

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zoledronic acid medac 4 mg/100 ml infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna lahvička se 100 ml roztoku obsahuje acidum zoledronicum 4 mg (jako monohydrát).

Jeden ml roztoku obsahuje acidum zoledronicum 0,04 mg (jako monohydrát).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní roztok
Čirý, bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

- Prevence kostních příhod (patologických zlomenin, kompresivních zlomenin obratlů, radiační nebo chirurgická léčba kostí nebo nádorem indukovaná hyperkalcemie) u dospělých pacientů s pokročilou formou maligního nádorového onemocnění postihujícího kosti.
- Léčba dospělých pacientů s hyperkalcemií vyvolanou nádorovým onemocněním (TIH).

4.2 Dávkování a způsob podání

Zoledronic acid medac musí být předepisován a podáván pacientům pouze zdravotnickými pracovníky se zkušenostmi s intravenózní aplikací bisfosfonátů. Pacientům léčeným přípravkem Zoledronic acid medac má být vydána příbalová informace a informační karta pacienta.

Dávkování

Prevence kostních příhod u pacientů s pokročilou formou maligního nádorového onemocnění postihujícího kosti

Dospělí a starší lidé

Doporučená dávka k prevenci kostních příhod u pacientů s pokročilou formou maligního nádorového onemocnění postihujícího kosti je 4 mg kyseliny zoledronové každé 3 až 4 týdny.

Pacientům má být také perorálně podán denně doplněk obsahující 500 mg kalcia a 400 m.j. vitamínu D.

Při rozhodování, zda léčit pacienty s kostními metastázami za účelem prevence kostních příhod je nutno vzít v úvahu, že se účinky léčby projeví za 2-3 měsíce.

Léčba TIH

Dospělí a starší lidé

Doporučená dávka při léčbě hyperkalcemie (kalcium v séru korigované na albumin $\geq 12,0$ mg/dl nebo 3,0 mmol/l) je 4 mg kyseliny zoledronové v jedné dávce.

Zhoršená funkce ledvin

TIH:

U pacientů s TIH trpících současně závažným zhoršením funkce ledvin se smí o léčbě kyselinou zoledronovou uvažovat až po zhodnocení rizika a přínosu léčby. Pacienti s hladinou kreatininu v séru > 400 μmol/l nebo > 4,5 mg/dl byli z klinických studií vyloučeni. U pacientů s TIH se sérovým kreatininem < 400 μmol/l nebo < 4,5 mg/dl není nutná úprava dávkování (viz bod 4.4).

Prevence kostních příhod u pacientů s pokročilou formou maligního onemocnění postihujícího kosti:

U pacientů s mnohočetným myelomem nebo metastázami solidních nádorů do kostí musí být při zahájení léčby kyselinou zoledronovou stanoven sérový kreatinin a clearance kreatininu (CLcr). CLcr se vypočte ze sérového kreatininu pomocí Cockcroft-Gaultova vzorce. Kyselina zoledronová se nedoporučuje podávat pacientům, kteří již před zahájením léčby trpí závažným poškozením funkce ledvin, které je u této populace definováno jako CLcr < 30 ml/min. Pacienti s hladinou kreatininu v séru > 265 μmol/l nebo > 3,0 mg/dl byli z klinických studií vyloučeni.

Pacientům s normální funkcí ledvin (definovaná jako CLcr > 60 ml/min) může být kyselina zoledronová 4 mg/100 ml infuzní roztok podávána přímo bez další přípravy. U pacientů s kostními metastázami a s mírným nebo středně těžkým postižením funkce ledvin před zahájením léčby, které bylo pro tuto skupinu pacientů definováno jako CLcr 30-60 ml/min, se doporučuje následující dávkování kyseliny zoledronové (viz také bod 4.4):

Výchozí hodnoty clearance kreatininu (ml/min)	Doporučené dávkování kyseliny zoledronové*
> 60	4,0 mg
50-60	3,5 mg*
40-49	3,3 mg*
30-39	3,0 mg*

*Dávky byly vypočteny z předpokládané cílové AUC 0,66 (mg·hod/l) (CLcr = 75 ml/min). Při podávání snížených dávek pacientům se zhoršenou funkcí ledvin je možné očekávat dosažení stejných AUC, jaké byly pozorovány u pacientů s clearance kreatininu 75 ml/min.

Po zahájení léčby musí být stanovován sérový kreatinin před podáním každé dávky kyseliny zoledronové a při zhoršení renálních funkcí musí být léčba přerušena. V klinických studiích bylo zhoršení funkcí ledvin definováno následovně:

- U pacientů s normální výchozí hodnotou sérového kreatininu (< 1,4 mg/dl nebo < 124 μmol/l), zvýšení o 0,5 mg/dl nebo 44 μmol/l;
- U pacientů s abnormálními výchozími hodnotami sérového kreatininu (> 1,4 mg/dl nebo > 124 μmol/l), zvýšení o 1,0 mg/dl nebo 88 μmol/l.

V klinických studiích bylo podávání kyseliny zoledronové znovu zahájeno pouze tehdy, pokud se hodnota kreatininu vrátila do rozmezí 10 % od výchozí hodnoty (viz bod 4.4). Léčba kyselinou zoledronovou má být obnovena stejnou dávkou, která byla podávána před přerušením.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost kyseliny zoledronové u dětí ve věku od 1 roku do 17 let nebyla stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodě 5.1, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Způsob podání

Intravenózní podání.

Přípravek Zoledronic acid medac 4 mg/100 ml infuzní roztok má být podáván jako jednorázová intravenózní infuze po dobu alespoň 15 minut.

U pacientů s normální renální funkcí definovanou jako CLcr > 60 ml/min nesmí být kyselina zoledronová 4 mg/100 ml infuzní roztok dále ředěna.

U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin jsou doporučené redukované dávky přípravku Zoledronic acid medac 4 mg/100 ml infuzní roztok (viz bod „Dávkování“ výše a bod 4.4).

K přípravě redukovaných dávek pro pacienty s výchozím stavem $CL_{Cr} \leq 60$ ml/min použijte tabulku 1 uvedenou níže. Odstraňte uvedený objem roztoku přípravku Zoledronic acid medac 4 mg/100 ml z lahvičky a nahraďte jej stejným objemem sterilního injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo 5% roztoku glukózy na injekci.

Tabulka 1: Příprava redukovaných dávek přípravku Zoledronic acid medac 4 mg/100 ml infuzní roztok

Výchozí stav clearance kreatininu (ml/min)	Odstraňte následující množství přípravku Zoledronic acid medac infuzní roztok (ml)	Nahraďte následujícím objemem sterilního 9 mg/ml (0,9%) chloridu sodného nebo 5% injekčního roztoku glukózy (ml)	Stanovená dávka (mg kyseliny zoledronové ve 100 ml)
50-60	12,0	12,0	3,5
40-49	18,0	18,0	3,3
30-39	25,0	25,0	3,0

Přípravek Zoledronic acid medac 4 mg/100 ml infuzní roztok nesmí být mísen s jinými infuzními roztoky a musí být podávána odděleně jako samostatný intravenózní roztok oddělenou infuzní linkou.

Před a po podání kyseliny zoledronové musí být pacienti dobře hydratováni.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku, jiné bisfosfonáty nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Kojení (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecná

Před podáním kyseliny zoledronové musí být posouzen stav hydratace pacientů, a v případě potřeby musí být hydratace adekvátně upravena.

U pacientů s rizikem srdečního selhání je nutné zabránit nadměrnému přívodu tekutin.

Po zahájení terapie kyselinou zoledronovou musí být pečlivě sledovány standardní metabolické parametry související s hyperkalcemií, jako jsou sérové hladiny kalcia, fosfátu a magnesia. Pokud se objeví hypokalcemie, hypofosfatemie nebo hypomagnesemie, může být nutná krátkodobá suplementární léčba. Pacienti s neléčenou hyperkalcemií mají obvykle do jisté míry poškozenou funkci ledvin, proto je nutné uvažovat o pečlivém sledování ledvinných funkcí.

