

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

Léčivý přípravek již není registrován

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zoledronic acid Teva Pharma 5 mg infuzní roztok v lahvičkách

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna lahvička se 100 ml roztoku 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 celkového proximálního femuru po minimálním traumatu.

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 přípravku Zoledronic acid Teva Pharma musí být pacienti dostatečně hydratováni. Toto je zvláště důležité u starších pacientů (≥ 65 let) a u pacientů, kteří užívají diuretika.

Při podávání přípravku Zoledronic acid Teva Pharma 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 přípravku Zoledronic acid Teva Pharma, která se podává jednou za rok.

Optimální délka léčby bisfosfonáty u osteoporózy nebyla zatím stanovena. Nutnost pokračování v léčbě je třeba pravidelně opakovaně hodnotit s ohledem na prospěch a možná rizika přípravku Zoledronic acid Teva Pharma u jednotlivého pacienta, a to zvláště po 5 nebo více letech léčby.

U pacientů s nedávnou zlomeninou celkového proximálního femuru po minimálním traumatu se doporučuje podávat infuzi kyseliny zoledronové nejméně za dva týdny po zhojení zlomeniny (viz bod 5.1). U pacientů s nedávnou zlomeninou celkového proximálního femuru po minimálním traumatu se doporučuje před první infuzí kyseliny zoledronové podat nárazovou dávku 50 000 až 125 000 IU vitamínu D perorálně nebo intramuskulárně.

Pagetova choroba

K léčbě Pagetovy choroby směřjí přípravek Zoledronic acid Teva Pharma předepisovat pouze lékaři, kteří mají zkušenosti s léčbou Pagetovy kostní choroby. Doporučená dávka je jednorázová intravenózní infuze 5 mg přípravku Zoledronic acid Teva Pharma. Navíc se důrazně doporučuje, aby pacienti s Pagetovou kostní chorobou dostávali po dobu nejméně 10 dnů po aplikaci přípravku Zoledronic acid Teva Pharma 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 přípravkem Zoledronic acid Teva Pharma bylo u pacientů odpovídajících na léčbu pozorováno prodloužené období remise. Opakování léčby spočívá v dodatečné intravenózní infuzi 5 mg přípravku Zoledronic acid Teva Pharma 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 s poruchou funkce ledvin

Přípravek Zoledronic acid Teva Pharma je kontraindikován 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 s poruchou funkce jater

Není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Starší pacienti (≥ 65 let)

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

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Zoledronic acid Teva Pharma u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Intravenózní podání.

Zoledronic acid Teva Pharma se aplikuje intravenózně pomocí infuzního setu a podává se pomalu při konstantní rychlosti infuze. Infuze nesmí trvat kratší dobu než 15 minut. Informace o infuzi přípravku Zoledronic acid Teva Pharma viz bod 6.6.

Pacientům léčeným přípravkem Zoledronic acid Teva Pharma má být k dispozici příbalová informace a patientská informační karta.

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).
- Těžká porucha funkce 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 přípravku Zoledronic acid Teva Pharma pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 35 ml/min) je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika renálního selhání v této populaci.

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 přípravku Zoledronic acid Teva Pharma má být vyhodnocena clearance kreatininu na základě aktuální tělesné hmotnosti za použití rovnice Cockcroft-Gault.
- Dočasné 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 Pharma 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 s diuretickou léčbou, mají být před podáním přípravku Zoledronic acid Teva Pharma přiměřeně hydratováni.
- Jednotlivá dávka přípravku Zoledronic acid Teva Pharma nemá být vyšší než 5 mg a infuze má trvat nejméně 15 minut (viz bod 4.2).

Hypokalcemie

Před zahájením léčby přípravkem Zoledronic acid Teva Pharma 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 během prvních 10 dnů po infuzi přípravku Zoledronic acid Teva Pharma vzniknout přechodná, občas symptomatická hypokalcemie (viz bod 4.8).

Při léčbě přípravkem Zoledronic acid Teva Pharma 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 přípravku Zoledronic acid Teva Pharma 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 přípravku Zoledronic acid Teva Pharma 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)

U pacientů s osteoporózou, kteří užívají přípravek Zoledronic acid Teva Pharma, byla v postmarketingovém období hlášena OČ (viz bod 4.8).

U pacientů s nehojícími se lézemi měkkých tkání v ústech má být zahájení léčby nebo nového cyklu léčby odloženo. Před zahájením léčby přípravkem Zoledronic acid Teva Pharma u pacientů s konkomitantními rizikovými faktory je doporučeno vyšetření chrupu s preventivním ošetřením a individuálním vyhodnocením poměru prospěchu-rizika.

Při vyhodnocení rizika vzniku OČ musí být u pacienta zvažovány následující okolnosti:

- Potence léčivého přípravku, který inhibuje resorpci kostí (vyšší riziko pro vysoce účinné složky), cesta podání (vyšší riziko pro parenterální podání) a kumulativní dávku terapie resorpce kostí.
- Zhoubný nádor, komorbidita (např. anémie, koagulopatie, infekce), kouření.
- Konkomitantní terapie: kortikosteroidy, chemoterapie, inhibitory angiogeneze, radioterapie hlavy a krku.
- Špatná ústní hygiena, onemocnění okostice, špatně padnoucí zubní protéza, zubní onemocnění v anamnéze, invazivní stomatologické procedury, např. extrakce zubů.

Všichni pacienti mají být vyzváni, aby udržovali dobrou ústní hygienu, absolvovali rutinní vyšetření chrupu a okamžitě hlásili jakékoli příznaky v ústech, jako je kývání zubů, bolest nebo otoky, nehojící se vředy nebo výtok během léčby kyselinou zoledronovou. Během léčby mají být invazivní stomatologická ošetření prováděna s opatrností při nastávající léčbě kyselinou zoledronovou.

Plán léčby pacientů s OČ má být navržen v úzké spolupráci mezi ošetřujícím lékařem a stomatologem nebo stomatochirurgem s odbornou znalostí OČ. Dokud se stav nezlepší a pokud možno nevymizí přispívající rizikové faktory, má být zváženo dočasné přerušení léčby kyselinou zoledronovou.

Osteonekróza zevního zvukovodu

V souvislosti s léčbou bisfosfonáty byla hlášena osteonekróza zevního zvukovodu, zejména při dlouhodobém podávání. Mezi možné rizikové faktory osteonekrózy zevního zvukovodu patří používání steroidů a chemoterapie a/nebo lokální rizikové faktory, jako například infekce nebo trauma. Možnost vzniku osteonekrózy zevního zvukovodu je třeba zvážit u pacientů léčených bisfosfonáty, kteří mají ušní symptomy včetně chronických infekcí ucha.

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 (neobvyklé nízkotraumatické zlomeniny, v angličtině známé jako „insufficiency fractures“), týdny 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

Incidence výskytu symptomů vyskytujících se během prvních tří dnů po podání přípravku Zoledronic acid Teva Pharma může být omezena podáním paracetamolu nebo ibuprofenu bezprostředně po podání přípravku Zoledronic acid Teva Pharma.

Pro onkologické indikace jsou k dispozici jiné přípravky obsahující kyselinu zoledronovou jako

léčivou látku. Pacienti léčení přípravkem Zoledronic acid Teva Pharma nemají být zároveň léčeni takovými přípravky ani žádným jiným bisfosfonátem vzhledem k tomu, že účinek kombinace těchto přípravků není znám.

Pomocné látky

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 silně vázána na proteiny plazmy (váže se přibližně ze 43-55%), proto nejsou pravděpodobné interakce vyplývající z vytěsnění léků, které se silně váží na plazmatické bílkoviny.

