacientů) v placebo skupině. To odpovídá snížení rizika celkové mortality o 28 % (p=0,01).

Incidence opožděného hojení zlomeniny proximálního femuru byla srovnatelná mezi kyselinou zoledronovou (34 [3,2 %]) a placebem (29 [2,7 %]).

Účinek na denzitu kostní hmoty (BMD)

Ve studii HORIZON-RFT léčba kyselinou zoledronovou v porovnání s placebem významně zvýšila BMD v celé kyčli a krčku femuru ve všech časových intervalech. Za 24 měsíců léčby kyselinou zoledronovou došlo v porovnání s placebem ke zvýšení BMD v celé kyčli o 5,4 % a v krčku femuru o 3,4 %.

Klinická účinnost u mužů

Do studie HORIZON-RFT bylo randomizováno 508 mužů a u 185 pacientů byla za 24 měsíců stanovena BMD. Při srovnání s účinky pozorovanými u žen v postmenopauze ve studii HORIZON-PFT bylo za 24 měsíců u pacientů léčených kyselinou zoledronovou pozorováno podobné významné zvýšení BMD o 3,6 % v proximálním femuru. Studie nebyla uspořádána k tomu, aby prokázala snížení klinických zlomenin u mužů; incidence klinických zlomenin byla 7,5% u mužů léčených kyselinou zoledronovou oproti 8,7% u mužů používajících placebo.

V jiné studii u mužů (studie CZOL446M2308) byla prokázána noninferiorita kyseliny zoledronové podávané v infuzi jednou za rok v porovnání s týdně podávaným alendronátem, kde hodnoceným parametrem byla procentuální změna BMD v bederní páteři oproti výchozí hodnotě po 24 měsících sledování.

Klinická účinnost v léčbě osteoporózy spojené s dlouhodobou léčbou systémovými glukokortikoidy
Účinnost a bezpečnost kyseliny zoledronové v léčbě a prevenci osteoporózy spojené s dlouhodobou léčbou systémovými glukokortikoidy byly hodnoceny v randomizované, multicentrické, dvojité zaslepené, stratifikované, aktivní léčbou kontrolované studii s 833 muži a ženami ve věku 18-85 let (průměrný věk mužů 56,4 roku; průměrný věk žen 53,5 roku), kteří byli léčeni perorálně podávaným prednisonem (dávky > 7,5 mg/den) nebo jeho ekvivalentem. Pacienti byli rozděleni podle délky trvání léčby glukokortikoidy před randomizací (≤ 3 měsíce versus > 3 měsíce). Studie trvala 1 rok. Pacienti byli randomizováni buď k léčbě kyselinou zoledronovou jedinou infuzí 5 mg, nebo k léčbě perorálním risedronátem v dávce 5 mg jednou denně po dobu jednoho roku. Všichni účastníci dostávali 1000 mg elementárního vápníku a 400-1000 IU vitaminu D denně. Účinnost byla založena na průkazu non-inferiority v porovnání s risedronátem ve smyslu procentuální změny v BMD bederní páteře mezi hodnotou ve 12. měsíci a výchozí hodnotou v rámci preventivní a léčené podskupiny. Většina pacientů pokračovala během 1 roku trvání studie s léčbou glukokortikoidy.

Účinek na densitu kostní hmoty (BMD)

Zvýšení BMD v obratlicích bederní páteře a krčku femuru bylo ve 12. měsíci signifikantně vyšší ve skupině léčené kyselinou zoledronovou ve srovnání se skupinou léčenou risedronátem ($p < 0,03$ pro všechna srovnání). V podskupině pacientů, kteří užívali glukokortikoidy po dobu delší než 3 měsíce před randomizací, zvýšila kyselina zoledronová BMD bederní páteře o 4,06 % oproti 2,71 % v případě risedronátu (průměrný rozdíl: 1,36 %; $p < 0,001$). V podskupině pacientů, kteří užívali glukokortikoidy po dobu 3 měsíců či méně před randomizací, zvýšila kyselina zoledronová BMD bederní páteře o 2,60 % oproti 0,64 % u risedronátu (průměrný rozdíl: 1,96 %; $p < 0,001$). Studie nebyla zaměřena na průkaz snížení počtu klinických zlomenin v porovnání s risedronátem. Ve skupině pacientů léčených kyselinou zoledronovou se vyskytlo 8 zlomenin oproti 7 zlomeninám ve skupině pacientů léčených risedronátem ($p = 0,8055$).

Klinická účinnost léčby Pagetovy kostní choroby

Kyselina zoledronová byla studována u pacientů, mužů i žen, starších 30let s radiograficky prokázanou primární lehkou až středně těžkou formou Pagetovy kostní choroby (při vstupu do studie odpovídala pro danou věkovou skupinu střední hodnota hladiny alkalické fosfatázy v séru 2,6-3,0násobku horní hranice normální hodnoty).

Účinnost jedné infuze 5 mg kyseliny zoledronové v porovnání s perorálním podáváním dávky 30 mg risedronátu denně po dobu 2 měsíců byla prokázána ve dvou šestiměsíčních srovnávacích studiích. Po šesti měsících léčby kyselinou zoledronovou bylo dosaženo odpovědi u 96 % (169/176) a u 89 % (156/176) normalizace sérové alkalické fosfatázy (SAP) ve srovnání s léčbou risedronátem, kde bylo odpovědi dosaženo u 74 % (127/171) a normalizace SAP u 58 % (99/171), ($p < 0,001$).

Na základě souhrnných údajů získaných při šestiměsíčním sledování byl ve srovnání s výchozím stavem zaznamenán podobný pokles intenzity bolesti a omezení v důsledku bolesti jak při léčbě kyselinou zoledronovou, tak při léčbě risedronátem.

Pacienti, kteří byli klasifikováni jako reagující na léčbu (respondenti) na konci 6. měsíce základní studie, se kvalifikovali pro zařazení do prodlouženého sledovacího období. Ze 153 pacientů léčených

kyselinou zoledronovou a 115 pacientů léčených risedronátem, kteří se účastnili prodlouženého sledování, byl po průměrné době 3,8 let po léčbě podíl pacientů ukončujících prodloužené sledovací období z důvodu potřeby opakované léčby (klinické rozhodnutí) vyšší pro risedronát (48 pacientů, neboli 41,7 %) ve srovnání s kyselinou zoledronovou (11 pacientů, neboli 7,2 %). Průměrná doba ukončení prodlouženého sledovacího období z důvodu potřeby opakovaného zahájení léčby Pagetovy choroby po iniciálním podání dávky byla delší pro kyselinu zoledronovou (7,7 roku) než pro risedronát (5,1 roku).

Šest pacientů, kteří dosáhli odpovědi na léčbu 6 měsíců po léčbě kyselinou zoledronovou a později u nich došlo k relapsu onemocnění během prodlouženého sledovacího období, byli opakovaně léčeni kyselinou zoledronovou s průměrnou dobou 6,5 roku od zahajovací léčby k opakování léčby. Pět ze 6 pacientů mělo SAP v normálním rozmezí v 6. měsíci (Last Observation Carried Forward analýza LOCF).

Histologie kostí byla hodnocena u 7 pacientů s Pagetovou kostní chorobou po 6 měsících léčby 5 mg kyseliny zoledronové. Výsledky biopsie kostí prokázaly normální kvalitu kostí bez známek zhoršené kostní přestavby a bez známek poruch mineralizace. Tyto výsledky byly konzistentní s biochemickými markery průkazu normalizace kostní přestavby.