Pro indikace osteoporózy a léčbu Pagetovy choroby kostí jsou k dispozici jiné léčivé přípravky obsahující kyselinu zoledronovou jako léčivou látku. Pacienti léčení přípravkem Zoledronic acid medac nemají být současně léčeni těmito léčivými přípravky nebo jinými bisfosfonáty, protože kombinované účinky těchto látek nejsou známy.

Ledvinná nedostatečnost

U pacientů s T1H a se zjištěným zhoršováním funkcí ledvin musí být velmi dobře posouzen jejich stav a zváženo, zda přínos léčby kyselinou zoledronovou převáží možné riziko léčby.

Při rozhodnutí léčit pacienty s kostními metastázami pro prevenci kostních příhod má být vzít v úvahu, že nástup léčebného účinku je za 2 až 3 měsíce.

Léčba kyselinou zoledronovou byla spojena s hlášením poruch funkce ledvin. Mezi faktory, které mohou zvyšovat riziko zhoršení ledvinných funkcí, patří dehydratace a již existující poškození funkce ledvin, opakované cykly podávání kyseliny zoledronové nebo jiných bisfosfonátů, stejně jako jiných nefrotoxických léčivých přípravků. Přestože je toto riziko sníženo při podávání kyseliny zoledronové v dávce 4 mg po dobu delší než 15 minut, může se poškození ledvin přesto vyskytnout. Bylo hlášeno zhoršení ledvinných funkcí a progresse do ledvinného selhání s nutností dialýzy u pacientů po úvodní nebo jednorázové dávce 4 mg kyseliny zoledronové. Zvýšení kreatininu v séru se může u některých pacientů vyskytnout po opakovaném podání kyseliny zoledronové v dávkách doporučených k prevenci kostních příhod, i když méně často.

Před každou aplikací kyseliny zoledronové musí být pacientům stanovena hladina sérového kreatininu. U pacientů s kostními metastázami a s mírným až středně závažným poškozením funkce ledvin se doporučuje zahájit léčbu nižšími dávkami kyseliny zoledronové. U pacientů, u kterých bylo v průběhu léčby kyselinou zoledronovou prokázáno zhoršení funkce ledvin, musí být léčba kyselinou zoledronovou přerušena do doby, než se hladina sérového kreatininu vrátí na hodnoty, které se nebudou lišit o více než 10 % od výchozí hodnoty. Léčba přípravkem Zoledronic acid medac má pokračovat stejnou dávkou, jaká byla podávána před přerušением léčby.

Vzhledem k možnému vlivu kyseliny zoledronové na funkci ledvin se pro nedostatek klinických údajů o bezpečnosti podávání u pacientů se závažným poškozením funkce ledvin již před zahájením léčby (v klinických studiích definovaných hladinou kreatininu v séru $\geq 400 \mu\text{mol/l}$ nebo $\geq 4,5 \text{ mg/dl}$ u pacientů s T1H a $\geq 265 \mu\text{mol/l}$ nebo $\geq 3,0 \text{ mg/dl}$ u pacientů s karcinomem a kostními metastázami) a pouze omezené množství farmakokinetických údajů u těchto pacientů (clearance kreatininu $< 30 \text{ ml/min}$) podávání kyseliny zoledronové pacientům se závažným poškozením funkce ledvin nedoporučuje.

Jaterní nedostatečnost

U pacientů se závažnou jaterní insuficiencí je k dispozici jen omezené množství klinických údajů, a proto nemohlo být dáno specifické doporučení pro tuto skupinu pacientů.

Osteonekróza

Osteonekróza čelisti

Méně často byly v klinických studiích a po uvedení přípravku na trh hlášeny případy osteonekrózy čelisti (OČ) u pacientů, kteří byli léčeni kyselinou zoledronovou. Zkušenosti po uvedení přípravku na trh a dostupná literatura naznačují různou frekvenci hlášení osteonekrózy čelisti v závislosti na typu nádoru (pokročilý karcinom prsu, mnohočetný myelom). V jedné studii se ukázalo, že výskyt osteonekrózy čelisti byl vyšší u pacientů s mnohočetným myelomem v porovnání s ostatními nádory (viz bod 5.1).

Zahájení léčby nebo nového cyklu léčby se má odložit u pacientů s nezhojenými otevřenými lézemi měkkých tkání v dutině ústní s výjimkou situací vyžadujících naléhavou lékařskou péči.

U pacientů s doprovodnými rizikovými faktory se před zahájením léčby bisfosfonáty doporučuje stomatologické vyšetření spolu s vhodným preventivním ošetřením a individuální zhodnocení poměru přínosů a rizik.

Při vyhodnocení individuálního rizika vzniku OČ mají být zvažovány následující rizikové faktory:

- Potenciál bisfosfonátů (vyšší riziko pro vysoce účinné složky), cesta podání (vyšší riziko pro parenterální podání) a kumulovaná dávka bisfosfonátů.
- Maligní nádorové onemocnění, přidružená onemocnění (např. anémie, koagulopatie, infekce), kouření.
- Současné terapie: chemoterapie, inhibitory angiogeneze (viz bod 4.5), radioterapie krku a hlavy, kortikosteroidy.

- Stomatologická onemocnění v anamnéze, špatná ústní hygiena, periodontální onemocnění, invazivní stomatologické zákroky (např. extrakce zubů) a špatně naléhající zubní protézy

Všem pacientům je třeba doporučit, aby při léčbě přípravkem Zoledronic acid medac prováděli správnou ústní hygienu, podstupovali pravidelné kontroly u zubního lékaře a okamžitě oznámili jakékoli příznaky v dutině ústní, například pohyblivost zubů, bolest nebo otok, nehojící se vředy nebo výtok. V průběhu léčby se mají invazivní stomatologické výkony provádět pouze po pečlivém uvážení a nemají se provádět v době blízké podání kyseliny zoledronové.

U pacientů, kde se osteonekróza čelisti vyvine během bisfosfonátové léčby, může stomatologický výkon zhoršit stav. Neexistují data, která by dokládala, že vysazení bisfosfonátové léčby snižuje u pacientů vyžadujících stomatologický výkon riziko osteonekrózy čelisti.

Plán léčby pacientů, u nichž se rozvine OČ, se má stanovit v úzké spolupráci ošetřujícího lékaře a stomatologa nebo stomatochirurga s odbornými znalostmi o OČ.

Má se zvážit dočasné přerušení léčby kyselinou zoledronovou, pokud možno až do vyléčení onemocnění a zmírnění rizikových faktorů přispívajících k onemocnění.

Osteonekróza lokalizovaná v jiných částech těla

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.

Navíc došlo ke sporadickým hlášením osteonekrózy jiných částí skeletu, zahrnující osteonekrózu kyčle a stehenní kosti, hlášených převážně u dospělých pacientů s nádorem léčených přípravkem Zoledronic acid medac.

Bolesti muskuloskeletálního systému

Z postmarketingových zkušeností byly hlášeny silné bolesti kostí, kloubů a/nebo svalů občas zneschopňující pacienty používající bisfosfonáty, včetně kyseliny zoledronové. Nicméně tato hlášení byla řídká. Doba do počátku nástupu projevů nežádoucích účinků od zahájení léčby je rozličná, od jednoho dne až po několik měsíců. Jakmile byla léčba přerušena, většině pacientů se od příznaků ulevilo. Podskupina pacientů zaznamenala opětovný návrat symptomů poté, co byla znovu léčena kyselinou zoledronovou nebo jiným bisfosfonátem.

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 ním a u některých pacientů se mohou projevovat bolestí ve stehně nebo třísle, 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.

Hypokalcémie

U pacientů léčených kyselinou zoledronovou byla hlášena hypokalcémie. Srdeční arytmie a neurologické nežádoucí účinky (zahrnující křeče, hypoestézii a tetanii) byly hlášeny v důsledku těžké hypokalcémie. Byly hlášeny případy závažné hypokalcémie vyžadující hospitalizaci. V některých případech může být hypokalcémie život ohrožující (viz bod 4.8).