Kyselina zoledronová se vylučuje ledvinami, proto se při aplikaci přípravku Zoledronic acid Teva Pharma 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

Ženy ve fertilním věku

Podávání přípravku Zoledronic acid Teva Pharma se u žen ve fertilním věku nedoporučuje.

Těhotenství

Zoledronic acid Teva Pharma je kontraindikován během těhotenství (viz bod 4.3). Adekvátní údaje o podávání kyseliny zoledronové těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu včetně malformací (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo.

Kojení

Zoledronic acid Teva Pharma je kontraindikován během kojení (viz bod 4.3). Není známo, zda se kyselina zoledronová vylučuje do lidského mateřského mléka.

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 periparturientální hypokalcemii (která patří ke skupinovým účinkům bisfosfonátů), k dystokiím a předčasnému ukončení studie. Tyto výsledky tudíž nedovolily určit jednoznačný účinek přípravku Zoledronic acid Teva Pharma na fertilitu lidí.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nežádoucí účinky, jako například závratě, mohou ovlivnit schopnost řídit a obsluhovat stroje.

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: pyrexie (17,1%), myalgie (7,8%), onemocnění 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 níže uvedená profylaktická léčba, bylo procento pacientů s nežádoucími účinky po podání dávky nižší (19,5% po první, 10,4% po druhé, 10,7% po třetí infuzi).

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

<i>Infekce a infestace</i>	<i>Méně časté</i>	Chřipka, nazofaryngitida
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	<i>Méně časté</i>	Anemie
<i>Poruchy imunitního systému</i>	<i>Není známo**</i>	Hypersenzitivní reakce včetně vzácných případů bronchokonstrikce, kopřivky a angioedému a velmi vzácné případy anafylaktické reakce/šoku
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	<i>Časté</i>	Hypokalcemie*
	<i>Méně časté</i>	Snížená chuť k jídlu
<i>Psychiatrické poruchy</i>	<i>Méně časté</i>	Nespavost
<i>Poruchy nervového systému</i>	<i>Časté</i>	Bolesti hlavy, závratě
	<i>Méně časté</i>	Letargie, parestezie, somnolence, třes, synkopa, dysgeuzie
<i>Poruchy oka</i>	<i>Časté</i>	Oční hyperemie
	<i>Méně časté</i>	Konjunktivitida, bolest oka
	<i>Vzácné</i>	Uveitida, episkleritida, iritida
	<i>Není známo**</i>	Skleritida a paroftalmie
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>	<i>Méně časté</i>	Vertigo
<i>Srdeční poruchy</i>	<i>Časté</i>	Fibrilace síní
	<i>Méně časté</i>	Palpitace
<i>Cévní poruchy</i>	<i>Méně časté</i>	Hypertenze, návaly horka
	<i>Není známo**</i>	Hypotenze (u některých pacientů byly přítomné rizikové faktory)
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	<i>Méně časté</i>	Kašel, dyspnoe
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	<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 [#]
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	<i>Méně časté</i>	Vyrážka, hyperhidróza, pruritus, erytém
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</i>	<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 svalů, artritida, svalová slabost
	<i>Vzácné</i>	Atypické subtrochanterické a diafyzární zlomeniny femuru† (skupinový

	<i>Velmi vzácné</i>	nežádoucí účinek bisfosfonátů) Osteonekróza zevního zvukovodu† (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>	Pyrexie
	<i>Časté</i>	Onemocnění 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

Fibrilace síní

Ve studii HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT) (viz bod 5.1) byla celková incidence výskytu fibrilace síní 2,5% (96 z 3862) ve skupině pacientů léčených kyselinou zoledronovou a 1,9% ve skupině s placebem (75 z 3852). Podíl závažných nežádoucích účinků 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 atriálních fibrilací 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 účinků fibrilace síní byla 1,3% ve skupině s kyselinou zoledronovou a 0,8% ve skupině s placebem.

Skupinové účinky:

Porucha funkce ledvin

Kyselina zoledronová byla spojována s poruchou funkce ledvin, která se projevila jako zhoršení ledvinových funkcí (tzn. zvýšený sérový kreatinin) a ve vzácných případech akutním selháním ledvin. Porucha funkce ledvin bylo pozorováno 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

neurotoxickými léčivými přípravky, současnou diuretickou léčbou, těžkou dehydratací), z nichž většina dostávala dávku 4 mg každé 3-4 týdny, bylo to však pozorováno 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. Bylo pozorováno přechodné desetidenní 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 kyselině zoledronové přibližně 0,2% pacientů nápadný pokles sérové hladiny kalcia (méně než 1,87 mmol/l). Nebyly však pozorovány žádné symptomatické případy hypokalcemie.

V klinické studii Pagetovy kostní choroby 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 používajících 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 celkového proximálního femuru a ve studii s Pagetovou kostní chorobou (viz také bod 4.2). Ve studii prevence klinických zlomenin po nedávné zlomenině celkového 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 léčivými přípravky inhibujícími resorpci kostí, včetně kyseliny zoledronové, byly hlášeny případy osteonekrózy čelisti (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. Po uvedení přípravku na trh byly pro přípravek Zoledronic acid Teva Pharma hlášeny případy osteonekrózy čelisti.

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 dostávali 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 vyvolané 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 farnesylpyrofosfátsyntáza. Dlouhé působení kyseliny zoledronové lze přičíst její vysoké vazebné afinitě k aktivnímu místu farnesylpyrofosfátsyntázy (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 BMD T-skóre v krčku femuru $\leq -2,5$ s nebo bez průkazu současné vertebrální zlomeniny (zlomenin). 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 celkového 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 vitamínu 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 nad 75 let včetně, kteří byli léčeni kyselinou zoledronovou, se snížilo riziko vertebrálních zlomenin ve skupině o 60% oproti skupině s placebem (p<0,0001).

Účinek na zlomeniny celkového proximálního femuru

Kyselina zoledronová prokázala konzistentní účinek po dobu 3 let, jehož výsledkem bylo 41% snížení rizika zlomeniny celkového proximálního femuru (95% CI, 17% až 58%). Výskyt zlomenin celkového 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 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, celkového 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 celkovém 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 jednoroční 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 dřeně 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 (PINP) 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 jednoroční dávky kyseliny zoledronové 5 mg 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 PINP 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 pracovní neschopnosti

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

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

Incidence klinických zlomenin, zahrnující zlomeniny vertebrální, nevertebrální a zlomeniny celkového 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 celkového proximálního femuru po nepřiměřeně malém úrazu, kteří byli sledováni v průměru po dobu 2 let, kdy byli léčeni kyselinou zoledronovou. Přibližně 42 % pacientů mělo T-skóre BMD 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 UI perorálně nebo intramuskulárně) 2 týdny před infuzí. Všichni účastníci byli suplementováni 1 000 až 1 500 mg elementárního kalcia a 800 až 1 200 UI vitaminu D denně. U 95 % pacientů byla infuze podána po dvou nebo více týdnech po reparaci zlomeniny celkového proximálního femuru, přičemž medián doby podání infuze byl přibližně 6 týdnů po reparaci zlomeniny celkového 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 (1,3; 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 celkového proximálního femuru, ale byl pozorován trend snížení nových zlomenin celkového 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 celkového proximálního femuru byla srovnatelná mezi kyselinou zoledronovou (34 [3,2 %]) a placebem (29 [2,7 %]).