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s referenčním léčivým přípravkem obsahujícím kyselinou zoledronovou u všech podskupin pediatrické populace u Pagetovy kostní choroby, osteoporózy u postmenopauzálních žen se zvýšeným rizikem zlomenin, osteoporózy u mužů se zvýšeným rizikem zlomenin a prevence klinických zlomenin po zlomenině proximálního femuru u mužů a žen (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Následující farmakokinetické údaje získané po jednorázové a opakované 5 a 15minutové infuzi 2, 4, 8 a 16 mg kyseliny zoledronové 64 pacientům nebyly závislé na dávce.

Distribuce

Po zahájení infuze kyseliny zoledronové stoupá rychle koncentrace účinné látky v plazmě a dosahuje vrcholu na konci infuze. Potom následuje rychlý pokles, za 4 hodiny na < 10 % maximální koncentrace, za 24 hodin na < 1 % maximální koncentrace s následným prodlouženým obdobím velmi nízké koncentrace, která nepřesahuje 0,1 % maximální koncentrace.

Eliminace

Intravenózně aplikovaná kyselina zoledronová je vylučována třífázovým procesem: rychlým dvojfázovým mizením z krevního oběhu s poločasem $t_{1/2\alpha}$ 0,24 a $t_{1/2\beta}$ 1,87 hodin a následnou dlouhou fází vylučování s terminálním poločasem vylučování $t_{1/2\gamma}$ 146 hodin. Po opakovaném podávání léčivé látky každých 28 dnů nebyla pozorována její akumulace v plazmě. Charakter úvodních fází (α a β , s hodnotami $t_{1/2}$ uvedenými výše) patrně vyjadřuje rychlý vstup do kostí a renální exkreci.

Kyselina zoledronová není metabolizována a je vylučována v nezměněné formě ledvinami. Za prvních 24 hodin bylo v moči nalezeno 39 ± 16 % podané dávky, zatímco zbývající část je primárně vázána v kostech. Vychytávání v kostech je běžné u všech bisfosfonátů a je pravděpodobně důsledkem strukturální podobnosti s pyrofosfátem. Doba retence kyseliny zoledronové v kostech je stejně jako u jiných bisfosfonátů velmi dlouhá. Z kostní tkáně je velmi pomalu uvolňována zpět do oběhu a vylučována ledvinami. Celková tělesná clearance je $5,04 \pm 2,5$ l/h, je nezávislá na dávce, pohlaví, věku, rase a tělesné hmotnosti. Bylo zjištěno, že interindividuální variabilita plazmatické clearance kyseliny zoledronové byla 36% a intraindividuální variabilita plazmatické clearance kyseliny zoledronové byla 34%. Prodloužení doby infuze z 5 na 15 minut způsobilo pokles koncentrace kyseliny zoledronové na konci infuze o 30 %, ale neovlivnilo AUC plazmatické koncentrace v průběhu času.

Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy

Studie interakcí s jinými léčivými přípravky nebyly s kyselinou zoledronovou provedeny. Vzhledem k tomu, že kyselina zoledronová není u lidí metabolizována a že látka má malou nebo žádnou schopnost působit přímo a/nebo ireverzibilně jako na metabolismu závislý inhibitor enzymů P450, je nepravděpodobné, že by kyselina zoledronová snižovala metabolickou clearance látek, které jsou metabolizovány enzymatickými systémy cytochromu P450. Kyselina zoledronová není ve velké míře vázána na proteiny plazmy (přibližně se váže ze 43-55 %) a vazebnost není závislá na koncentraci. Z tohoto důvodu jsou nepravděpodobné interakce vyplývající z vytěsnění léčiv ve velké míře vázících na proteiny plazmy.

Specifické populace (viz bod 4.2)

Zhoršená funkce ledvin

Ledvinná clearance kyseliny zoledronové korelovala s clearancí kreatininu. Ledvinná clearance představuje 75 ± 33 % clearance kreatininu, která u 64 sledovaných pacientů byla v průměru 84 ± 29 ml/min (rozmezí 22 až 143 ml/min). U pacientů s mírným až středně závažným zhoršením renálních funkcí bylo, ve srovnání s pacienty s normální renální funkcí, pozorováno malé zvýšení $AUC_{(0-24h)}$ přibližně o 30 % až 40 %, bez akumulace přípravku po opakovaném podání bez ohledu na funkci ledvin, z čehož lze usoudit, že u mírného ($Cl_{cr} = 50-80$ ml/min) a středně závažného zhoršení funkce ledvin až do clearance kreatininu 35 ml/min není nutná úprava dávky. Podávání přípravku Zoledronic acid Teva Generics u pacientů se závažným zhoršením funkce ledvin (clearance kreatininu < 35 ml/min) je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika renálního selhání v této populaci.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita

Nejvyšší jednorázová intravenózně podaná dávka, při které nedošlo k žádnému úmrtí zvířat, byla pro myši 10 mg/kg a u potkanů 0,6 mg/kg tělesné hmotnosti. U psů byla jednorázová dávka 1,0 mg/kg (6násobek doporučené dávky pro člověka na základě AUC), podaná intravenózní infuzí po dobu 15 minut, dobře tolerována, bez ovlivnění funkce ledvin.

Subchronická a chronická toxicita

Ve studiích s potkany bylo zjištěno, že ledvinami byly dobře tolerovány dávky zoledronové kyseliny 0,6 mg/kg (6násobek klinické dávky) podávané intravenózní infuzí po dobu 15 minut, ve třídních intervalech (celkem 6 infuzí, aby bylo dosaženo takové kumulativní dávky, která odpovídá AUC rovnající se 6násobku klinické dávky u člověka). Naproti tomu u psů byly dobře tolerovány dávky 0,25 mg/kg podávané v pěti patnáctiminutových infuzích, v intervalech 2-3 týdnů (kumulativní dávka zde odpovídala 7násobku klinické dávky u člověka). Ve studiích s parenterálním podáním formou bolusu dobře tolerované dávky klesaly s přibývajícím délkou trvání studie: denní dávky 0,2 mg/kg u potkanů a 0,02 mg/kg u psů byly po dobu 4 týdnů dobře tolerovány, ale po dobu 52 týdnů byly dobře snášeny pouze dávky 0,01 mg/kg u potkanů a 0,005 mg/kg u psů.

Dlouhodobé opakované podávání při kumulativních expozicích, které dostatečně přesahovaly maximální zamýšlené lidské expozice, vyvolalo toxické účinky v jiných orgánech, včetně zažívacího

traktu a jater a místa intravenózní aplikace. Klinický význam těchto nálezů není znám. Nejčastějšími nálezy po opakovaném podání studovaných dávek zvířatům v době růstu bylo, téměř po všech dávkách, zvýšení primární spongiózy v metafýzách dlouhých kostí. Tyto nálezy reflektují farmakologické antiresorpční vlastnosti přípravku.

Reprodukční toxicita

Studie teratogenity byly provedeny u dvou druhů zvířat, v obou případech po subkutánním podání. U potkanů byla teratogenita pozorována po dávkách $\geq 0,2$ mg/kg a manifestovala se zevními, viscerálními a kostními malformacemi. Dystokie byla pozorována po nejnižší dávce (0,01 mg/kg tělesné hmotnosti) testované na potkanech. U králíků nebyly pozorovány žádné teratogenní ani embryo/fetální účinky, ačkoliv toxicita pro matku byla zřetelná po dávce 0,1 mg/kg vzhledem k poklesu hladiny kalcia v séru.