Při podávání kyseliny zoledronové spolu s léčivými přípravky, které mohou způsobit hypokalcémii, je nutné dbát opatrnosti, protože mohou mít synergní účinek vyúsťující v závažnou hypokalcémii (viz bod 4.5). Před zahájením léčby kyselinou zoledronovou má být změřena hladina vápníku v séru a upravena hypokalcémie. Pacientům má být dodáváno přiměřené množství vápníku a vitamínu D.

Sodík

Přípravek Zoledronic acid medac obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

V klinických studiích byla kyselina zoledronová podávána souběžně s běžně používanými protinádorovými léky, diuretiky, antibiotiky a analgetiky, aniž by byl pozorován výskyt klinicky zřejmých interakcí. Při studiu *in vitro* (viz bod 5.2) nebyla patrná vazba zoledronové kyseliny na plazmatické bílkoviny, ani nebyla zjištěna inhibice lidských P450 enzymů, ale žádná klinická studie interakcí nebyla provedena.

Při souběžné aplikaci bisfosfonátů s aminoglykosidy, kalcitoninem nebo kličkovými (loop) diuretiky se doporučuje zvláštní opatrnost, protože může dojít k aditivnímu účinku těchto léků, s následným snížením hladiny kalcia v séru na delší dobu, než je žádoucí (viz bod 4.4).

Opatrnost je také nutná, pokud je kyselina zoledronová indikována společně s jinými potenciálně nefrotoxickými léčivými přípravky. Je také nutné věnovat zvýšenou pozornost možnému vývoji hypomagnesemie během léčby.

U pacientů s mnohočetným myelomem může být zvýšené riziko poškození ledvin, pokud je kyselina zoledronová podávána v kombinaci s thalidomidem.

Opatrnost je nutná, pokud je kyselina zoledronová podávána s antiangiogenními léčivými přípravky, protože u pacientů léčených současně těmito léčivými přípravky byl hlášen zvýšený výskyt osteonekrózy čelisti.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Adekvátní údaje o podávání kyseliny zoledronové těhotným ženám nejsou k dispozici. Reprodukční studie provedené s kyselinou zoledronovou na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známé. Kyselina zoledronová se během těhotenství nemá podávat. Ženám ve fertilním věku má být doporučeno vyhnout se otěhotnění.

Kojení

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

Fertilita

Potenciální nežádoucí účinky kyseliny zoledronové na fertilitu v parentální a F1 generaci byly hodnoceny u potkanů. Došlo k výrazným farmakologickým účinkům, které je možné považovat za součást inhibice metabolisme vápníku v kostech, což se projevilo peripartální hypokalcémií (skupinovým účinkem bisfosfonátů), dystokií a časným ukončením studie. Z tohoto důvodu nemohl být určen konečný vliv kyseliny zoledronové na fertilitu lidí.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nežádoucí účinky, jako jsou závratě a ospalost, mohou mít vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje, proto je třeba dbát zvýšené opatrnosti při řízení a obsluze strojů během používání kyseliny zoledronové.

4.8 Nežádoucí účinky

Přehled bezpečnostního profilu

Během tří dnů po podání kyseliny zoledronové byly hlášeny reakce akutní fáze s příznaky zahrnujícími bolest kostí, horečku, únavu, artralgiu, myalgiu, ztuhlost a artritidu s následnými otoky kloubů; tyto příznaky obvykle ustupují během několika dní (viz popis vybraných nežádoucích účinků).

Následují významná identifikovaná rizika kyseliny zoledronové ve schválených indikacích: Porucha funkce ledvin, osteonekróza čelistí, reakce akutní fáze, hypokalcemie, fibrilace síní, anafylaxe, intersticiální onemocnění plic. Frekvence pro každé z těchto identifikovaných rizik jsou uvedeny v tabulce 2.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Následující nežádoucí účinky, uvedené níže v tabulce 2, byly získány z klinických studií a postmarketingového sledování převážně při dlouhodobé léčbě 4 mg kyseliny zoledronové:

Tabulka 2

Podle frekvence výskytu byly nežádoucí účinky řazeny od nejčastěji se vyskytujících, pomocí následující konvence: 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).

Poruchy krve a lymfatického systému	Časté: Méně časté: Vzácné:	Anemie Trombocytopenie, leukopenie Pancytopenie
Poruchy imunitního systému	Méně časté: Vzácné:	Hypersenzitivní reakce Angioneurotický edém
Psychiatrické poruchy	Méně časté: Vzácné:	Úzkost, poruchy spánku Zmatenost
Poruchy nervového systému	Časté: Méně časté: Velmi vzácné:	Bolest hlavy Závratě, parestezie, dysgeuzie, hypestezie, hyperestezie, tremor, ospalost Křeče, hypoestézie a tetanie (v důsledku hypokalcémie)
Poruchy oka	Časté: Méně časté: Vzácné: Velmi vzácné:	Konjunktivitida Neostré vidění, skleritida a zánět očnice Uveitida Episkleritida
Srdeční poruchy	Méně časté: Vzácné:	Hypertenze, hypotenze, fibrilace síní, hypotenze vedoucí k synkopě nebo oběhovému kolapsu Bradykardie, srdeční arytmie (v důsledku hypokalcémie)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Méně časté:	Dušnost, kašel, bronchokonstrikce

Vzácné:	Intersticiální onemocnění plic
Gastrointestinální poruchy	
Časté:	Nauzea, zvracení, snížená chuť k jídlu
Méně časté:	Průjem, zácpa, bolesti břicha, dyspepsie, stomatitida, sucho v ústech
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
Méně časté:	Svědění, vyrážka (včetně erytematózní a makulární vyrážky) zvýšené pocení
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	
Časté:	Bolestivost kostí, svalů a kloubů, generalizovaná bolest
Méně časté:	Svalové křeče, osteonekróza čelisti
Velmi vzácné:	Osteonekróza zevního zvukovodu (skupinový nežádoucí účinek bisfosfonátů) a jiných částí skeletu zahrnující osteonekrózu kyčle a stehenní kosti
Poruchy ledvin a močových cest	
Časté:	Zhoršení ledvinných funkcí
Méně časté:	Akutní selhání ledvin, hematurie, proteinurie
Vzácné:	Získaný Fanconiho syndrom
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Časté:	Horečka, chřipce podobné příznaky (včetně únavy, třesavky, malátnosti a návalů horka)
Méně časté:	Astenie, periferní otoky, reakce v místě vpichu (včetně bolesti, podráždění, otoku, zatuhnutí), bolestivost na hrudi, zvýšení tělesné hmotnosti, anafylaktická reakce/šok, kopřivka
Vzácné:	Artritida a otoky kloubů jako příznak reakce akutní fáze
Vyšetření	
Velmi časté:	Hypofosfatemie
Časté:	Zvýšení kreatininu a urey v krvi, hypokalcemie
Méně časté:	Hypomagnesemie, hypokalemie
Vzácné:	Hyperkalemie, hypernatremie

Popis vybraných nežádoucích účinků

Porucha funkce ledvin

Léčba kyselinou zoledronovou byla spojena s hlášením renální dysfunkce. V poolované analýze bezpečnostních dat získaných v registračních studiích kyseliny zoledronové podávané k předcházení kostních příhod u dospělých pacientů s formou pokročilého maligního onemocnění postihujícího kosti byly četnosti nežádoucích účinků spojených s poruchou funkce ledvin vzniklé v možné souvislosti s podáváním kyseliny zoledronové (nežádoucí účinky) následující: mnohočetný myelom (3,2 %), karcinom prostaty (3,1 %), karcinom prsu (4,3 %), karcinom plic a další solidní nádory (3,2 %). Faktory, které mohou zvýšit potenciál ke zhoršení funkce ledvin, zahrnují dehydrataci, již existující poškození ledvin, mnohočetné cykly kyseliny zoledronové nebo jiných bisfosfonátů, stejně jako souběžné užívání nefrotoxických léčivých přípravků nebo použití kratší doby infuze, než je doporučeno. Zhoršení funkce ledvin, progresse k renálnímu selhání a dialýze byly hlášeny u pacientů po počáteční dávce nebo jednotlivé dávce 4 mg kyseliny zoledronové (viz bod 4.4).