Účinek na densitu 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 celkovém 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 obratli 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 glukokortikosteroidy po dobu delší než 3 měsíce před randomizací, zvýšila kyselina zoledronová BMD bederní páteře o 4,06% oproti 2,71% v případě risedronátu (střední rozdíl: 1,36%; $p<0,001$). V podskupině pacientů, kteří užívali glukokortikoidy po dobu 3 měsíce 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 89% (156/176) a 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, si terapeutickou odpověď na léčbu po 3,8 letech následného sledování (střední hodnota sledování po léčbě) byl podíl pacientů ukončujících prodloužené sledovací období z důvodu potřeby opakované léčby (klinické rozhodnutí) vyšší pro risedronát (48 pacientů, nebo 41,7 %) ve srovnání s kyselinou zoledronovou (11 pacientů, nebo 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 celkového proximálního femuru u žen a mužů (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% vrcholové koncentrace. Za 24 hodin je v plazmě méně než 1% účinné látky následované prodlouženým obdobím velmi nízké koncentrace, která nepřesahuje 0,1% vrcholové 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 podání léčivé látky každých 28 dnů nebyla pozorována její akumulace. 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 $39 \pm 16\%$ podané dávky, zatímco zbývající část je primárně vázána v kostech. Vychytávání v kostech je časté 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.

Farmakokinetický(é)/farmakodynamický(é) vztah(y)

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 silně vázána na proteiny plazmy (přibližně se váže ze 4355%) a vazebnost není závislá na koncentraci. Z tohoto důvodu jsou nepravděpodobné interakce vyplývající z vytěsnění léčiv silně se vážících na proteiny plazmy.

Zvláštní populace (viz bod 4.2)

Porucha funkce ledvin

Ledvinná clearance kyseliny zoledronové korelovala s clearance kreatininu. Ledvinná clearance představuje $75 \pm 33\%$ clearance kreatininu, která u 64 sledovaných pacientů byla v průměru 84 ± 29 ml/min (rozmezí 22 až 143 ml/min). U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin 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 lehké ($Cl_{cr} = 50-80$ ml/min) a středně těžké poruchy funkce ledvin až do clearance kreatininu 35 ml/min není nutná úprava dávky. Podávání přípravku Zoledronic acid Teva Pharma u pacientů s těžkou poruchou 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), 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 (potkani) a 0,005 mg/kg (psi).

Dlouhodobé opakované podávání při kumulativních expozicích, které dostatečně přesahovaly maximální zamýšlené lidské expozice, vyvolalo toxické účinky v jiných orgánech, včetně gastrointestinálního 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 nebo embryo/fetální účinky, ačkoliv toxicita pro matku byla zřetelná po dávce 0,1 mg/kg vzhledem k poklesu hladiny kalcia v séru.

Mutagenní a karcinogenní potenciál

V provedených testech mutagenity a karcinogenity nebyl pro kyselinu zoledronovou prokázán žádný mutagenní ani kancerogenní potenciál.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol
Natrium-citrát
Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

18 měsíců

Po otevření: 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 nemá být doba 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 obsahbalení

Plastová (cyklický olefinický kopolymer) lahvička s chlorbutyl/butylovou pryžovou zátkou a hliníkovým uzávěrem s fialovým plastovým odtrhovacím diskem. Jedna lahvička obsahuje 100 ml roztoku.

Přípravek Zoledronic acid Teva Pharma je dodáván v baleních obsahujících 1 lahvičku nebo ve vícečetných baleních obsahujících 5 (5 x 1) nebo 10 (10 x 1) lahviček.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Pouze pro jednorázové podání.

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.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/12/772/001

EU/1/12/772/002

EU/1/12/772/005

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 16. srpna 2012

Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zoledronic acid Teva Pharma 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 celkového proximálního femuru po minimálním traumatu.

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 přípravku Zoledronic acid Teva Pharma musí být pacienti dostatečně hydratováni. Toto je zvláště důležité u starších pacientů (≥ 65 let) a u pacientů, kteří užívají diuretika.

Při podávání přípravku Zoledronic acid Teva Pharma 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 přípravku Zoledronic acid Teva Pharma, která se podává jednou za rok.

Optimální délka léčby bisfosfonáty u osteoporózy nebyla zatím stanovena. Nutnost pokračování v léčbě je třeba pravidelně opakovaně hodnotit s ohledem na prospěch a možná rizika přípravku Zoledronic acid Teva Pharma u jednotlivého pacienta, a to zvláště po 5 nebo více letech léčby.

U pacientů s nedávnou zlomeninou celkového proximálního femuru po minimálním traumatu se doporučuje podávat infuzi kyseliny zoledronové nejméně za dva týdny po zhojení zlomeniny (viz bod 5.1). U pacientů s nedávnou zlomeninou celkového proximálního femuru po minimálním traumatu se doporučuje před první infuzí kyseliny zoledronové podat nárazovou dávku 50 000 až 125 000 IU vitamínu D perorálně nebo intramuskulárně.

Pagetova choroba

K léčbě Pagetovy choroby směřjí přípravek Zoledronic acid Teva Pharma předepisovat pouze lékaři, kteří mají zkušenosti s léčbou Pagetovy kostní choroby. Doporučená dávka je jednorázová intravenózní infuze 5 mg přípravku Zoledronic acid Teva Pharma. Navíc se důrazně doporučuje, aby pacienti s Pagetovou kostní chorobou dostávali po dobu nejméně 10 dnů po aplikaci přípravku Zoledronic acid Teva Pharma 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 přípravkem Zoledronic acid Teva Pharma bylo u pacientů odpovídajících na léčbu pozorováno prodloužené období remise. Opakování léčby spočívá v dodatečné intravenózní infuzi 5 mg přípravku Zoledronic acid Teva Pharma 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 s poruchou funkce ledvin

Přípravek Zoledronic acid Teva Pharma je kontraindikován 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 s poruchou funkce jater

Není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Starší pacienti (≥ 65 let)

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

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Zoledronic acid Teva Pharma u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Intravenózní podání

Zoledronic acid Teva Pharma se aplikuje intravenózně pomocí infuzního setu a podává se pomalu při konstantní rychlosti infuze. Infuze nesmí trvat kratší dobu než 15 minut. Informace o infuzi přípravku Zoledronic acid Teva Pharma viz bod 6.6.

Pacientům léčeným přípravkem Zoledronic acid Teva Pharma má být k dispozici příbalová informace a patientská informační karta.

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).
- Těžká porucha funkce 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 přípravku Zoledronic acid Teva Pharma pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 35 ml/min) je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika renálního selhání v této populaci.

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 nefrotoických 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 přípravku Zoledronic acid Teva Pharma má být vyhodnocena clearance kreatininu na základě aktuální tělesné hmotnosti za použití rovnice Cockcroft-Gault.
- Dočasné 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 Pharma 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 s diuretickou léčbou, mají být před podáním přípravku Zoledronic acid Teva Pharma přiměřeně hydratováni.
- Jednotlivá dávka přípravku Zoledronic acid Teva Pharma nemá být vyšší než 5 mg a infuze má trvat nejméně 15 minut (viz bod 4.2).

Hypokalcemie

Před zahájením léčby přípravkem Zoledronic acid Teva Pharma 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 během prvních 10 dnů po infuzi přípravku Zoledronic acid Teva Pharma vzniknout přechodná, občas symptomatická hypokalcemie (viz bod 4.8).

Při léčbě přípravkem Zoledronic acid Teva Pharma 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 přípravku Zoledronic acid Teva Pharma 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 přípravku Zoledronic acid Teva Pharma 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)

U pacientů s osteoporózou, kteří užívají přípravek Zoledronic acid Teva Pharma, byla v postmarketingovém období hlášena OČ (viz bod 4.8).