Mutagenní a kancerogenní potenciál

V provedených testech mutagenity nebyla kyselina zoledronová mutagenní a v testech kancerogenity nebyl pro kyselinu zoledronovou prokázán žádný kancerogenní potenciál.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol
Natrium-citrát
Voda na injekci

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) ve 100ml vaku, t.j. je v podstatě “bez sodíku”.

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí přijít do styku s žádným roztokem, který obsahuje kalcium. Léčivý přípravek nesmí být smíchán nebo intravenózně podán s žádnými jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

18 měsíců

Chemická a fyzikální stabilita byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 2°C - 8°C a 25°C. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při teplotě 2°C - 8°C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30°C. Podmínky uchovávání po prvním otevření léčivého přípravku, viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Mnohovrstevný vak z polyolefin/styren-ethylen-butylen (SEB) s SFC propylenovým infuzním portem s pryžovou zátkou a uzávěrem (snap-cap).

Jeden vak obsahuje 100 ml roztoku.

Zoledronic acid Teva Generics je dodáván ve vícečetných baleních obsahujících 5 nebo 10 vaků.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pouze pro jednorázové podání.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky. Smí být použit pouze čirý bezbarvý roztok bez částic.

Pokud je roztok uchováván v chladničce, musí se před použitím předem vyjmout, aby před aplikací dosáhl pokojové teploty.

Během přípravy infuze musí být dodržen aseptický postup.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/14/912/004

EU/1/14/912/005

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

01/04/2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemsko

TEVA Gyógyszergyár Zrt.
Táncsics Mihály út 82.,
Gödöllő 2100
Maďarsko

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením. (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

V době udělení rozhodnutí o registraci není pro tento léčivý přípravek požadováno předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti. Držitel rozhodnutí o registraci však pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek předkládá, pokud je léčivý přípravek uveden v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a zveřejněném na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ TOHOTO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) zajistí, aby byl aktualizován vzdělávací program zavedený pro registrované indikace léčby osteoporózy u postmenopauzálních žen a mužů se zvýšeným rizikem zlomenin, včetně pacientů s nedávnou zlomeninou proximálního femuru po nepřiměřeně malém úrazu, a léčby osteoporózy spojené s dlouhodobou léčbou systémovými glukokortikoidy u postmenopauzálních žen a mužů se zvýšeným rizikem zlomenin. Vzdělávací program obsahuje následující:

- Informace pro lékaře
- Soubor informací pro pacienta

Informace pro lékaře by měly obsahovat následující nejdůležitější prvky:

- Souhrn údajů o přípravku
- Kartu upozorňující na následující klíčové informace:
 - Nutnost vyhodnotit clearance kreatininu na základě aktuální tělesné hmotnosti s použitím Cockcroft-Gaultovy rovnice před každou léčbou přípravkem Zoledronic acid Teva Generics
 - Kontraindikace u pacientů s hodnotou clearance kreatininu < 35 ml/min
 - Informace o kontraindikaci v těhotenství a u kojících žen z důvodu potenciální teratogenity
 - Informace o adekvátní hydrataci pacienta zejména pacientů v pokročilém věku a pacientů užívajících diuretickou léčbu
 - Nutnost podávat infuzi přípravku Zoledronic acid Teva Generics pomalu po dobu nejméně 15 minut
 - Jednoroční dávkovací režim
 - Informaci o doporučení zajistit adekvátní příjem kalcia a vitamínu D při podání kyseliny zoledronové
 - Informace o nutnosti vhodné fyzické aktivity, nekouření a zdravé stravy
- Soubor informací pro pacienta

Má být poskytnut soubor informací pro pacienta, který má obsahovat následující nejdůležitější informace:

- Příbalovou informaci pro pacienta
- Informace o kontraindikaci u pacientů se závažnými problémy s ledvinami
- Informace o kontraindikaci v těhotenství a u kojících žen
- Informaci o nutnosti užívání adekvátní dávky kalcia a vitamínu D, nutnosti vhodné fyzické aktivity, nekuřáctví a zdravé stravy
- Informace o nejdůležitějších příznacích a projevech závažných nežádoucích účinků
- Kdy vyhledat zdravotní péči

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Léčivý přípravek již není registrován

A. OZNAČENÍ NA OBALU

Léčivý přípravek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA (bez blue boxu)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zoledronic acid Teva Generics 5 mg infuzní roztok v lahvičkách
acidum zoledronicum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna lahvička obsahuje acidum zoledronicum 5 mg (jako acidum zoledronicum monohydricum).
Jeden ml roztoku obsahuje acidum zoledronicum 0,05 mg (jako acidum zoledronicum monohydricum).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: Mannitol, natrium-citrát, voda na injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Infuzní roztok

1 lahvička - 100 ml

Součást vícečetného balení, nemůže být prodávána samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání.

Pouze pro jednorázové podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

Po otevření: 24 hodin při teplotě 2°C - 8°C

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABICE PRO VÍCEČETNÉ BALENÍ (s blue boxem)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zoledronic acid Teva Generics 5 mg infuzní roztok v lahvičkách
acidum zoledronicum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna lahvička obsahuje acidum zoledronicum 5 mg (jako acidum zoledronicum monohydricum).
Jeden ml roztoku obsahuje acidum zoledronicum 0,05 mg (jako acidum zoledronicum monohydricum).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: Mannitol, natrium-citrát, voda na injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Infuzní roztok

vícečetné balení: 5 lahviček x 100 ml

vícečetné balení: 10 lahviček x 100 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání.

Pouze pro jednorázové podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

Po otevření: 24 hodin při teplotě 2°C - 8°C

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA (s blue boxem)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zoledronic acid Teva Generics 5 mg infuzní roztok v lahvičkách
acidum zoledronicum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna lahvička obsahuje acidum zoledronicum 5 mg (jako acidum zoledronicum monohydricum).
Jeden ml roztoku obsahuje acidum zoledronicum 0,05 mg (jako acidum zoledronicum monohydricum).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: Mannitol, natrium-citrát, voda na injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Infuzní roztok

1 lahvička - 100 ml.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání.

Pouze pro jednorázové podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

Po otevření: 24 hodin při teplotě 2°C - 8°C

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**ETIKETA NA LAHVIČKU****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Zoledronic acid Teva Generics 5 mg infuzní roztok
acidum zoledronicum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna lahvička obsahuje acidum zoledronicum 5 mg (jako acidum zoledronicum monohydricum).
Jeden ml roztoku obsahuje acidum zoledronicum 0,05 mg (jako acidum zoledronicum monohydricum).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: Mannitol, natrium-citrát, voda na injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Infuzní roztok
100 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání.
Pouze pro jednorázové podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:
Po otevření: 24 hodin při teplotě 2°C - 8°C

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ
--

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

VAK

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zoledronic acid Teva Generics 5 mg infuzní roztok
acidum zoledronicum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden vak obsahuje acidum zoledronicum 5 mg (jako acidum zoledronicum monohydricum).
Jeden ml roztoku obsahuje acidum zoledronicum 0,05 mg (jako acidum zoledronicum monohydricum).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: Mannitol, natrium-citrát, voda na injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Infuzní roztok
100 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání.
Pouze pro jednorázové podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:
Po otevření: 24 hodin při teplotě 2°C - 8°C

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA TRANSPORTNÍM OBALU

PŘEBAL (bez blue boxu)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zoledronic acid Teva Generics 5 mg infuzní roztok
acidum zoledronicum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden vak obsahuje acidum zoledronicum 5 mg (jako acidum zoledronicum monohydricum).
Jeden ml roztoku obsahuje acidum zoledronicum 0,05 mg (jako acidum zoledronicum monohydricum).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: Mannitol, natrium-citrát, voda na injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Infuzní roztok

1 vak - 100 ml

Součást vícečetného balení, nemůže být prodáván samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání.