Osteonekróza čelisti

Byly hlášeny případy osteonekrózy čelisti převážně u pacientů s maligním onemocněním léčených léčivými přípravky inhibujícími kostní resorpci, jako je přípravek Zoledronic acid medac (viz bod 4.4). Mnoho těchto pacientů bylo také léčeno chemoterapií a kortikosteroidy a mělo příznaky lokální infekce včetně osteomyelitidy. Většina hlášení se týkala pacientů s karcinomem po extrakci zubu nebo jiném stomatochirurgickém výkonu.

Fibrilace síní

V jedné 3leté, randomizované, dvojitě zaslepené kontrolované studii, která hodnotila účinnost a bezpečnost kyseliny zoledronové 5 mg podávané jednou ročně oproti placebu při léčbě postmenopauzální osteoporózy (PMO), byl celkový výskyt fibrilace síní 2,5 % (96 z 3862) u pacientů používajících kyselinu zoledronovou 5 mg a 1,9 % (75 z 3852) u pacientů s placebem. Poměr vážných případů fibrilace síní byl 1,3 % (51 z 3862) u pacientů používajících kyselinu zoledronovou 5 mg a 0,6 % (22 z 3852) u pacientů používajících placebo. Tato nerovnováha pozorovaná v této studii nebyla zaznamenána v jiných studiích s kyselinou zoledronovou, včetně studií se 4 mg kyseliny zoledronové podávanými každé 3-4 týdny onkologickým pacientům. Mechanismus původu zvýšeného výskytu fibrilace síní v této jediné klinické studii není známý.

Reakce akutní fáze

Tento nežádoucí účinek se skládá ze souboru příznaků, které zahrnují horečku, myalgii, bolest hlavy, bolest končetin, nauzeu, zvracení, průjem, artralgiu a artritidu s následnými otoky kloubů. Nastupuje ≤ 3 dny po infuzi kyseliny zoledronové a reakce je také známá pod názvy „flu-like syndrome“ (syndrom podobný chřipce) nebo „post-dose“ syndrom (příznaky po podání dávky).

Atypické zlomeniny femuru

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny následující nežádoucí účinky (frekvence vzácná): Atypické subtrochanterické a diafyzární zlomeniny femuru (skupinový nežádoucí účinek bisfosfonátů).

Nežádoucí účinky spojené s hypokalcémií

Hypokalcémie je důležitým známým rizikem podání kyseliny zoledronové ve schválených indikacích. Na základě hodnocení případů z klinických studií a případů po uvedení na trh existují dostatečné důkazy pro podporu souvislosti mezi léčbou kyselinou zoledronovou, hlášenými případy hypokalcémie a následným výskytem srdeční arytmiie. Dále existují důkazy o souvislosti mezi hypokalcémií a následnými neurologickými nežádoucími účinky hlášenými v těchto případech, které zahrnují křeče, hypoestézii a tetanii (viz bod 4.4).

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 kyselinou zoledronovou jsou omezené. Bylo hlášeno chybné podávání kyseliny zoledronové v dávkách až do 48 mg. Pacienti, kteří dostávali vyšší dávky, než je dávka doporučená (viz bod 4.2), musí být pečlivě sledováni, protože bylo pozorováno poškození renálních funkcí (včetně renálního selhání) a odchylky v hladinách sérových koncentrací elektrolytů (včetně vápníku, fosforu a hořčíku). V případě hypokalcemie se dle klinické indikace může podat infuze kalcium-glukonátu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

Zoledronová kyselina patří do skupiny bisfosfonátů, které působí primárně v kostech. Je to inhibitor osteoklastické resorpce kostí.

Selektivní působení bisfosfonátů v kostech spočívá v jejich vysoké afinitě k mineralizované kosti, ale přesný molekulární mechanismus účinku vedoucího k inhibici osteoklastické aktivity zůstává stále neobjasněn. V dlouhodobých studiích na zvířatech inhibovala kyselina zoledronová kostní resorpci bez nežádoucího ovlivnění tvorby, mineralizace nebo mechanických vlastností kostí.

Kromě inhibice kostní resorpce má kyselina zoledronová navíc některé protinádorové vlastnosti, které by mohly přispívat k celkové účinnosti léčby kostních metastáz. V preklinických studiích byly demonstrovány následující vlastnosti:

- *In vivo*: inhibice osteoklastické kostní resorpce, která ovlivňuje vnitřní mikroprostředí kostní dřene a zhoršuje tak podmínky pro růst nádorových buněk, antiangiogenetický účinek, analgetický účinek.
- *In vitro*: Inhibice osteoblastické proliferace, přímý cytostatický a pro-apoptotický účinek na nádorové buňky, synergický cytostatický účinek spolu s ostatními protinádorovými léčivými přípravky, antiadhezivní/antiinvazivní působení.

Klinická účinnost a bezpečnost

Výsledky klinických studií prevence kostních příhod u pacientů s pokročilou formou nádorového onemocnění postihující kosti

První randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrovaná studie srovnávala kyselinu zoledronovou 4 mg s placebem v prevenci kostních příhod (SREs = Skeletal Related Events) u pacientů s karcinomem prostaty. Kyselina zoledronová 4 mg významně snížila počet pacientů, u kterých došlo k výskytu alespoň jedné kostní příhody (SRE), prodloužila medián času do první SRE o > 5 měsíců a snížila roční výskyt příhod na pacienta – míru onemocnění kostí. Analýzy mnohočetných příhod ukázaly, ve srovnání s placebem, 36% snížení rizika vývoje SREs ve skupině s kyselinou zoledronovou 4 mg. Pacienti dostávající kyselinu zoledronovou 4 mg hlásili nižší nárůst bolestivosti než ti, kteří dostávali placebo, rozdíl dosáhl významnosti v měsících 3, 9, 21 a 24. U pacientů dostávajících kyselinu zoledronovou 4 mg byl nižší výskyt patologických zlomenin. U pacientů s blastickými lézemi byl léčebný efekt méně zřejmý. Výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 3.

V druhé studii, kdy byly zahrnuty solidní nádory jiné než karcinomy prsu a prostaty, snížila kyselina zoledronová 4 mg významně počet pacientů s SRE, prodloužila medián času do první kostní příhody na > 2 měsíce a snížila poměr kostní morbidit. Analýza mnohočetných příhod ukázala 30,7% snížení rizika ve vývoji kostních příhod ve skupině léčené kyselinou zoledronovou 4 mg ve srovnání s placebem. Výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 4.

Tabulka 3: Výsledky účinnosti (pacienti s karcinomem prostaty a hormonální léčbou)

	<u>Jakákoliv SRE (+TIH)</u>		<u>Zlomeniny*</u>		<u>Radiační léčba kostí</u>	
	kyselina zoledronová 4 mg	Placebo	kyselina zoledronová 4 mg	Placebo	kyselina zoledronová 4 mg	Placebo
N	214	208	214	208	214	208
Procento pacientů s SREs (%)	38	49	17	25	26	33
p-hodnota	0,028		0,052		0,119	
Medián SRE (dny)	488	321	NR	NR	NR	640
p-hodnota	0,009		0,020		0,055	
Míra postižení kostí	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
p-hodnota	0,005		0,023		0,060	
Snížení rizika mnohočetných příhod** (%)	36	-	NA	NA	NA	NA

p-hodnota	0,002	NA	NA
-----------	-------	----	----

* Zahrnuje vertebrální i nevertebrální zlomeniny

** Všechny kostní příhody, celkový počet stejně jako doba do každé události během studie

NR Nebylo dosaženo

NA Není aplikovatelné

Tabulka 4: Výsledky účinnosti (solidní nádory jiné než nádory prsu a prostaty)

	Jakákoliv SRE (+TIH)		Zlomeniny*		Radiační léčba kostí	
	kyselina zoledronová 4 mg	Placebo	kyselina zoledronová 4 mg	Placebo	kyselina zoledronová 4 mg	Placebo
N	257	250	257	250	257	250
Procento pacientů s SREs (%)	39	48	16	22	29	34
p-hodnota	0,039		0,064		0,173	
Medián SRE (dny)	236	155	NR	NR	424	307
p-hodnota	0,009		0,020		0,079	
Míra postižení kostí	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
p-hodnota	0,012		0,066		0,099	
Snížení rizika mnohočetných příhod** (%)	30,7	-	NA	NA	NA	NA
p-hodnota	0,003		NA		NA	

* Zahrnuje vertebrální i nevertebrální zlomeniny

** Všechny kostní příhody, celkový počet stejně jako doba do každé události během studie

NR Nebylo dosaženo

NA Nebylo aplikovatelné

V randomizované dvojité zaslepené studii fáze III, byla srovnávána kyselina zoledronová 4 mg nebo 90 mg pamidronátu při podávání každý 3. až 4. týden pacientům s mnohočetným myelomem nebo karcinomem prsu s nejméně jednou kostní lézí. Výsledky ukázaly, že kyselina zoledronová 4 mg měla v prevenci SREs srovnatelnou účinnost jako 90 mg pamidronátu. Analýza mnohočetných příhod odhalila významné snížení rizika u pacientů léčených kyselinou zoledronovou 4 mg o 16 % ve srovnání s pacienty, kteří dostávali pamidronát. Výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 5.