U pacientů s nehojícími se lézemi měkkých tkání v ústech má být zahájení léčby nebo nového cyklu

léčby odloženo. Před zahájením léčby přípravkem Zoledronic acid Teva Pharma u pacientů s konkomitantními rizikovými faktory je doporučeno vyšetření chrupu s preventivním ošetřením a individuálním vyhodnocením poměru prospěchu-rizika.

Při vyhodnocení rizika vzniku OČ musí být u pacienta zvažovány následující okolnosti:

- Potence léčivého přípravku, který inhibuje resorpci kostí (vyšší riziko pro vysoce účinné složky), cesta podání (vyšší riziko pro parenterální podání) a kumulativní dávku terapie resorpce kostí.
- Zhoubný nádor, komorbidita (např. anémie, koagulopatie, infekce), kouření.
- Konkomitantní terapie: kortikosteroidy, chemoterapie, inhibitory angiogeneze, radioterapie hlavy a krku.
- Špatná ústní hygiena, onemocnění okostice, špatně padnoucí zubní protéza, zubní onemocnění v anamnéze, invazivní stomatologické procedury, např. extrakce zubů.

Všichni pacienti mají být vyzváni, aby udržovali dobrou ústní hygienu, absolvovali rutinní vyšetření chrupu a okamžitě hlásili jakékoli příznaky v ústech, jako je kývání zubů, bolest nebo otoky, nehojící se vředy nebo výtok během léčby kyselinou zoledronovou. Během léčby mají být invazivní stomatologická ošetření prováděna s opatrností při nastávající léčbě kyselinou zoledronovou.

Plán léčby pacientů s OČ má být navržen v úzké spolupráci mezi ošetřujícím lékařem a stomatologem nebo stomatochirurgem s odbornou znalostí OČ. Dokud se stav nezlepší a pokud možno nevymizí přispívající rizikové faktory, má být zváženo dočasné přerušení léčby kyselinou zoledronovou.

Osteonekróza zevního zvukovodu

V souvislosti s léčbou bisfosfonáty byla hlášena osteonekróza zevního zvukovodu, zejména při dlouhodobém podávání. Mezi možné rizikové faktory osteonekrózy zevního zvukovodu patří používání steroidů a chemoterapie a/nebo lokální rizikové faktory, jako například infekce nebo trauma. Možnost vzniku osteonekrózy zevního zvukovodu je třeba zvážit u pacientů léčených bisfosfonáty, kteří mají ušní symptomy včetně chronických infekcí ucha.

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 (neobvyklé nízkotraumatické zlomeniny, v angličtině známé jako „insufficiency fractures“), týdny 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

Incidence výskytu symptomů vyskytujících se během prvních tří dnů po podání přípravku Zoledronic acid Teva Pharma může být omezena podáním paracetamolu nebo ibuprofenu bezprostředně po podání přípravku Zoledronic acid Teva Pharma.

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

přípravků není znám.

Pomocné látky

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 silně vázána na proteiny plazmy (váže se přibližně ze 43-55%), proto nejsou pravděpodobné interakce vyplývající z vytěsnění léků, které se silně váží na plazmatické bílkoviny.

Kyselina zoledronová se vylučuje ledvinami, proto se při aplikaci přípravku Zoledronic acid Teva Pharma 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

Ženy ve fertilním věku

Podávání přípravku Zoledronic acid Teva Pharma se u žen ve fertilním věku nedoporučuje.

Těhotenství

Zoledronic acid Teva Pharma je kontraindikován během těhotenství (viz bod 4.3). Adekvátní údaje o podávání kyseliny zoledronové těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu včetně malformací (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo.

Kojení

Zoledronic acid Teva Pharma je kontraindikován během kojení (viz bod 4.3). Není známo, zda se kyselina zoledronová vylučuje do lidského mateřského mléka.

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 periparturientální hypokalcemii (která patří ke skupinovým účinkům bisfosfonátů), k dystokiím a předčasnému ukončení studie. Tyto výsledky tudíž nedovolily určit jednoznačný účinek přípravku Zoledronic acid Teva Pharma na fertilitu lidí.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nežádoucí účinky, jako například závratě, mohou ovlivnit schopnost řídit a obsluhovat stroje.

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: pyrexie (17,1%), myalgie (7,8%), onemocnění 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 níže uvedená profylaktická léčba, bylo procento pacientů s nežádoucími účinky po podání dávky nižší (19,5% po první, 10,4% po druhé, 10,7% po třetí infuzi).

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 vzácné případy anafylaktické reakce/šoku
Poruchy metabolismu a výživy	<i>Časté</i>	Hypokalcemie*
	<i>Méně časté</i>	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 paroftalmie
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 svalů, artritida, svalová slabost
	<i>Vzácné</i>	Atypické subtrochanterické a diafyzární zlomeniny femuru† (skupinový nežádoucí účinek bisfosfonátů)
	<i>Velmi vzácné</i>	Osteonekróza zevního zvukovodu† (skupinový nežádoucí účinek

	<i>Není známo**</i>	bisfosfonátů) Osteonekróza čelisti (viz body 4.4 a 4.8 Skupinové účinky).
Poruchy ledvin a močových cest	<i>Méně časté</i> <i>Není známo**</i>	Zvýšená hladina kreatininu v krvi, 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> <i>Časté</i> <i>Méně časté</i> <i>Není známo**</i>	Pyrexie Onemocnění podobné chřipce, zimnice, únava, astenie, bolesti, malátnost, reakce v místě aplikace infuze Periferní otoky, žízeň, reakce akutní fáze, bolest hrudníku jiného než srdečního původu Sekundární dehydratace následující po příznacích jako je horečka, zvracení a průjem po podání dávky
Vyšetření	<i>Časté</i> <i>Méně časté</i>	Zvýšená hladina Creaktivního proteinu 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

Fibrilace síní

Ve studii HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT) (viz bod 5.1) byla celková incidence výskytu fibrilace síní 2,5% (96 z 3862) ve skupině pacientů léčených kyselinou zoledronovou a 1,9% ve skupině s placebem (75 z 3852). Podíl závažných nežádoucích účinků 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 atriálních fibrilací 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 účinků fibrilace síní byla 1,3% ve skupině s kyselinou zoledronovou a 0,8% ve skupině s placebem.

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 bylo pozorováno 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 neurotoxickými léčivými přípravky, současnou diuretickou léčbou, těžkou dehydratací), z nichž většina dostávala dávku 4 mg každé 3-4 týdny, bylo to však pozorováno 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. Bylo pozorováno přechodné desetidenní 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 kyselině zoledronové přibližně 0,2% pacientů nápadný pokles sérové hladiny kalcia (méně než 1,87 mmol/l). Nebyly však pozorovány žádné symptomatické případy hypokalcemie.

V klinické studii Pagetovy kostní choroby 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 používajících kyselinu zoledronovou. Četnost výskytu hypokalcemie byla po dalších infuzích mnohem nižší.

Všem pacientům byly podávány adekvátní dávky vitamínu D a kalcia ve studii u postmenopauzální osteoporózy, ve studii prevence klinických zlomenin po zlomenině celkového proximálního femuru a ve studii s Pagetovou kostní chorobou (viz také bod 4.2). Ve studii prevence klinických zlomenin po nedávné zlomenině celkového proximálního femuru nebyly hladiny vitamínu 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 léčivými přípravky inhibujícími resorpci kostí, včetně kyseliny zoledronové, byly hlášeny případy osteonekrózy čelisti (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. Po uvedení přípravku na trh byly pro přípravek Zoledronic acid Teva Pharma hlášeny případy osteonekrózy čelisti.