Pouze pro jednorázové podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

Po otevření: 24 hodin při teplotě 2°C - 8°C

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA (s blue boxem)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zoledronic acid Teva Generics 5 mg infuzní roztok
acidum zoledronicum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden vak obsahuje acidum zoledronicum 5 mg (jako acidum zoledronicum monohydricum).
Jeden ml roztoku obsahuje acidum zoledronicum 0,05 mg (jako acidum zoledronicum monohydricum).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: Mannitol, natrium-citrát, voda na injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Infuzní roztok

vícečetné balení: 5 vaků x 100 ml

vícečetné balení: 10 vaků x 100 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání.

Pouze pro jednorázové podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

Po otevření: 24 hodin při teplotě 2°C - 8°C

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Léčivý přípravek již není registrován

Příbalová informace: Informace pro uživatele

Zoledronic acid Teva Generics 5 mg infuzní roztok v lahvičkách acidum zoledronicum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Zoledronic acid Teva Generics a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude Zoledronic acid Teva Generics podán
3. Jak se Zoledronic acid Teva Generics používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Zoledronic acid Teva Generics uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Zoledronic acid Teva Generics a k čemu se používá

Přípravek Zoledronic acid Teva Generics obsahuje léčivou látku kyselinu zoledronovou. Patří do skupiny léčivých přípravků nazývaných bisfosfonáty a používá se k léčbě postmenopauzálních žen a dospělých mužů s osteoporózou nebo k léčbě osteoporózy způsobené léčbou steroidy a k léčbě Pagetovy kostní choroby u dospělých.

Osteoporóza

Osteoporóza je onemocnění charakterizované řídnutím a zeslabováním kostí a je časté u žen po menopauze (přechodu), ale může se vyskytnout i u mužů. V menopauze přestávají vaječníky produkovat ženský hormon estrogen, který pomáhá udržovat kosti zdravé. Po menopauze dochází k řídnutí kostí, kosti se stávají slabšími a snadněji se lámou. Osteoporóza se také může vyskytovat u mužů a žen při dlouhodobém užívání steroidů, což může ovlivňovat pevnost kostí. Mnoho pacientů s osteoporózou sice nemá žádné příznaky, ale přesto jim hrozí riziko zlomenin, protože osteoporóza jejich kosti oslabuje. Snížení hladin cirkulujících pohlavních hormonů, především estrogenů vznikajících přeměnou z androgenů, hraje také roli v pozvolnější ztrátě kostní hmoty pozorované u mužů. U žen i u mužů přípravek Zoledronic acid Teva Generics kosti zpevňuje, a tím snižuje riziko jejich zlomení. Zoledronic acid Teva Generics je také používán u pacientů, u nichž nedávno došlo ke zlomenině krčku stehenní kosti při malém úrazu, jako je pád, a proto u nich hrozí riziko dalších kostních zlomenin.

Pagetova kostní choroba

Normálně je stará kost odbourávána a nahrazována novou kostí. Tento proces se nazývá přestavba kostí. U Pagetovy choroby je přestavba kosti příliš rychlá a nová kost se tvoří nesprávným způsobem, výsledkem je slabší kost než za normálních okolností. Pokud není Pagetova choroba léčena, může dojít k deformaci a bolestivosti kostí a také k jejich lámavosti. Zoledronic acid Teva Generics působí tak, že vrací přestavbu kostí k normálnímu procesu, zabezpečuje stavbu normální kosti, a tím obnovuje sílu kostí.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude Zoledronic acid Teva Generics podán

Před podáním přípravku Zoledronic acid Teva Generics dodržujte pečlivě všechny pokyny lékaře,

lékárníka nebo zdravotní sestry.

Přípravek Zoledronic acid Teva Generics Vám nesmí být podán:

- jestliže jste alergický/á na kyselinu zoledronovou, jiné bisfosfonáty nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže trpíte hypokalcemií (máte příliš nízkou hladinu vápníku v krvi).
- jestliže trpíte závažnými problémy s ledvinami
- jestliže jste těhotná.
- jestliže kojíte.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Zoledronic acid Teva Generics se poraďte se svým lékařem:

jestliže jste již léčen/a jakýmkoli jiným bisfosfonátem, jelikož kombinované účinky těchto přípravků používaných společně s přípravkem Zoledronic acid Teva Generics nejsou známy. Jedná se například o přípravky Zometa nebo Aclasta (přípravky obsahující také kyselinu zoledronovou a používané k léčbě stejného onemocnění nebo osteoporózy a dalších nenádorových onemocnění kostí).

- jestliže trpíte nebo jste trpěl/a onemocněním ledvin.
- jestliže nejste schopen/schopna denně užívat vápník.
- jestliže Vám byla chirurgicky odstraněna některá nebo všechna přístřčná tělíska.
- jestliže Vám byly odstraněny části střev.

Před zahájením léčby přípravkem Zoledronic acid Teva Generics informujte svého lékaře, zda trpíte (nebo jste trpěl(a)) bolestmi, otokem nebo znecitlivěním dásní nebo čelistí, popřípadě obojím, pocitem tíhy v čelisti nebo, zda jste přišel/přišla o zub.

Před zubním ošetřením či před zubním chirurgickým výkonem informujte svého zubního lékaře, že jste léčen/a přípravkem Zoledronic acid Teva Generics.

Sledování

Váš lékař by Vám měl provést krevní testy, aby před každou dávkou přípravku Zoledronic acid Teva Generics zkontroloval funkci ledvin (hladina kreatininu). Je důležité, abyste vypil(a) nejméně 2 sklenice tekutiny (např. vody) během několika hodin před podáním přípravku Zoledronic acid Teva Generics, jak Vám poradil Váš lékař.

Děti a dospívající

Podávání přípravku Zoledronic acid Teva Generics osobám mladším 18 let se nedoporučuje. Použití přípravku Zoledronic acid Teva Generics u dětí a dospívajících nebylo zkoumáno.

Další léčivé přípravky a přípravek Zoledronic acid Teva Generics

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Pro Vašeho ošetřujícího lékaře je zvlášť důležité, aby věděl o všech lécích, které užíváte, především o těch, které by mohly být škodlivé pro Vaše ledviny (například aminoglykosidy), nebo o diureticích (močopudné léky), které mohou způsobit dehydrataci (nedostatek tekutin v těle).

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, nesmí Vám být přípravek Zoledronic acid Teva Generics podán.

Poradte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou dříve, než začnete tento přípravek používat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Zoledronic acid Teva Generics nemá žádný nebo pouze zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pokud máte při používání přípravku Zoledronic acid Teva Generics závratě, neříďte dopravní prostředky a neobsluhujte stroje, dokud se nebudete cítit lépe.

Přípravek Zoledronic acid Teva Generics obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) ve 100 ml, tj. v podstatě je „bez sodíku“.