Tabulka 5: Výsledky účinnosti (pacienti s nádorem prsu a mnohočetným myelomem)

	Jakákoliv SRE (+TIH)		Zlomeniny*		Radiační léčba kostí	
	kyselina zoledronová 4 mg	Pamidronát 90 mg	kyselina zoledronová 4 mg	Pamidronát 90 mg	kyselina zoledronová 4 mg	Pamidronát 90 mg
N	561	555	561	555	561	555
Procento pacientů s SREs (%)	48	52	37	39	19	24
p-hodnota	0,198		0,653		0,037	
Medián SRE (dny)	376	356	NR	714	NR	NR
p-hodnota	0,151		0,672		0,026	
Míra postižení kostí	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
p-hodnota	0,084		0,614		0,015	

Snížení rizika mnohočetných příhod** (%)	16	-	NA	NA	NA	NA
p-hodnota	0,030		NA		NA	

* Zahrnuje vertebrální i nevertebrální zlomeniny

** Všechny kostní příhody, celkový počet stejně jako doba do každé události během studie

NR Nebylo dosaženo

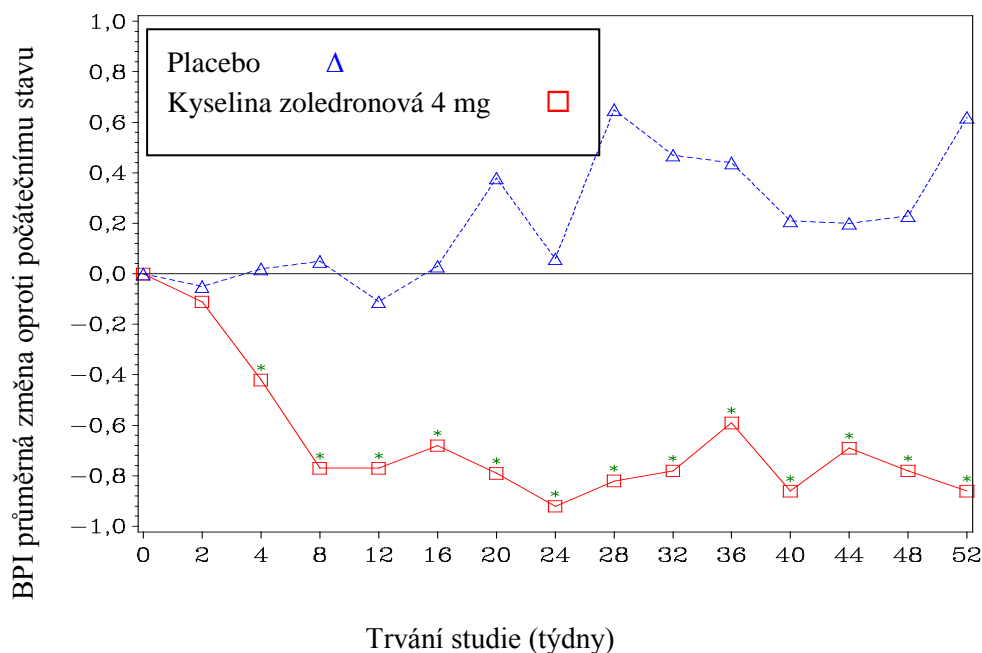
NA Nebylo aplikovatelné

Ve dvojitě zaslepené, randomizované, placebem kontrolované studii byla kyselina zoledronová 4 mg studována u 228 pacientů s dokumentovanými kostními metastázami u karcinomu prsu; byl hodnocen účinek 4 mg kyseliny zoledronové na riziko vzniku kostních příhod (SRE) počítané jako poměr celkového počtu kostních příhod (vyjma hyperkalcemie a po zohlednění předchozích zlomenin) vůči celkovému sledovanému období. Pacienti dostávali po dobu jednoho roku každé čtyři týdny buď 4 mg kyseliny zoledronové nebo placebo. Pacienti byli rovnoměrně rozděleni do skupin léčených kyselinou zoledronovou nebo placebem.

Podíl SRE (kostní příhody/osoba rok) byl 0,628 u kyseliny zoledronové a 1,096 u placeba. Poměr pacientů s nejméně jednou příhodou SRE (vyjma hyperkalcemie) byl 29,8 % ve skupině léčené kyselinou zoledronovou proti 49,6 % ve skupině s placebem ($p=0,003$). Medián času do zjištění první příhody SRE nebyl v rameni léčby kyselinou zoledronovou na konci studie dosažen a byl významně prodloužen ve srovnání s placebem ($p=0,007$). Kyselina zoledronová 4 mg snížila riziko příhod SRE o 41 % dle analýz mnohočetných příhod (podíl rizika=0,59, $p=0,019$) ve srovnání s placebem.

Za 4 týdny léčby ve skupině léčené kyselinou zoledronovou bylo v každém následujícím měření v průběhu léčby pozorováno statisticky významné zlepšení v hodnocení bolesti (použitím Brief Pain Inventory BPI) ve srovnání s placebem (obrázek 1). Hodnocení bolesti ve skupině s kyselinou zoledronovou bylo konzistentně pod úrovní počátečního stavu a bylo provázeno trendem snížení užívání analgetik.

Obrázek 1: Průměrná změna oproti počátečnímu stavu (hodnocena dle BPI). Statisticky významné rozdíly jsou vyznačeny ($*p<0,05$) pro srovnání mezi léčbami (4 mg kyseliny zoledronové vs. placebo)



Studie CZOL446EUS122/SWOG

Primárním cílem této observační studie bylo odhadnout kumulativní výskyt osteonekrózy čelisti (OČ) za 3 roky u pacientů s nádorovým onemocněním s kostními metastázami, kteří dostávali kyselinu zoledronovou. Léčba inhibitory osteoklastů, jiná protinádorová léčba a péče o zuby probíhaly dle klinické indikace tak, aby bylo zajištěno, že léčebný přístup bude co možná nejlépe reprezentovat běžnou lékařskou péči. Před zahájením léčby bylo doporučeno provést základní zubní vyšetření, které však nebylo povinné.

Mezi 3491 hodnocenými pacienty bylo potvrzeno 87 případů OČ. Celkový odhadovaný kumulativní výskyt potvrzené OČ za 3 roky byl 2,8 % (95 % CI: 2,3-3,5 %). Míra výskytu byla 0,8 % v prvním roce a 2,0 % v druhém roce. Míra výskytu potvrzené OČ za 3 roky byla vyšší u pacientů s mnohočetným myelomem (4,3 %) a nižší u pacientů s karcinomem prsu (2,4 %). Počet případů potvrzené OČ byl statisticky významně vyšší u pacientů s mnohočetným myelomem ($p=0,03$) ve srovnání se skupinou pacientů s jinými nádorovými onemocněními.