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 dostávali 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 vyvolané 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 farnesylpyrofosfátsyntáza. Dlouhé působení kyseliny zoledronové lze přičíst její vysoké vazebné afinitě k aktivnímu místu farnesylpyrofosfátsyntázy (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 BMD T-skóre v krčku femuru $\leq -2,5$ s nebo bez průkazu současné vertebrální zlomeniny (zlomenin). 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 celkového 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 vitamínu 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 nad 75 let včetně, kteří byli léčeni kyselinou zoledronovou, se snížilo riziko vertebrálních zlomenin ve skupině o 60% oproti skupině s placebem (p<0,0001).

Účinek na zlomeniny celkového proximálního femuru

Kyselina zoledronová prokázala konzistentní účinek po dobu 3 let, jehož výsledkem bylo 41% snížení rizika zlomeniny celkového proximálního femuru (95% CI, 17% až 58%). Výskyt zlomenin celkového 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 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, celkového 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 celkovém 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 jednorozční 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 (PINP) 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 jednorozční dávkou kyseliny zoledronové 5 mg 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 PINP 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 pracovní neschopnosti

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

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

Incidence klinických zlomenin, zahrnující zlomeniny vertebrální, nevertebrální a zlomeniny celkového 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 celkového proximálního femuru po nepřiměřeně malém úrazu, kteří byli sledováni v průměru po dobu 2 let, kdy byli léčeni kyselinou zoledronovou. Přibližně 42 % pacientů mělo T-skóre BMD 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 UI perorálně nebo intramuskulárně) 2 týdny před infuzí. Všichni účastníci byli suplementováni 1 000 až 1 500 mg elementárního kalcia a 800 až 1 200 UI vitaminu D denně. U 95 % pacientů byla infuze podána po dvou nebo více týdnech po reparaci zlomeniny celkového proximálního femuru, přičemž medián doby podání infuze byl přibližně 6 týdnů po reparaci zlomeniny celkového 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 (1,3; 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 celkového proximálního femuru, ale byl pozorován trend snížení nových zlomenin celkového 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 celkového 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 celkovém 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 obratli 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 glukokortikosteroidy po dobu delší než 3 měsíce před randomizací, zvýšila kyselina zoledronová BMD bederní páteře o 4,06% oproti 2,71% v případě risedronátu (střední rozdíl: 1,36%; $p<0,001$). V podskupině pacientů, kteří užívali glukokortikoidy po dobu 3 měsíce 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 89% (156/176) a 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, si terapeutickou odpověď na léčbu po 3,8 letech následného sledování (střední hodnota sledování po léčbě) byl podíl pacientů ukončujících prodloužené sledovací období z důvodu potřeby opakované léčby (klinické rozhodnutí) vyšší pro risedronát (48 pacientů, nebo 41,7 %) ve srovnání s kyselinou zoledronovou (11 pacientů, nebo 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 celkového proximálního femuru u žen a mužů (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% vrcholové koncentrace. Za 24 hodin je v plazmě méně než 1% účinné látky následované prodlouženým obdobím velmi nízké koncentrace, která nepřesahuje 0,1% vrcholové 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 podání léčivé látky každých 28 dnů nebyla pozorována její akumulace. 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 $39 \pm 16\%$ podané dávky, zatímco zbývající část je primárně vázána v kostech. Vychytávání v kostech je časté 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.

Farmakokinetický(é)/farmakodynamický(é) vztah(y)

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 silně 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 silně se vážících na proteiny plazmy.

Zvláštní populace (viz bod 4.2)

Porucha funkce ledvin

Ledvinná clearance kyseliny zoledronové korelovala s clearance kreatininu. Ledvinná clearance představuje $75 \pm 33\%$ clearance kreatininu, která u 64 sledovaných pacientů byla v průměru 84 ± 29 ml/min (rozmezí 22 až 143 ml/min). U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin 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 lehké ($Cl_{cr} = 50-80$ ml/min) a středně těžké poruchy funkce ledvin až do clearance kreatininu 35 ml/min není nutná úprava dávky. Podávání přípravku Zoledronic acid Teva Pharma u pacientů s těžkou poruchou 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), podaná intravenózní infuzí po dobu 15 minut, dobře tolerována, bez ovlivnění funkce ledvin.

Subchronická a chronická toxicita

Ve studii 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 (potkani) a 0,005 mg/kg (psi).

Dlouhodobé opakované podávání při kumulativních expozicích, které dostatečně přesahovaly maximální zamýšlené lidské expozice, vyvolalo toxické účinky v jiných orgánech, včetně gastrointestinálního 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 nebo embryo/fetální účinky, ačkoliv toxicita pro matku byla zřetelná po dávce 0,1 mg/kg vzhledem k poklesu hladiny kalcia v séru.

Mutagenní a karcinogenní potenciál

V provedených testech mutagenity a karcinogenity nebyl pro kyselinu zoledronovou prokázán žádný mutagenní ani kancerogenní potenciál.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol
Natrium-citrát
Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

18 měsíců

Po otevření: 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 nemá být doba 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

Mnohovrstevné vaky z polyolefin/styreneethylenbutylenátu (SEB) s SFC propylenovým infuzním portem s pryžovou zátkou a uzávěrem (snap-cap).
Jeden vak obsahuje 100 ml roztoku.

Zoledronic acid Teva Pharma je dodáván ve vícečetných baleních obsahujících 5 (5 x 1) nebo 10 (10 x 1) vaků.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Pouze pro jednorázové podání.

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.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/12/772/003

EU/1/12/772/004

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 16. srpna 2012

Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <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 výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemsko

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**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ SOHLEDEM 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 všech 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).
- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Před uvedením přípravku na trh členského státu připraví držitel rozhodnutí o registraci (MAH) edukační program zaměřený na všechny lékaře, u kterých se předpokládá, že budou předepisovat/používat přípravek Zoledronic acid Teva Pharma k léčbě osteoporózy. Obsah a formát tohoto edukačního materiálu, stejně jako plán komunikace, musí MAH dát k odsouhlasení příslušné národní kompetentní autoritě před tím, než bude edukační program distribuován.

Edukační program obsahuje následující:

- Edukační materiál pro lékaře
- Edukační materiál pro pacienty

Edukační materiál pro lékaře má obsahovat následující klíčová sdělení:

- Nutnost vyhodnotit clearance kreatininu na základě aktuální tělesné hmotnosti s použitím rovnice Cockcroft-Gault před každou léčbou přípravkem Zoledronic acid Teva Pharma
- Kontraindikace u pacientů s clearance kreatininu < 35 ml/min
- Kontraindikace během těhotenství a kojení vzhledem k potenciální teratogenitě
- Nutnost zajistit vhodnou hydrataci pacientů zejména pacientů v pokročilém věku a užívajících diuretickou léčbu
- Nutnost podávat infuzi přípravku Zoledronic acid Teva Pharma pomalu během alespoň 15 minut
- Dávkovací režim jedenkrát ročně
- Všichni pacienti mají být vybaveni edukačním materiálem a má s nimi být probráno:
 - o Potřeba adekvátní suplementace kalcia a vitamínu D, vhodná fyzická aktivita, nekuřáctví a zdravá dieta
 - o Klíčové známky a příznaky závažných nežádoucích účinků
 - o Kdy se obrátit na zdravotnický personál

Edukační materiál pro pacienty má obsahovat následující klíčová sdělení:

- Kontraindikace během těhotenství a kojení
- Potřeba adekvátní suplementace kalcia a vitamínu D, vhodná fyzická aktivita, nekuřáctví a zdravá dieta
- Klíčové známky a příznaky závažných nežádoucích účinků
- Kdy se obrátit na zdravotnický personál

Soubor informací pro pacienta má dále zahrnovat následující dokumenty:

- Příbalovou informaci pro pacienta
- Pacientskou informační kartu pojednávající o osteonekróze čelisti

PŘÍLOHA III

OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Léčivý přípravek již není registrován

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA PRO VNITŘNÍ OBAL (bez blue boxu)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Zoledronic acid Teva Pharma 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 obsahující 100 ml. Součást vícečetného balení, nemůže být prodávána samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

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

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****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/12/772/001 vícečetné balení s 5 lahvičkami
EU/1/12/772/002 vícečetné balení s 10 lahvičkami

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****17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD****18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA PRO VÍCEČETNÉ BALENÍ (s blue boxem)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zoledronic acid Teva Pharma 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 po 100 ml

Vícečetné balení: 10 lahviček po 100 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

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

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****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/12/772/001 vícečetné balení s 5 lahvičkami
EU/1/12/772/002 vícečetné balení s 10 lahvičkami

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.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA PRO JEDNOTLIVÉ BALENÍ (s blue boxem)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Zoledronic acid Teva Pharma 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 obsahující 100 ml.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

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

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****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/12/772/005 1 lahvička

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.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

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

Zoledronic acid Teva Pharma 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

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

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/1/12/772/001 vícečetné balení s 5 lahvičkami
EU/1/12/772/002 vícečetné balení s 10 lahvičkami
EU/1/12/772/005 1 lahvička

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

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

VAK (bez blue boxu)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zoledronic acid Teva Pharma 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

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

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/1/12/772/003 vícečetné balení s 5 vaky
EU/1/12/772/004 vícečetné balení s 10 vaky

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****17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD****18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

PŘEBAL

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zoledronic acid Teva Pharma 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 obsahující 100 ml. Součást vícečetného balení, nemůže být prodáván samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

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

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/1/12/772/003 vícečetné balení s 5 vaky
EU/1/12/772/004 vícečetné balení s 10 vaky

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****17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD****18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ KRABÍČKA (s blue boxem)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Zoledronic acid Teva Pharma 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 po 100 ml

Vícečetné balení: 10 vaků po 100 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

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

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/1/12/772/003 vícečetné balení s 5 vaky
EU/1/12/772/004 vícečetné balení s 10 vaky

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****17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: Informace pro uživatele

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

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám bude tento přípravek podáván, 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 Pharma a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Zoledronic acid Teva Pharma používat
3. Jak se Zoledronic acid Teva Pharma používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Zoledronic acid Teva Pharma uchovávat
6. Obsah balení a další informace

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

Přípravek Zoledronic acid Teva Pharma 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 osteoporózou způsobené léčbou kortikosteroidy užívanými k léčbě infekcí a 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 dlouhotrvajícím 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 Pharma kosti zpevňuje, a tím snižuje riziko jejich zlomení. Zoledronic acid Teva Pharma 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 Pharma působí tak, že vrací přestavbu kostí k normálnímu procesu, zabezpečuje stavbu normální kosti, a tím obnovuje sílu kostí.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Zoledronic acid Teva Pharma používat

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

lékárníka nebo zdravotní sestry.

Přípravek Zoledronic acid Teva Pharma Vám nesmí být podán:

- jestliže jste alergický(á) (přecitlivělý/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 podáním přípravku Zoledronic acid Teva Pharma informujte lékaře:

- jestliže jste již léčen(a) jakýmkoli jiným lékem obsahujícím kyselinu zoledronovou, která je také léčivou látkou přípravku Zoledronic acid Teva Pharm (kyselina zoledronová se u dospělých pacientů s určitými typy rakoviny používá k předcházení kostním komplikacím nebo ke snížení množství vápníku).
- jestliže trpíte nebo jste trpěl/a onemocněním ledvin.
- jestliže nejste schopni/a denně užívat kalcium.
- jestliže Vám byla chirurgicky odstraněna některá nebo všechna příštítná tělíska.
- jestliže Vám byly odstraněny části střev.

Nežádoucí účinek zvaný osteonekróza čelisti (kostní poškození čelisti) byl hlášen v postmarketingovém období u pacientů dostávajících přípravek Zoledronic acid Teva Pharma k léčbě osteoporózy. Osteonekróza čelisti se může objevit také po ukončení léčby.

Je důležité pokusit se zabránit vzniku osteonekrózy čelisti, protože jde o bolestivý stav, který se může obtížně léčit. Abyste snížil(a) riziko vzniku osteonekrózy čelisti, můžete provést některá opatření.

Před zahájením léčby přípravkem Zoledronic acid Teva Pharma informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, pokud

- máte jakékoli potíže v dutině ústní nebo se zuby, například špatný stav chrupu, onemocnění dásní nebo plánované extrakce zubů;
- pokud si nenecháváte pravidelně ošetřovat chrup nebo Vám nebylo po dlouhou dobu provedeno vyšetření chrupu;
- pokud kouříte (protože může dojít ke zvýšení rizika zubních potíží);
- pokud jste byli dříve léčeni bisfosfonáty (užívané k léčbě nebo prevenci kostních potíží);
- pokud užíváte léky nazývané kortikosteroidy (jako je prednizolon nebo dexamethason);
- pokud máte rakovinu.

Před zahájením léčby přípravkem Zoledronic acid Teva Pharma Vás může lékař požádat, abyste podstoupil(a) vyšetření zubů.

Během léčby přípravkem Zoledronic acid Teva Pharma udržujte kvalitní ústní hygienu (včetně pravidelného čištění zubů) a podstupujte pravidelné zubní vyšetření. Pokud máte zubní protézu, ujistěte se, že je nasazená správně. Před zubním ošetřením nebo zubním chirurgickým zákrokem (např. extrakce zubů) informujte Vašeho lékaře o zubním ošetření a informujte svého zubního lékaře, že jste léčen přípravkem Zoledronic acid Teva Pharma. Kontaktujte svého lékaře a zubního lékaře, pokud se u Vás projeví onemocnění úst nebo zubní potíže, jako je padání zubů, bolesti nebo otoky, nebo nehojící se vřídky nebo výtok, protože může jít o příznaky osteonekrózy čelistí.

Sledování

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

Děti a dospívající

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

Další léčivé přípravky a Zoledronic acid Teva Pharma

Prosím, informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, nebo byste mohli brát.

Pro Vašeho ošetřujícího lékaře je důležité, aby věděl o všech lécích, které užíváte, především o těch, které by mohly být škodlivé pro Vaše ledviny (například aminoglykosidy) nebo diuretika (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, nesmíte používat přípravek Zoledronic acid Teva Pharma.

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

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Pokud máte při používání přípravku Zoledronic acid Teva Pharma závratě, neřídte dopravní prostředky a neobsluhujte stroje, dokud se nebudete cítit lépe.

Přípravek Zoledronic acid Teva Pharma 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 Pharma používá

Pečlivě dodržujte všechny pokyny svého lékaře nebo zdravotní sestry. Pokud si nejste jistý(á), poradte 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 v oblasti krčku stehenní kosti, je doporučeno podat přípravek Zoledronic acid Teva Pharma za dva nebo více týdnů po chirurgické léčbě zlomeniny.

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

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

Pagetova kostní choroba

K léčbě Pagetovy choroby směřjí přípravek Zoledronic acid Teva Pharma předepisovat pouze lékaři, kteří mají zkušenosti s léčbou Pagetovy kostní choroby.

Obvyklá dávka přípravku Zoledronic acid Teva Pharma je 5 mg podávaná lékařem nebo sestrou formou jedné zahajovací nitrožilní infuze. Infuze trvá nejméně 15 minut. Přípravek Zoledronic acid Teva Pharma u Pagetovy kostní choroby může účinkovat déle než jeden rok, 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 Pharma užíval(a) potravinové doplňky s kalcíem a vitamínem D (např. tablety).