3. Jak se Zoledronic acid Teva Generics používá

Pečlivě dodržujte všechny pokyny svého lékaře nebo zdravotní sestry. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

Osteoporóza

Obvyklá dávka přípravku je 5 mg podávaná lékařem nebo zdravotní sestrou formou jedné nitrožilní infuze za rok. Infuze trvá nejméně 15 minut.

V případě, že jste v nedávné době utrpěl(a) zlomeninu krčku stehenní kosti, je doporučeno podat přípravek Zoledronic acid Teva Generics za dva nebo více týdnů po chirurgické léčbě zlomeniny.

Je důležité užívat doplňky s vápníkem a vitaminem D (např. v tabletách) dle doporučení Vašeho lékaře.

U osteoporózy přípravek Zoledronic acid Teva Generics účinkuje jeden rok. Váš lékař Vám sdělí, kdy se máte vrátit pro další dávku.

Pagetova kostní choroba

Obvyklá dávka přípravku Zoledronic acid Teva Generics je 5 mg podávaná lékařem nebo sestrou formou jedné zahajovací nitrožilní infuze. Infuze trvá nejméně 15 minut. Přípravek Zoledronic acid Teva Generics u Pagetovy kostní choroby může účinkovat déle než jeden rok a Váš lékař Vás bude informovat, jestli bude nutné Vás dále léčit.

Lékař Vám může doporučit, abyste po dobu nejméně prvních deseti dnů po podání přípravku Zoledronic acid Teva Generics užíval(a) doplňky s vápníkem a vitaminem D (např. tablety). Je důležité, abyste toto doporučení pečlivě dodržel(a), aby po aplikaci infuze nedošlo k přílišnému snížení hladiny vápníku v krvi. Váš doktor Vás bude informovat o příznacích provázejících hypokalcemii.

Používání přípravku Zoledronic acid Teva Generics s jídlem a pitím

Před zahájením léčby a po léčbě přípravkem Zoledronic acid Teva Generics musíte vypít dostatečné množství tekutin (nejméně jednu až dvě sklenice) tak, jak Vám lékař doporučil. Tím pomůžete předejít dehydrataci. Ten den, kdy Vám bude podán přípravek Zoledronic acid Teva Generics, můžete normálně jíst. To je důležité především u pacientů, kteří užívají diuretika (močopudné léky), a u starších pacientů.

Jestliže vynecháte dávku přípravku Zoledronic acid Teva Generics

Co nejdříve se obraťte na svého lékaře nebo nemocnici kvůli naplánování Vaší návštěvy.

Dříve než ukončíte léčbu přípravkem Zoledronic acid Teva Generics

Jestliže uvažujete o ukončení léčby přípravkem Zoledronic acid Teva Generics, prosím, dostavte se k lékaři a prodiskutujte to s ním. Váš lékař Vás bude informovat a rozhodne, jak dlouho byste měl(a) být přípravkem Zoledronic acid Teva Generics léčen/a.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka

nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nežádoucí účinky, které souvisejí s první infuzí, jsou velmi časté (objevují se u více než 30 % pacientů), ale s dalšími infuzemi se jejich výskyt snižuje. Většina nežádoucích účinků, jako zvýšená teplota a zimnice, bolesti svalů nebo kloubů a bolesti hlavy, se objevuje první tři dny po podání přípravku Zoledronic acid Teva Generics. Příznaky jsou obvykle mírné až středně závažné a odezní do tří dnů. Váš lékař Vám ke zmírnění těchto nežádoucích účinků může doporučit léky proti bolesti, jako ibuprofen nebo paracetamol. Pravděpodobnost, že pocítíte tyto nežádoucí účinky, se bude snižovat s dalšími dávkami přípravku Zoledronic acid Teva Generics.

Některé nežádoucí účinky mohou být závažné

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10)

U osob s postmenopauzální osteoporózou léčených přípravkem Zoledronic acid Teva Generics byl zaznamenán nepravidelný srdeční rytmus (fibrilace síní). Doposud není jasné, zda tyto nepravidelnosti srdečního rytmu způsobuje přípravek Zoledronic acid Teva Generics, avšak jestliže tyto příznaky po podání přípravku Zoledronic acid Teva Generics zaznamenáte, je třeba to oznámit Vašemu lékaři. Mohou se objevit otoky a/nebo bolest v místě podání infuze.

Méně časté (mohou postihnout až 1 osobu ze 100)

Kožní reakce jako je zarudnutí.

Otoky, zarudnutí, bolest a svědění očí nebo citlivost očí na světlo.

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Bolest v ústech, bolest zubů a čelisti, otoky nebo vřidky v dutině ústní, snížená citlivost nebo pocit těžké čelisti nebo uvolnění zubů. Může jít o příznaky poškození kosti v čelisti (osteonekróza). Pokud se u Vás objeví tyto příznaky, okamžitě kontaktujte svého zubního lékaře.

Může dojít k poruchám funkce ledvin (např. snížený výdej moči). Váš lékař by Vám měl provést krevní testy, aby před každou dávkou přípravku Zoledronic acid Teva Generics zkontroloval funkci ledvin. Je pro Vás důležité, abyste vypil(a) nejméně 2 sklenice tekutiny (např. vody) během několika hodin před podáním přípravku Zoledronic acid Teva Generics, jak Vám poradil Váš lékař.

Pokud se objeví některý z výše uvedených nežádoucích účinků, okamžitě kontaktujte svého lékaře.

Zoledronic acid Teva Generics může také způsobit další nežádoucí účinky

Velmi časté nežádoucí účinky: vyskytují se u více než 1 pacienta z 10

Horečka

Časté nežádoucí účinky: vyskytují se až u 1 z 10 pacientů

Bolesti hlavy, závratě, nevolnost, zvracení, průjem, bolesti svalů, bolesti kostí a/nebo kloubů, bolesti zad, paží nebo nohou, příznaky chřipky (například únava, zimnice, bolesti kloubů a svalů), zimnice, pocíty únavy a ztráty zájmu, slabost, bolesti, pocit nemoci.

U pacientů s Pagetovou chorobou byly hlášeny příznaky nízké hladiny vápníku v krvi, jako křeče ve svalech nebo znecitlivění, nebo pocíty brnění zejména v oblasti kolem úst.

Méně časté nežádoucí účinky: vyskytují se až u 1 pacienta ze 100

Chřipka, infekce horních cest dýchacích, snížený počet červených krvinek, ztráta chuti k jídlu, nespavost, ospalost, která se může projevovat snížením bdělosti a pozornosti, pocit brnění nebo necitlivosti, silná únava, třes, dočasná ztráta vědomí, infekce očí nebo podráždění nebo zánět očí s

bolestí a zčervenáním, pocity točení hlavy, zvýšený krevní tlak, návaly, kašel, dušnost, žaludeční potíže, bolesti břicha, zácpa, pocit sucha v ústech, pálení žáhy, kožní vyrážka, nadměrné pocení, svědění, zrudnutí kůže, bolesti krku, ztuhlost svalů, kostí a/nebo kloubů, otoky kloubů, svalové křeče, bolesti ramen, bolesti hrudních svalů a hrudního koše, záněty kloubů, svalová slabost, neobvyklé výsledky testů ledvin, neobvykle časté močení, otoky paží, kotníků nebo nohou, žízeň, bolest zubů, poruchy vnímání chuti.

Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1000 osob)

Vzácně se mohou objevit neobvyklé zlomeniny stehenní kosti, zvláště u pacientů dlouhodobě léčených pro osteoporózu (řidnutí kostí). Pokud se u Vás objeví bolest, slabost nebo nepříjemné pocity v oblasti stehna, kyčle nebo třísla, kontaktujte svého lékaře, protože to mohou být časné příznaky možné zlomeniny stehenní kosti.

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Těžké alergické reakce zahrnující závratě a dýchací obtíže, otoky především obličeje a krku, snížený krevní tlak, dehydratace (odvodnění) v důsledku příznaků, jako je horečka, zvracení a průjem po podání dávky.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Zoledronic acid Teva Generics uchovávat

Váš lékař, lékárník nebo zdravotní sestra vědí, jak správně uchovávat přípravek Zoledronic acid Teva Generics.

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na lahvičce a krabičce/etiketě lahvičky za Použitelné do/EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Neotevřená lahvička nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.
- Po otevření lahvičky chemická a fyzikální stabilita byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 2°C - 8°C a 25°C. Z mikrobiologického hlediska musí být přípravek použit okamžitě. Pokud není použit ihned, je za podmínky a dobu uchovávání před použitím odpovědný uživatel, běžně by neměl být uchováván déle než 24 hodin při teplotě 2°C - 8°C. Roztok je třeba před použitím předem vyjmout z chladničky, aby před aplikací dosáhl pokojové teploty.
- Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete změny barvy nebo částic v roztoku.
- Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Zoledronic acid Teva Generics obsahuje

- Léčivou látkou je acidum zoledronicum. Jedna lahvička obsahuje acidum zoledronicum 5 mg (jako acidum zoledronicum monohydricum). Jeden ml roztoku obsahuje acidum zoledronicum 0,05 mg (jako acidum zoledronicum monohydricum).
- Dalšími složkami jsou mannitol, natrium-citrát a voda na injekci.

Jak Zoledronic acid Teva Generics vypadá a co obsahuje toto balení

Zoledronic acid Teva Generics je čirý bezbarvý infuzní roztok. Dodává se v čirých plastových lahvičkách. Jedna lahvička obsahuje 100 ml roztoku. Dodává se v baleních po 1, 5 a 10. Velikosti balení 5 a 10 jsou dostupné pouze ve vícečetných baleních obsahujících 5 nebo 10 lahviček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemsko

Další informace o tomto léčivém přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium S.A.
Tél: +32 3 820 73 73

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Drugsales Ltd
Tel: +356 21 419 070/1/2

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.

Τηλ: +30 210 72 79 099

Tel.: +48 22 345 93 00

España

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

Portugal

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

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

România

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

Hrvatska

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

Slovenija

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Slovenská republika

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

Ísland

Ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Italia

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

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

Κύπρος

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

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628 500

Latvija

Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666

Lietuva

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese: <http://www.ema.europa.eu>

INFORMACE PRO ZDRAVOTNICKÉ PRACOVNÍKY

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Jak připravit a jak podávat přípravek Zoledronic acid Teva Generics

- Zoledronic acid Teva Generics 5 mg infuzní roztok je připraven k přímému použití.

Přípravek je určen pouze pro jedno použití. Jakýkoli nepoužitý roztok musí být zlikvidován. Smí být použit pouze čirý bezbarvý roztok, který neobsahuje částice. Přípravek Zoledronic acid Teva Generics nesmí být smíchán nebo podáván intravenózně s žádným jiným léčivým přípravkem a musí být podáván konstantní rychlostí separátním infuzním setem se zavzdušněním. Doba infuze nesmí být kratší než 15 minut. Přípravek Zoledronic acid Teva Generics nesmí přijít do styku s žádným roztokem obsahujícím kalcium. Pokud je roztok uchováván v chladničce, musí se před použitím předem vyjmout, aby před aplikací dosáhl pokojové teploty. Během přípravy infuze musí být dodržen aseptický postup a infuze musí být provedena podle standardní lékařské praxe.

Jak uchovávat přípravek Zoledronic acid Teva Generics

- Uchovávejte tento přípravek mimo dosah a dohled dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a lahvičce za EXP.
- Neotevřená lahvička nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.
- Po otevření lahvičky musí být přípravek aplikován okamžitě, aby se zabránilo mikrobiální kontaminaci. Pokud není aplikován okamžitě, je za dobu a podmínky uchovávání před aplikací odpovědný uživatel. Tato doba by neměla být delší než 24 hodin a přípravek by měl být uchováván při teplotě 2°C – 8°C. Roztok je třeba před použitím předem vyjmout z chladničky, aby před aplikací dosáhl pokojové teploty.

Léčivý přípravek již není registrován

Příbalová informace: Informace pro uživatele

Zoledronic acid Teva Generics 5 mg infuzní roztok ve vracích acidum zoledronicum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Zoledronic acid Teva Generics a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude Zoledronic acid Teva Generics podán
3. Jak se Zoledronic acid Teva Generics používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Zoledronic acid Teva Generics uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Zoledronic acid Teva Generics a k čemu se používá

Přípravek Zoledronic acid Teva Generics obsahuje léčivou látku kyselinu zoledronovou. Patří do skupiny léčivých přípravků nazývaných bisfosfonáty a používá se k léčbě postmenopauzálních žen a dospělých mužů s osteoporózou nebo k léčbě osteoporózy způsobené léčbou steroidy a k léčbě Pagetovy kostní choroby u dospělých.

Osteoporóza

Osteoporóza je onemocnění charakterizované řidnutím a zeslabováním kostí a je časté u žen po menopauze (přechodu), ale může se vyskytnout i u mužů. V menopauze přestávají vaječníky produkovat ženský hormon estrogen, který pomáhá udržovat kosti zdravé. Po menopauze dochází k řidnutí kostí, kosti se stávají slabšími a snadněji se lámou. Osteoporóza se také může vyskytovat u mužů a žen při dlouhodobém užívání steroidů, což může ovlivňovat pevnost kostí. Mnoho pacientů s osteoporózou sice nemá žádné příznaky, ale přesto jim hrozí riziko zlomenin, protože osteoporóza jejich kosti oslabuje. Snížení hladin cirkulujících pohlavních hormonů, především estrogenů vznikajících přeměnou z androgenů, hraje také roli v pozvolnější ztrátě kostní hmoty pozorované u mužů. U žen i u mužů přípravek Zoledronic acid Teva Generics kosti zpevňuje, a tím snižuje riziko jejich zlomení. Zoledronic acid Teva Generics je také používána u pacientů, u nichž nedávno došlo ke zlomenině krčku stehenní kosti při malém úrazu, jako je pád, a proto u nich hrozí riziko dalších kostních zlomenin.

Pagetova kostní choroba

Normálně je stará kost odbourávána a nahrazována novou kostí. Tento proces se nazývá přestavba kostí. U Pagetovy choroby je přestavba kosti příliš rychlá a nová kost se tvoří nesprávným způsobem, výsledkem je slabší kost než za normálních okolností. Pokud není Pagetova choroba léčena, může dojít k deformaci a bolestivosti kostí a také k jejich lámavosti. Zoledronic acid Teva Generics působí tak, že vrací přestavbu kostí k normálnímu procesu, zabezpečuje stavbu normální kosti, a tím obnovuje sílu kostí.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude Zoledronic acid Teva Generics podán

Před podáním přípravku Zoledronic acid Teva Generics dodržujte pečlivě všechny pokyny lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

Přípravek Zoledronic acid Teva Generics Vám nesmí být podán:

- jestliže jste alergický/á na kyselinu zoledronovou, jiné bisfosfonáty nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže trpíte hypokalcemií (máte příliš nízkou hladinu vápníku v krvi).
- jestliže trpíte závažnými problémy s ledvinami
- jestliže jste těhotná.
- jestliže kojíte.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Zoledronic acid Teva Generics se poraďte se svým lékařem:

jestliže jste již léčen/a jakýmkoli jiným bisfosfonátem, jelikož kombinované účinky těchto přípravků používaných společně s přípravkem Zoledronic acid Teva Generics nejsou známy. Jedná se například o přípravky Zometa nebo Aclasta (přípravky obsahující také kyselinu zoledronovou a používané k léčbě stejného onemocnění nebo osteoporózy a dalších nenádorových onemocnění kostí).