Výsledky klinického hodnocení léčby TIH

V klinických studiích bylo u hyperkalcemie vyvolané nádorovým onemocněním (TIH) demonstrováno, že působení kyseliny zoledronové je charakterizováno poklesem hladiny kalcia v séru a vylučování kalcia močí. Ve studii fáze I pro vyhledávání dávky u pacientů s mírnou až střední hyperkalcemií indukovanou nádorovým onemocněním (TIH) byly testované účinné dávky v rozmezí přibližně 1,2-2,5 mg.

Aby byly zhodnoceny účinky 4 mg kyseliny zoledronové proti pamidronátu 90 mg, byly výsledky dvou pilotních multicentrických studií u pacientů s TIH kombinovány v předem plánované analýze. Po dávce 8 mg kyseliny zoledronové byla rychlejší normalizace hodnot kalcia v séru pozorována již 4. den a po dávce 4 mg a 8 mg kyseliny zoledronové i 7. den. Byla pozorována následující míra odpovědi:

Tabulka 6: Procento kompletních odpovědí ve dnech v kombinovaných TIH studiích

	Den 4	Den 7	Den 10
Kyselina zoledronová 4 mg (N=86)	45,3 % ($p=0,104$)	82,6 % ($p=0,005$)*	88,4 % ($p=0,002$)*
Kyselina zoledronová 8 mg (N=90)	55,6 % ($p=0,021$)*	83,3 % ($p=0,010$)*	86,7 % ($p=0,015$)*
Pamidronát 90 mg (N=99)	33,3 %	63,6 %	69,7 %

*p-hodnota značí statistickou významnost proti pamidronátu.

Medián doby k dosažení normokalcemie byl 4 dny. Medián doby do relapsu (znovuzvýšení albumin korigované hladiny kalcia v séru na $\geq 2,9$ mmol/l) byl u pacientů léčených kyselinou zoledronovou 30 až 40 dnů proti 17 dnům u pacientů léčených pamidronátem 90 mg (p -hodnoty: 0,001 pro 4 mg a 0,007 pro 8 mg kyseliny zoledronové). Mezi dvěma dávkami kyseliny zoledronové nebyl nalezen statistický rozdíl.

V klinických studiích bylo 69 pacientů s relapsem nebo refrakterních na počáteční léčbu (kyselina zoledronová 4 mg, 8 mg nebo pamidronát 90 mg) přeléčeno 8 mg kyseliny zoledronové. Frekvence odpovědi byla u těchto pacientů přibližně 52 %. Pro srovnání s dávkou 4 mg kyseliny zoledronové nejsou dostupné údaje, protože tito pacienti byli přeléčeni pouze dávkou 8 mg kyseliny zoledronové.

V klinických studiích, provedených u pacientů s hyperkalcemií indukovanou nádorovým onemocněním (TIH), byl celkový bezpečnostní profil mezi všemi 3 léčenými skupinami (kyselina zoledronová 4 a 8 mg a pamidronát 90 mg) podobný v typech i závažnosti.

Pediatrická populace

Výsledky klinické studie v léčbě těžké formy osteogenesis imperfecta u pediatrických pacientů ve věku 1 až 17 let

Účinky intravenózně podávané kyseliny zoledronové v léčbě těžké formy osteogenesis imperfecta (typ I, III a IV) u pediatrických pacientů (ve věku 1 až 17 let) byly srovnány s intravenózně podávaným pamidronátem v jedné mezinárodní, multicentrické, randomizované, otevřené studii se 74 pacienty v rameni s kyselinou zoledronovou a 76 pacienty v rameni s pamidronátem. Doba léčby ve studii byla 12 měsíců, léčbě předcházelo 4-9 týdnů období screeningu, během kterých byla po dobu nejméně 2 týdnů podávána suplementace vitamínu D a kalcia. V klinické studii byli pacienti ve věku 1 až méně než 3 roky léčeni dávkou 0,025 mg/kg kyseliny zoledronové (až do maximální jednotlivé dávky 0,35 mg) každé 3 měsíce a pacienti ve věku 3–17 let byli léčeni dávkou 0,05 mg/kg kyseliny zoledronové (až do maximální jednotlivé dávky 0,83 mg) každé 3 měsíce. Studie byla prodloužena za účelem vyhodnocení dlouhodobé celkové a renální bezpečnosti podávání kyseliny zoledronové jednou nebo dvakrát ročně v průběhu 12 měsíců prodloužené léčby u dětí, které dokončily 1 rok léčby kyselinou zoledronovou nebo pamidronátem v základní studii.

Primárním cílovým parametrem účinnosti ve studii bylo sledování procentuální změny původního stavu kostní denzity (BMD) bederní páteře po 12 měsících léčby. Očekávané účinky léčby na BMD byly podobné, ale design studie nebyl dostatečně robustní k průkazu non-inferiority kyseliny zoledronové. Především nedošlo k jasnému prokázání účinnosti na výskyt zlomenin nebo bolesti. Nežádoucí účinky zlomenin dlouhých kostí dolních končetin byly hlášeny u přibližně 24 % (femur) a 14 % (tibia) pacientů s těžkou formou osteogenesis imperfecta léčených kyselinou zoledronovou oproti 12 % a 5 % pacientů s těžkou formou osteogenesis imperfecta léčených pamidronátem, bez ohledu na typ poruchy a kauzalitu, ale souhrnný výskyt zlomenin u pacientů léčených kyselinou zoledronovou a pamidronátem byl srovnatelný: 43 % (32/74) oproti 41 % (31/76). Vyhodnocení rizika zlomenin je ztíženo tím, že zlomeniny jsou častým jevem u pacientů s těžkou formou osteogenesis imperfecta jako součást průběhu onemocnění.

Nežádoucí účinky sledované u této populace byly podobné účinkům dříve zjištěným u dospělých pacientů s pokročilými malignitami ovlivňujícími kosti (viz bod 4.8). Nežádoucí účinky řazené podle četností jsou uvedené v tabulce 7. Je použita následující konvenční klasifikace: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 7: Nežádoucí účinky sledované u pediatrických pacientů s těžkou formou osteogenesis imperfecta¹

Poruchy nervového systému	Časté:	Bolest hlavy
Srdeční poruchy	Časté:	Tachykardie
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté:	Nazofaryngitida
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté: Časté:	Zvracení, nauzea Bolest žaludku
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Časté:	Bolestivost končetin, artralgie, bolesti svalů a kostí
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté: Časté:	Pyrexie, únava Reakce akutní fáze, bolest
Vyšetření	Velmi časté Časté:	Hypokalcemie Hypofosfatemie

¹ Nežádoucí účinky s četností < 5 % byly zhodnoceny z medicínského hlediska a bylo prokázáno, že tyto případy odpovídají stanovenému bezpečnostnímu profilu kyseliny zoledronové (viz bod 4.8).

U pediatrických pacientů s těžkou formou osteogenesis imperfecta se zdá být použití kyseliny zoledronové v porovnání s pamidronátem spojené s výraznějším rizikem reakce akutní fáze, hypokalcemie a neobjasněné tachykardie, ale tento rozdíl se snižuje po následných infuzích.

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s referenčním léčivým přípravkem obsahujícím kyselinu zoledronovou u všech podskupin pediatrické populace při léčbě hyperkalcemie vyvolané nádorovým onemocněním a prevenci kostních příhod u pacientů s pokročilou formou nádorového onemocnění postihujícího kosti (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Následující farmakokinetické údaje získané po jednorázové a opakované 5 a 15 minutové infuzi 2, 4, 8 a 16 mg kyseliny zoledronové u 64 pacientů s kostními metastázami neprokázaly závislost na dávce.

Distribuce

Po zahájení infuze kyseliny zoledronové stoupá rychle koncentrace kyseliny zoledronové v plazmě a dosahuje vrcholu před ukončením infuze, následuje rychlý pokles a za 4 hodiny je koncentrace v plazmě < 10 % vrcholové koncentrace. Za 24 hodin klesne hladina v plazmě na < 1 % a pak následuje dlouhé období nízké koncentrace, která nepřesahuje 0,1 % vrcholové koncentrace, před druhou infuzí kyseliny zoledronové 28. den.