Je důležité, abyste toto doporučení pečlivě dodržel(a), aby po aplikaci infuze nedošlo k přílišnému snížení hladiny kalcia v krvi. Váš doktor Vás bude informovat o příznacích provázejících hypokalcemii.

Používání přípravku Zoledronic acid Teva Pharma s jídlem a pitím

Před zahájením a po léčbě přípravkem Zoledronic acid Teva Pharma 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 Pharma, můžete normálně jíst. To je důležité především u pacientů, kteří užívají diuretika (močopudné léky) a u starších pacientů (65 let nebo více).

Jestliže vynecháte dávku přípravku Zoledronic acid Teva Pharma

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

Dříve než ukončíte léčbu přípravkem Zoledronic acid Teva Pharma

Jestliže uvažujete o ukončení léčby přípravkem Zoledronic acid Teva Pharma, prosím dostavte se na návštěvu a prodiskutujte to s Vaším lékařem. Váš lékař Vás bude informovat a rozhodne, jak dlouho byste měl(a) být přípravkem Zoledronic acid Teva Pharma 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 tento i 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 Pharma. Příznaky jsou obvykle mírné až středně závažné a odezní do tří dnů. Váš lékař Vám ke zmírnění těchto nežádoucích účinků může doporučit léky proti bolestem, jako ibuprofen nebo paracetamol. Pravděpodobnost, že pocítíte tyto nežádoucí účinky, se bude snižovat s dalšími dávkami přípravku Zoledronic acid Teva Pharma.

Některé nežádoucí účinky mohou být závažné

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10)

U žen s postmenopauzální osteoporózou, které jsou léčeny přípravkem Zoledronic acid Teva Pharma, byl zaznamenán nepravidelný srdeční rytmus (fibrilace síní). Doposud není jasné, zda tyto nepravidelnosti srdečního rytmu způsobuje přípravek Zoledronic acid Teva Pharma, avšak jestliže tyto příznaky po podání přípravku Zoledronic acid Teva Pharma zaznamenáte, je třeba to oznámit Vašemu lékaři.

Méně časté (mohou postihnout až 1 osobu ze 100)

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

Velmi vzácné (mohou postihnout až 1 osobu z 10 000)

Poradte se se svým lékařem, pokud máte bolest ucha, výtok z ucha a/nebo infekci ucha. Mohlo by se jednat o známky poškození kosti v uchu.

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Bolest v ústech a/nebo čelisti, otoky nebo nehojící se vřídky v ústech nebo na dásních, výtok, snížená citlivost nebo pocit těžké čelisti nebo uvolnění zubů, může jít o příznaky poškození kosti v čelisti (osteonekróza). Pokud se u Vás během léčby nebo po ukončení léčby přípravkem Zoledronic acid Teva Pharma objeví tyto příznaky, okamžitě kontaktujte svého lékaře a 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 Pharma 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 Pharma, jak Vám poradil Váš lékař.

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

Zoledronic acid Teva Pharma 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, otoky a/nebo bolest v místě infuze.

U pacientů s Pagetovou chorobou byly hlášeny příznaky nízké hladiny kalcia v krvi, jako křeče ve svalech nebo znečitlivění, 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 podrážděnost nebo zánět s bolestmi 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 časně 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 Pharma uchovávat

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

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na krabičce a lahvičce za Použitelné do/EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Neotevřená lahvička nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.
- Chemická a fyzikální stabilita po otevření lahvičky 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 nemá být uchováván déle než 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C. Před podáním dávky je vhodné, aby měl roztok pokojovou teplotu.
- 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 Pharma 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 Pharma vypadá a co obsahuje toto balení

Zoledronic acid Teva Pharma je čirý bezbarvý roztok. Dodává se ve 100 ml 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
H-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./S.A./AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Ísland

ratiopharm Oy, Finnland
Sími: +358 20 180 5900

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija**Luxembourg/Luxemburg**

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

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>

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Jak připravit a jak podávat přípravek Zoledronic acid Teva Pharma

- Zoledronic acid Teva Pharma 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 Pharma nesmí být smíchán nebo podáván intravenózně s žádným jiným léčivým přípravkem a musí být podáván konstantní rychlostí separátním infuzním setem. Doba infuze nesmí být kratší než 15 minut. Přípravek Zoledronic acid Teva Pharma 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 Pharma

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici 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 má být uchováván při teplotě 2 °C – 8 °C. Roztok je třeba před použitím předem vyjmout z chladničky, aby před aplikací dosáhl pokojové teploty.

Příbalová informace: Informace pro uživatele

Zoledronic acid Teva Pharma 5 mg infuzní roztok ve vacích acidum zoledronicum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám bude tento přípravek podáván at, 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 Pharma a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Zoledronic acid Teva Pharma používat
3. Jak se Zoledronic acid Teva Pharma používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Zoledronic acid Teva Pharma uchovávat
6. Obsah balení a další informace

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

Přípravek Zoledronic acid Teva Pharma 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 osteoporózy způsobené léčbou kortikosteroidy užívanými k léčbě infekcí a 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 dlouhotrvajícím 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 Pharma kosti zpevňuje, a tím snižuje riziko jejich zlomení. Zoledronic acid Teva Pharma 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 Pharma působí tak, že vrací přestavbu kostí k normálnímu procesu, zabezpečuje stavbu normální kosti, a tím obnovuje sílu kostí.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Zoledronic acid Teva Pharma používat

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

Přípravek Zoledronic acid Teva Pharma Vám nesmí být podán:

- jestliže jste alergický(á) (přecitlivělý/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 podáním přípravku Zoledronic acid Teva Pharma informujte lékaře:

- jestliže jste již léčen(a) jakýmkoli jiným lékem obsahujícím kyselinu zoledronovou, která je také léčivou látkou přípravku Zoledronic acid Teva Pharm (kyselina zoledronová se u dospělých pacientů s určitými typy rakoviny používá k předcházení kostním komplikacím nebo ke snížení množství vápníku).
- jestliže trpíte nebo jste trpěl/a onemocněním ledvin.
- jestliže nejste schopni/a denně užívat kalcium.
- jestliže Vám byla chirurgicky odstraněna některá nebo všechna přístřední tělíska.
- jestliže Vám byly odstraněny části střev.

Nežádoucí účinek zvaný osteonekróza čelisti (kostní poškození čelisti) byl hlášen v postmarketingovém období u pacientů dostávajících přípravek Zoledronic acid Teva Pharma k léčbě osteoporózy. Osteonekróza čelisti se může objevit také po ukončení léčby.

Je důležité pokusit se zabránit vzniku osteonekrózy čelisti, protože jde o bolestivý stav, který se může obtížně léčit. Abyste snížil(a) riziko vzniku osteonekrózy čelisti, můžete provést některá opatření.

Před zahájením léčby přípravkem Zoledronic acid Teva Pharma informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru pokud

- máte jakékoli potíže v dutině ústní nebo se zuby, například špatný stav chrupu, onemocnění dásní nebo plánované extrakce zubů;
- pokud si nenecháváte pravidelně ošetřovat chrup nebo Vám nebylo po dlouhou dobu provedeno vyšetření chrupu;
- pokud kouříte (protože může dojít ke zvýšení rizika zubních potíží);
- pokud jste byli dříve léčeni bisfosfonáty (užívané k léčbě nebo prevenci kostních potíží);
- pokud užíváte léky nazývané kortikosteroidy (jako je prednizolon nebo dexamethason);
- pokud máte rakovinu.