- jestliže trpíte nebo jste trpěl/a onemocněním ledvin.
- jestliže nejste schopen/schopna denně užívat vápník.
- jestliže Vám byla chirurgicky odstraněna některá nebo všechna přístřiková tělíska.
- jestliže Vám byly odstraněny části střev.

Před zahájením léčby přípravkem Zoledronic acid Teva Generics informujte svého lékaře, zda trpíte (nebo jste trpěl(a)) bolestmi, otokem nebo znecitlivěním dásní nebo celistí, popřípadě obojím, pocitem tíhy v čelisti nebo, zda jste přišel/přišla o zub.

Před zubním ošetřením či před zubním chirurgickým výkonem informujte svého zubního lékaře, že jste léčen/a přípravkem Zoledronic acid Teva Generics.

Sledování

Váš lékař by Vám měl provést krevní testy, aby před každou dávkou přípravku Zoledronic acid Teva Generics zkontroloval funkci ledvin (hladina kreatininu). Je důležité, abyste vypil(a) nejméně 2 sklenice tekutiny (např. vody), během několika hodin před podáním přípravku Zoledronic acid Teva Generics, jak Vám poradil Váš lékař.

Děti a dospívající

Podávání přípravku Zoledronic acid Teva Generics osobám mladším 18 let se nedoporučuje. Použití přípravku Zoledronic acid Teva Generics u dětí a dospívajících nebylo zkoumáno.

Další léčivé přípravky a přípravek Zoledronic acid Teva Generics

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Pro Vašeho ošetřujícího lékaře je zvlášť důležité, aby věděl o všech lécích, které užíváte, především o těch, které by mohly být škodlivé pro Vaše ledviny (například aminoglykosidy), nebo o diureticích (močopudné léky), které mohou způsobit dehydrataci (nedostatek tekutin v těle).

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, nesmí Vám být přípravek Zoledronic acid Teva Generics podán.

Poradte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou dříve, než začnete užívat jakýkoli léčivý přípravek.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Zoledronic acid Teva Generics nemá žádný nebo pouze zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pokud máte při používání přípravku Zoledronic acid Teva Generics závratě,

neříďte dopravní prostředky a neobsluhujte stroje, dokud se nebudete cítit lépe.

Přípravek Zoledronic acid Teva Generics obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) ve 100 ml, tj. v podstatě je „bez sodíku“.

3. Jak se Zoledronic acid Teva Generics používá

Pečlivě dodržujte všechny pokyny svého lékaře nebo zdravotní sestry. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

Osteoporóza

Obvyklá dávka přípravku je 5 mg podávaná lékařem nebo zdravotní sestrou formou jedné nitrožilní infuze za rok. Infuze trvá nejméně 15 minut.

V případě, že jste v nedávné době utrpěl(a) zlomeninu krčku stehenní kosti, je doporučeno podat přípravek Zoledronic acid Teva Generics za dva nebo více týdnů po chirurgické léčbě zlomeniny.

Je důležité užívat doplňky s vápníkem a vitaminem D (např. v tabletách) dle doporučení Vašeho lékaře.

U osteoporózy přípravek Zoledronic acid Teva Generics účinkuje jeden rok. Váš lékař Vám sdělí, kdy se máte vrátit pro další dávku.

Pagetova kostní choroba

Obvyklá dávka přípravku Zoledronic acid Teva Generics je 5 mg podávaná lékařem nebo sestrou formou jedné zahajovací nitrožilní infuze. Infuze trvá nejméně 15 minut. Přípravek Zoledronic acid Teva Generics u Pagetovy kostní choroby může účinkovat déle než jeden rok a Váš lékař Vás bude informovat, jestli bude nutné Vás dále léčit.

Lékař Vám může doporučit, abyste po dobu nejméně prvních deseti dnů po podání přípravku Zoledronic acid Teva Generics užíval(a) doplňky s vápníkem a vitaminem D (např. tablety). Je důležité, abyste toto doporučení pečlivě dodržel(a), aby po aplikaci infuze nedošlo k přílišnému snížení hladiny vápníku v krvi. Váš doktor Vás bude informovat o příznacích provázejících hypokalcemii.

Používání přípravku Zoledronic acid Teva Generics s jídlem a pitím

Před zahájením léčby a po léčbě přípravkem Zoledronic acid Teva Generics musíte vypít dostatečné množství tekutin (nejméně jednu až dvě sklenice) tak, jak Vám lékař doporučil. Tím pomůžete předejít dehydrataci. Ten den, kdy Vám bude podán přípravek Zoledronic acid Teva Generics, můžete normálně jíst. To je důležité především u pacientů, kteří užívají diuretika (močopudné léky) a u starších pacientů.

Jestliže vynecháte dávku přípravku Zoledronic acid Teva Generics

Co nejdříve se obraťte na svého lékaře nebo nemocnici kvůli naplánování Vaší návštěvy.

Dříve než ukončíte léčbu přípravkem Zoledronic acid Teva Generics

Jestliže uvažujete o ukončení léčby přípravkem Zoledronic acid Teva Generics, prosím, dostavte se k lékaři a prodiskutujte to s ním. Váš lékař Vás bude informovat a rozhodne, jak dlouho byste měl(a) být přípravkem Zoledronic acid Teva Generics léčen/a.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nežádoucí účinky, které souvisejí s první infuzí, jsou velmi časté (objevují se u více než 30 % pacientů), ale s dalšími infuzemi se jejich výskyt snižuje. Většina nežádoucích účinků, jako zvýšená teplota a zimnice, bolesti svalů nebo kloubů a bolesti hlavy, se objevuje první tři dny po podání přípravku Zoledronic acid Teva Generics. Příznaky jsou obvykle mírné až středně závažné a odezní do tří dnů. Váš lékař Vám ke zmírnění těchto nežádoucích účinků může doporučit léky proti bolesti, jako ibuprofen nebo paracetamol. Pravděpodobnost, že pocítíte tyto nežádoucí účinky, se bude snižovat s dalšími dávkami přípravku Zoledronic acid Teva Generics.

Některé nežádoucí účinky mohou být závažné

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10)

U osob s postmenopauzální osteoporózou léčených přípravkem Zoledronic acid Teva Generics byl zaznamenán nepravidelný srdeční rytmus (fibrilace síní). Doposud není jasné, zda tyto nepravidelnosti srdečního rytmu způsobuje přípravek Zoledronic acid Teva Generics, avšak jestliže tyto příznaky po podání přípravku Zoledronic acid Teva Generics zaznamenáte, je třeba to oznámit Vašemu lékaři. Mohou se objevit otoky a/nebo bolest v místě podání infuze.

Méně časté (mohou postihnout až 1 osobu ze 100)

Kožní reakce jako je zarudnutí.