Eliminace

Kyselina zoledronová podaná intravenózní infuzí je vylučována třífázovým procesem: rychlé dvojfázové mizení z krevního oběhu s poločasem $t_{1/2\alpha}$ 0,24 a $t_{1/2\beta}$ 1,87 hodiny je následováno dlouhou fází vylučování s terminálním poločasem vylučování $t_{1/2\gamma}$ 146 hodin. Po opakovaném podání za 28 dnů nebyla pozorována akumulace kyseliny zoledronové v plazmě. Kyselina zoledronová není metabolizována a je vylučována nezměněná ledvinami. Během prvních 24 hodin bylo močí vyloučeno 39 ± 16 % aplikované dávky, zatímco zbytek byl vázán převážně v kostní tkáni. Z kostní tkáně je látka

velmi pomalu uvolňována zpět do krevního oběhu a vylučována ledvinami. Celková tělesná clearance je $5,04 \pm 2,5$ l/h, není závislá na dávce ani ovlivněna pohlavím, věkem, rasou a tělesnou hmotností. Prodloužení doby infuze z 5 na 15 minut způsobí na konci infuze 30% pokles koncentrace kyseliny zoledronové, ale plocha pod křivkou plazmatické koncentrace versus čas není ovlivněna.

Variabilita farmakokinetických parametrů kyseliny zoledronové mezi jednotlivými pacienty je vysoká, stejně jako je tomu u ostatních bisfosfonátů.

V *in vitro* studii vykazovala kyselina zoledronová nízkou afinitu k buňkám lidské krve s průměrným poměrem koncentrace v krvi ke koncentraci v plazmě 0,59 v rozmezí koncentrací 30 ng/ml až 5 000 ng/ml. Vazba na plazmatické proteiny je nízká s nenávanou frakcí v rozmezí od 60 % a 77 % při koncentraci kyseliny zoledronové 2 ng/ml a 2 000 ng/ml, v uvedeném pořadí.

Zvláštní populace

Porucha funkce jater

U pacientů s hyperkalcemií nebo s jaterní nedostatečností nejsou dostupné farmakokinetické údaje. Kyselina zoledronová neinhibuje lidské P450 enzymy *in vitro*, nevykazuje biotransformaci a ve studiích na zvířatech bylo < 3 % z aplikované dávky nalezeno ve stolici, což předpokládá, že játra nebudou hrát významnou úlohu ve farmakokinetice kyseliny zoledronové.

Porucha funkce ledvin

Ledvinná clearance kyseliny zoledronové korelovala s clearance kreatininu, ledvinová clearance reprezentuje 75 ± 33 % clearance kreatininu, jejíž průměr byl u 64 studovaných pacientů s nádorovým onemocněním 84 ± 29 ml/min (rozmezí 22 až 143 ml/min). Populační analýza ukázala, že u pacientů s clearance kreatininu 20 ml/min (závažné poškození ledvin), nebo 50 ml/min (středně závažné poškození) je možné odhadnout, že clearance kyseliny zoledronové by byla 37 %, nebo 72 % u pacientů, u nichž byla clearance kreatininu 84 ml/min. U pacientů se závažným postižením ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) je dostupné jen omezené množství údajů.

Pediatrickí pacienti

Omezené farmakokinetické údaje u dětí s těžkou formou osteogenesis imperfecta naznačují, že farmakokinetika kyseliny zoledronové je u dětí ve věku 3 až 17 let při obdobném dávkování v mg/kg podobná farmakokinetice u dospělých pacientů. Věk, tělesná hmotnost, pohlaví a clearance kreatininu neměly vliv na systémovou expozici kyseliny zoledronové.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita

Nejvyšší jednorázová intravenózní dávka, kdy nedošlo k žádnému úmrtí zvířat, byla pro myši 10 mg/kg a u potkanů 0,6 mg/kg tělesné hmotnosti.

Subchronická a chronická toxicita

Kyselina zoledronová byla dobře snášena, pokud byla aplikována subkutánně potkanům a intravenózně psům v dávce 0,02 mg/kg denně po dobu 4 týdnů. Dávka 0,001 mg/kg/den aplikovaná subkutánně potkanům a intravenózní dávka 0,005 mg/kg aplikovaná jednou za 2-3 dny psům po dobu 52 týdnů byla také dobře snášena.

Nejčastějšími nálezy ve studiích s opakovanými dávkami bylo, téměř po všech dávkách, zvýšení primární spongiózy v metafýzách dlouhých kostí u rostoucích zvířat. Tyto nálezy reflektují farmakologické antirezorpční vlastnosti sloučeniny.

Hranice bezpečnosti z hlediska účinku na ledviny byly v dlouhodobých studiích s opakovaným parenterálním podáváním experimentálním zvířatům velmi úzké. Kumulativní hladiny bez nežádoucího účinku (NOAELs = no adverse event levels) po jednorázovém podání (1,6 mg/kg) a po opakovaném podávání až po dobu 1 měsíce (0,06 až 0,6 mg/kg/den) nenaznačily působení na ledviny v dávkách ekvivalentních nebo přesahujících nejvyšší dávky určené pro humánní aplikaci. Dlouhodobé opakované podávání kyseliny zoledronové v dávkách přesahujících nejvyšší předpokládané terapeutické dávky mělo toxické účinky na jiné orgány včetně zažívacího traktu, jater, ledvin, plic a místa intravenózní injekce.

Reprodukční toxicita

Kyselina zoledronová byla při subkutánním podání dávek $\geq 0,2$ mg/kg potkanům teratogenní. Ačkoli teratogenita nebo fetotoxicita nebyla pozorována u králíků, byla zjištěna toxicita u březích samic. U potkanů byla pozorována po nejnižší dávce (0,01 mg/kg tělesné hmotnosti) dystokie.

Mutagenita a kancerogenní potenciál

V provedených testech mutagenity a kancerogenity nebyl pro kyselinu zoledronovou pozorován ani 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 kontaktu s žádnými infuzními roztoky obsahujícími kalcium a nesmí být mísen nebo podáván intravenózně s jiným léčivým přípravkem ve společné infuzní lince.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená lahvička: 3 roky.

Po prvním otevření: Chemická a fyzikální stabilita po naředění před použitím byla prokázána po dobu 4 dnů při 2 °C-8 °C a 25 °C.

Chemická a fyzikální stabilita při používání byla u skleněných lahviček a infuzních hadiček a infuzních vaků vyrobených z polyethylenu, polyvinylchloridu a polypropylenu (předplněných injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo 5% roztokem glukózy) prokázána po dobu 96 hodin při 2 °C-8 °C a 25 °C.

Po prvním otevření a naředění: Z mikrobiologického hlediska má být léčivý přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, je doba uchovávání a podmínky před použitím v plné zodpovědnosti uživatele. Doba uchovávání by neměla být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C, pokud naředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Chraňte před mrazem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho prvním otevření jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Bezbarvá, skleněná lahvička typu I uzavřená zátkou z halobutylové pryže pokrytou fluoropolymerem a hliníkovým odtrhávacím uzávěrem.

Jedna injekční lahvička obsahuje 100 ml roztoku.

Přípravek Zoledronic acid medac se dodává v baleních obsahujících 1 lahvičku nebo ve vícečetných baleních po 4 krabičkách, přičemž každé obsahuje 1 lahvičku. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Další informace o nakládání s přípravkem Zoledronic acid medac 4 mg/100 ml infuzní roztok zahrnující instrukce o přípravě redukovaných dávek při použití lahviček přípravku Zoledronic acid medac připravených k použití jsou uvedeny v bodě 4.2.

Během přípravy infuze musí být dodržen aseptický postup. Pouze pro jednorázové použití.

Smí být použit pouze čirý, bezbarvý roztok bez částic.

Zdravotnickým pracovníkům se důrazně doporučuje, aby nelikvidovali nevyužitý přípravek Zoledronic acid medac v lokálním odpadovém systému.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

medac
Gesellschaft für klinische
Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/12/779/004
EU/1/12/779/005

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 3. srpen 2012.
Datum posledního prodloužení registrace: 28. duben 2017.