Před zahájením léčby přípravkem Zoledronic acid Teva Pharma Vás může lékař požádat, abyste podstoupil(a) vyšetření zubů.

Během léčby přípravkem Zoledronic acid Teva Pharma udržujte kvalitní ústní hygienu (včetně pravidelného čištění zubů) a podstupujte pravidelné zubní vyšetření. Pokud máte zubní protézu, ujistěte se, že je nasazená správně. Před zubním ošetřením nebo zubním chirurgickým zákrokem (např. extrakce zubů) informujte Vašeho lékaře o zubním ošetření a informujte svého zubního lékaře, že jste léčen přípravkem Zoledronic acid Teva Pharma. Kontaktujte svého lékaře a zubního lékaře, pokud se u Vás projeví onemocnění úst nebo zubní potíže, jako je padání zubů, bolesti nebo otoky, nebo nehojící se vřídky nebo výtok, protože může jít o příznaky osteonekrózy čelisti.

Sledování

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

Děti a dospívající

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

Další léčivé přípravky a Zoledronic acid Teva Pharma

Prosím, informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, nebo byste mohli brát.

Pro Vašeho ošetřujícího lékaře je důležité, aby věděl o všech lécích, které užíváte, především o těch, které by mohly být škodlivé pro Vaše ledviny (například aminoglykosidy) nebo diuretika (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, nesmíte používat přípravek Zoledronic acid Teva Pharma.

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

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Pokud máte při používání přípravku Zoledronic acid Teva Pharma závratě, neřídte dopravní prostředky a neobsluhujte stroje, dokud se nebudete cítit lépe.

Přípravek Zoledronic acid Teva Pharma 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 Pharma používá

Pečlivě dodržujte všechny pokyny svého lékaře nebo zdravotní sestry. Pokud si nejste jistý(á), poradte 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 v oblasti krčku stehenní kosti, je doporučeno podat přípravek Zoledronic acid Teva Pharma za dva nebo více týdnů po chirurgické léčbě zlomeniny.

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

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

Pagetova kostní choroba

K léčbě Pagetovy choroby směřjí přípravek Zoledronic acid Teva Pharma předepisovat pouze lékaři, kteří mají zkušenosti s léčbou Pagetovy kostní choroby.

Obvyklá dávka přípravku Zoledronic acid Teva Pharma je 5 mg podávaná lékařem nebo sestrou formou jedné zahajovací nitrožilní infuze. Infuze trvá nejméně 15 minut. Přípravek Zoledronic acid Teva Pharma u Pagetovy kostní choroby může účinkovat déle než jeden rok, 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 Pharma užíval(a) potravinové doplňky s kalcíem a vitaminem D (např. tablety). Je důležité, abyste toto doporučení pečlivě dodržel(a), aby po aplikaci infuze nedošlo k přílišnému

snížení hladiny kalcia v krvi. Váš doktor Vás bude informovat o příznacích provázejících hypokalcemii.

Používání přípravku Zoledronic acid Teva Pharma s jídlem a pitím

Před zahájením a po léčbě přípravkem Zoledronic acid Teva Pharma 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 Pharma, můžete normálně jíst. To je důležité především u pacientů, kteří užívají diuretika (močopudné léky) a u starších pacientů (65 let nebo více).

Jestliže vynecháte dávku přípravku Zoledronic acid Teva Pharma

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

Dříve než ukončíte léčbu přípravkem Zoledronic acid Teva Pharma

Jestliže uvažujete o ukončení léčby přípravkem Zoledronic acid Teva Pharma, prosím dostavte se na návštěvu a prodiskutujte to s Vaším lékařem. Váš lékař Vás bude informovat a rozhodne, jak dlouho byste měl(a) být přípravkem Zoledronic acid Teva Pharma 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 tento i 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 Pharma. Příznaky jsou obvykle mírné až středně závažné a odezní do tří dnů. Váš lékař Vám ke zmírnění těchto nežádoucích účinků může doporučit léky proti bolestem, jako ibuprofen nebo paracetamol. Pravděpodobnost, že pocítíte tyto nežádoucí účinky, se bude snižovat s dalšími dávkami přípravku Zoledronic acid Teva Pharma.

Některé nežádoucí účinky mohou být závažné

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10)

U žen s postmenopauzální osteoporózou, které jsou léčeny přípravkem Zoledronic acid Teva Pharma, byl zaznamenán nepravidelný srdeční rytmus (fibrilace síní). Doposud není jasné, zda tyto nepravidelnosti srdečního rytmu způsobuje přípravek Zoledronic acid Teva Pharma, avšak jestliže tyto příznaky po podání přípravku Zoledronic acid Teva Pharma zaznamenáte, je třeba to oznámit Vašemu lékaři.

Méně časté (mohou postihnout až 1 osobu ze 100)

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

Velmi vzácné (mohou postihnout až 1 osobu z 10 000)

Poradte se se svým lékařem, pokud máte bolest ucha, výtok z ucha a/nebo infekci ucha. Mohlo by se jednat o známky poškození kosti v uchu.

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Bolest v ústech a/nebo čelisti, otoky nebo nehojící se vřídky v ústech nebo na dásních, výtok, snížená citlivost nebo pocit těžké čelisti nebo uvolnění zubů, může jít o příznaky poškození kosti v čelisti (osteonekróza). Pokud se u Vás během léčby nebo po ukončení léčby přípravkem Zoledronic acid Teva Pharma objeví tyto příznaky, okamžitě kontaktujte svého lékaře a zubního lékaře.

Může dojít k poruchám funkce ledvin (např. snížený výdej moči). Váš lékař by Vám měl provést

krvní testy, aby před každou dávkou přípravku Zoledronic acid Teva Pharma 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 Pharma, jak Vám poradil Váš lékař.

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

Zoledronic acid Teva Pharma 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, otoky a/nebo bolest v místě infuze.

U pacientů s Pagetovou chorobou byly hlášeny příznaky nízké hladiny kalcia v krvi jako křeče ve svalech nebo znečitlivění, 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 podrážděnost nebo zánět s bolestmi 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, boku nebo třísla, kontaktujte svého lékaře, protože to mohou být časné příznaky možné zlomeniny stehenní kosti.

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Byly hlášeny další nežádoucí účinky (četnost není známa): 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 vřidky 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 Pharma uchovávat

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

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na krabičce a vaku za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Uchovávejte při teplotě do 30°C.
- Chemická a fyzikální stabilita po otevření vaku 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 nemá být uchováván déle než 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C. Před podáním dávky je vhodné, aby měl roztok pokojovou teplotu.
- 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 Pharma 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 Pharma vypadá a co obsahuje toto balení

Zoledronic acid Teva Pharma je čirý bezbarvý roztok. Dodává se ve vacích s portem z polyolefin/styrene-ethylene-butylenátu (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
H-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./S.A./AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Ísland

ratiopharm Oy, Finnland
Sími: +358 20 180 5900

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija**Luxembourg/Luxemburg**

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

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>

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Jak připravit a jak podávat přípravek Zoledronic acid Teva Pharma

- Zoledronic acid Teva Pharma 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 Pharma nesmí být smíchán nebo podáván intravenózně s žádným jiným léčivým přípravkem a musí být podáván konstantní rychlostí separátním infuzním setem. Doba infuze nesmí být kratší než 15 minut. Přípravek Zoledronic acid Teva Pharma 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 Pharma

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a vaku za EXP.
Uchovávejte při teplotě do 30 °C.
Chemická a fyzikální stabilita po otevření vaku 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 má být uchováván při teplotě 2 °C – 8 °C.