Otoky, zarudnutí, bolest a svědění očí nebo citlivost očí na světlo.

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Bolest v ústech, bolest zubů a čelisti, otoky nebo vřidky v dutině ústní, snížená citlivost nebo pocit těžké čelisti nebo uvolnění zubů. Může jít o příznaky poškození kosti v čelisti (osteonekróza). Pokud se u Vás objeví tyto příznaky, okamžitě kontaktujte svého zubního lékaře.

Může dojít k poruchám funkce ledvin (např. snížený výdej moči). Váš lékař by Vám měl provést krevní testy, aby před každou dávkou přípravku Zoledronic acid Teva Generics zkontroloval funkci ledvin. Je pro Vás důležité, abyste vypil(a) nejméně 2 sklenice tekutiny (např. vody) během několika hodin před podáním přípravku Zoledronic acid Teva Generics, jak Vám poradil Váš lékař.

Pokud se objeví některý z výše uvedených nežádoucích účinků, okamžitě kontaktujte svého lékaře.

Zoledronic acid Teva Generics může také způsobit další nežádoucí účinky

Velmi časté nežádoucí účinky: vyskytují se u více než 1 pacienta z 10

Horečka

Časté nežádoucí účinky: vyskytují se až u 1 z 10 pacientů

Bolesti hlavy, závratě, nevolnost, zvracení, průjem, bolesti svalů, bolesti kostí a/nebo kloubů, bolesti zad, paží nebo nohou, příznaky chřipky (například únava, zimnice, bolesti kloubů a svalů), zimnice, pocity únavy a ztráty zájmu, slabost, bolesti, pocit nemoci.

U pacientů s Pagetovou chorobou byly hlášeny příznaky nízké hladiny vápníku v krvi jako křeče ve svalech nebo znecitlivění, nebo pocity brnění zejména v oblasti kolem úst.

Méně časté nežádoucí účinky: vyskytují se až u 1 pacienta ze 100

Chřipka, infekce horních cest dýchacích, snížený počet červených krvinek, ztráta chuti k jídlu, nespavost, ospalost, která se může projevovat snížením bdělosti a pozornosti, pocit brnění nebo necitlivosti, silná únava, třes, dočasná ztráta vědomí, infekce očí nebo podráždění nebo zánět očí s bolestí a zčervenáním, pocity točení hlavy, zvýšený krevní tlak, návaly, kašel, dušnost, žaludeční potíže, bolesti břicha, zácpa, pocit sucha v ústech, pálení žáhy, kožní vyrážka, nadměrné pocení, svědění, zrudnutí kůže, bolesti krku, ztuhlost svalů, kostí a/nebo kloubů, otoky kloubů, svalové křeče,

bolesti ramen, bolesti hrudních svalů a hrudního koše, záněty kloubů, svalová slabost, neobvyklé výsledky testů ledvin, neobvykle časté močení, otoky paží, kotníků nebo nohou, žízeň, bolest zubů, poruchy vnímání chuti.

Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1000 osob)

Vzácně se mohou objevit neobvyklé zlomeniny stehenní kosti, zvláště u pacientů dlouhodobě léčených pro osteoporózu (řídnutí kostí). Pokud se u Vás objeví bolest, slabost nebo nepříjemné pocity v oblasti stehna, boku nebo třísla, kontaktujte svého lékaře, protože to mohou být časně příznaky možné zlomeniny stehenní kosti.

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Byly hlášeny další nežádoucí účinky (četnost není známá): závažné alergické reakce zahrnující závratě a dýchací obtíže, otoky především obličeje a krku, snížený krevní tlak, bolest v ústech, bolest zubů a čelisti, otoky nebo vřídky v dutině ústní, snížená citlivost nebo pocit těžké čelisti nebo uvolnění zubů, poruchy ledvin (např. snížené množství moči), dehydratace (odvodnění) v důsledku příznaků, jako je horečka, zvracení a průjem po podání dávky.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Zoledronic acid Teva Generics uchovávat

Váš lékař, lékárník nebo zdravotní sestra vědí, jak správně uchovávat přípravek Zoledronic acid Teva Generics.

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na vaku a krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Uchovávejte při teplotě do 30°C.
- Po otevření lahvičky chemická a fyzikální stabilita byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 2°C - 8°C a 25°C. Z mikrobiologického hlediska musí být přípravek použit okamžitě. Pokud není použit ihned, je za podmínky a dobu uchovávání před použitím odpovědný uživatel, běžně by neměl být uchováván déle než 24 hodin při teplotě 2°C – 8°C. Roztok je třeba před použitím předem vyjmout z chladničky, aby před aplikací dosáhl pokojové teploty.
- Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete změny barvy nebo částic v roztoku.
- Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Zoledronic acid Teva Generics obsahuje

- Léčivou látkou je acidum zoledronicum. Jeden vak obsahuje acidum zoledronicum 5 mg (jako acidum zoledronicum monohydricum). Jeden ml roztoku obsahuje acidum zoledronicum 0,05 mg (jako acidum zoledronicum monohydricum).
- Dalšími složkami jsou mannitol, natrium-citrát a voda na injekci.

Jak Zoledronic acid Teva Generics vypadá a co obsahuje toto balení

Zoledronic acid Teva Generics je čirý bezbarvý infuzní roztok. Dodává se ve vacích s portem z polyolefin/styren-ethylen-butylen (SEB). Jeden vak obsahuje 100 ml roztoku. Vaky se dodávají ve vícečetných baleních po 5 nebo 10 kusech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemsko

Další informace o tomto léčivém přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium S.A.
Tél: +32 3 820 73 73

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Drugsales Ltd
Tel: +356 21 419 070/1/2

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

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
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666

Lietuva

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

Portugal

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

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 1977 628500

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>

INFORMACE PRO ZDRAVOTNICKÉ PRACOVNÍKY

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Jak připravit a jak podávat přípravek Zoledronic acid Teva Generics ve vacích

- Zoledronic acid Teva Generics 5 mg infuzní roztok ve vacích je připraven k přímému použití.

Přípravek je určen pouze pro jedno použití. Jakýkoli nepoužitý roztok musí být zlikvidován. Smí být použit pouze čirý bezbarvý roztok, který neobsahuje částice. Přípravek Zoledronic acid Teva Generics nesmí být smíchán nebo podáván intravenózně s žádným jiným léčivým přípravkem a musí být podáván konstantní rychlostí separátním infuzním setem se zavzdušněním. Doba infuze nesmí být kratší než

15 minut. Přípravek Zoledronic acid Teva Generics nesmí přijít do styku s žádným roztokem obsahujícím kalcium. Pokud je roztok uchováván v chladničce, musí se před použitím předem vyjmout, aby před aplikací dosáhl pokojové teploty. Během přípravy infuze musí být dodržen aseptický postup a infuze musí být provedena podle standardní lékařské praxe.

Jak uchovávat přípravek Zoledronic acid Teva Generics

- Uchovávejte tento přípravek mimo dosah a dohled dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na vaku.
- Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Chemická a fyzikální stabilita byla prokázána na 24 hodin při 2°C - 8°C a 25°C.

Z mikrobiologického hlediska musí být přípravek aplikován okamžitě. Pokud není aplikován okamžitě, je za dobu a podmínky uchovávání před aplikací odpovědný uživatel. Tato doba by neměla být delší než 24 hodin a přípravek by měl být uchováván při teplotě 2°C - 8°C.

Léčivý přípravek již není registrován