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

PŘÍLOHA II

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

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Německo

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 (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR 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 S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

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

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

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

• Další opatření k minimalizaci rizik

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí zavedení informační karty pacienta týkající se osteonekrózy čelisti.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA PRO 1 LAHVIČKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zoledronic acid medac 4 mg/100 ml infuzní roztok

acidum zoledronicum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna lahvička obsahuje acidum zoledronicum 4 mg (jako monohydrát).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

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

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Infuzní roztok.

1 lahvička o objemu 100 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze k jednorázovému použití.

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:

Doba použitelnosti léčivého přípravku po prvním otevření viz příbalová informace.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Chraňte před mrazem.

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/12/779/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

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 (BEZ BLUE BOXU)

KRABÍČKA PRO 1 LAHVIČKU JAKO SOUČÁST VÍCEČETNÉHO BALENÍ SLOŽENÉHO ZE 4 LAHVIČEK

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zoledronic acid medac 4 mg/100 ml infuzní roztok

acidum zoledronicum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna lahvička obsahuje acidum zoledronicum 4 mg (jako monohydrát).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

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

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Infuzní roztok.

1 lahvička o objemu 100 ml. Složka vícečetného balení, není určeno k samostatnému prodeji.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze k jednorázovému použití.

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:

Doba použitelnosti léčivého přípravku po prvním otevření viz příbalová informace.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Chraňte před mrazem.

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/12/779/005

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato.

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zoledronic acid medac 4 mg/100 ml infuzní roztok

acidum zoledronicum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna lahvička obsahuje acidum zoledronicum 4 mg (jako monohydrát).

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 k jednorázovému použití.

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:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Chraňte před mrazem.

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

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/12/779/004
EU/1/12/779/005

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato.

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

ŠTÍTEK NA VÍCEČETNÝCH BALENÍCH SE 4 LAHVIČKAMI ZABALENÝMI V TRANSPARENTNÍ FÓLII (VČETNĚ BLUE BOXU)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zoledronic acid medac 4 mg/100 ml infuzní roztok

acidum zoledronicum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna lahvička obsahuje acidum zoledronicum 4 mg (jako monohydrát).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

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

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Infuzní roztok.

Vícečetné balení: 4 x 1 lahvička o objemu 100 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze k jednorázovému použití.

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:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Chraňte před mrazem.

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/12/779/005

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

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

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Zoledronic acid medac 4 mg/100 ml infuzní roztok

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 medac a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude Zoledronic acid medac podávána
3. Jak se Zoledronic acid medac používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Zoledronic acid medac uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Zoledronic acid medac a k čemu se používá

Léčivou látkou obsaženou v přípravku Zoledronic acid medac je kyselina zoledronová, která patří do skupiny látek nazývaných bisfosfonáty. Kyselina zoledronová působí tak, že se sama naváže v kostech a zpomaluje rychlost přeměny kostí. Používá se:

- **k prevenci kostních komplikací**, například zlomenin u dospělých pacientů s kostními metastázami (rozsev nádoru z původního místa do kosti);
- **ke snížení množství kalcia** v krvi u dospělých pacientů s příliš vysokou hladinou kalcia vyvolanou nádorovým onemocněním. Nádory mohou zrychlit normální přeměnu kostí takovým způsobem, že je uvolňování kalcia z kostí zvýšeno. Tento stav je známý jako hyperkalcemie vyvolaná nádorem (TIH).

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude Zoledronic acid medac podávána

Pečlivě dodržujte všechny instrukce, které Vám dal Váš lékař.

Lékař před zahájením léčby přípravkem Zoledronic acid medac provede vyšetření krve a bude v pravidelných intervalech kontrolovat Vaši odpověď na léčbu.

Přípravek Zoledronic acid medac vám nesmí být podán

- jestliže kojíte.
- jestliže jste alergický(á) na kyselinu zoledronovou, jiné bisfosfonáty (skupina látek, do které Zoledronic acid medac patří) nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před podáním přípravku Zoledronic acid medac se poraďte se svým lékařem:

- jestliže trpíte nebo jste trpěl(a) **onemocněním ledvin;**
- jestliže trpíte nebo jste trpěl(a) **bolestí, otokem nebo znečitlivěním** čelisti, a pocitem ztěžknutí čelisti nebo vikláním zubů; lékař Vám může doporučit vyšetření zubním lékařem před zahájením léčby přípravkem Zoledronic acid medac;
- jestliže proděláváte **ošetření zubů** nebo máte podstoupit zubní chirurgický výkon; řekněte svému zubnímu lékaři, že užíváte přípravek Zoledronic acid medac a svého lékaře informujte o ošetření zubů.

Během léčby přípravkem Zoledronic acid medac byste měl(a) provádět správnou ústní hygienu (včetně pravidelného čištění zubů) a podstupovat pravidelné kontroly u zubního lékaře.

Neprodleně kontaktujte svého lékaře a zubního lékaře, pokud se u Vás vyskytnou jakékoli problémy v dutině ústní nebo se zuby, například viklání zubů, bolest nebo otok, nehojící se vředy nebo výtok, neboť by se mohlo jednat o známky onemocnění nazývaného osteonekróza čelisti.

U pacientů, kteří podstupují chemoterapii a/nebo radioterapii, užívají steroidy, podstupují zubní chirurgický výkon, nechodí na pravidelné kontroly k zubnímu lékaři, trpí onemocněním dásní, jsou kuřáci nebo byli dříve léčeni bisfosfonátem (používá se k léčbě nebo prevenci poruch kostí), může existovat vyšší riziko rozvoje osteonekrózy čelisti.

U pacientů léčených Zoledronic acid medac byly hlášeny snížené hladiny vápníku v krvi (hypokalcémie), které někdy vedou ke svalovým křečím, suché kůži a pocitům pálení. Jako sekundární (druhotné) příznaky při závažné hypokalcémii byly hlášeny nepravidelný srdeční tep (srdeční arytmie), záchvaty, křeče a svalové záškuby (tetanie). V některých případech může být hypokalcémie život ohrožující. Pokud se některý z výše uvedených příznaků u Vás objeví, okamžitě informujte svého lékaře. Pokud jste před zahájením léčby trpěl(a) hypokalcémií, musí být hypokalcémie před podáním první dávky přípravku Zoledronic acid medac upravena. Bude Vám podáváno přiměřené množství vápníku a vitamínu D.

Pacienti ve věku 65 let a starší

Přípravek Zoledronic acid medac může být podáván lidem ve věku 65 let a starším. Nejsou žádné důkazy, které by doporučovaly jakákoli zvláštní opatření.

Děti a dospívající

Podávání Zoledronic acid medac dospívajícím a dětem do 18 let se nedoporučuje.

Další léčivé přípravky a přípravek Zoledronic acid medac

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Je zvlášť důležité, abyste svému lékaři sdělil(a), zda užíváte:

- Aminoglykosidy (druh léků používaných k léčbě závažných infekcí), kalcitonin (druh léku používaného k léčbě postmenopauzální osteoporózy a hyperkalcémie), kličková (loop) diuretika (druh léku určeného k léčbě vysokého krevního tlaku nebo edému) nebo jiné léky snižující hladinu vápníku, protože kombinace těchto léků s bisfosfonáty může být příčinou přílišného snížení hladiny kalcia v krvi.
- Thalidomid (lék užívaný k léčbě určitých typů rakoviny krve postihující kost) nebo jiné léky, které mohou poškodit ledviny.
- Jiné léky, které také obsahují kyselinu zoledronovou a používají se k léčbě osteoporózy a jiných postižení kostí nerakovinného původu, nebo jiný bisfosfonát, protože kombinovaný účinek těchto léků užívaných současně s přípravkem Zoledronic acid medac není známý.
- Antiangiogenní léčivé přípravky (používané k léčbě rakoviny), protože jejich kombinace s kyselinou zoledronovou byla spojována se zvýšeným rizikem výskytu osteonekrózy čelisti (OČ).

Těhotenství a kojení

Přípravek Zoledronic acid medac Vám nemá být podán, jestliže jste těhotná. Informujte svého lékaře o tom, že jste nebo si myslíte, že můžete být těhotná.

Přípravek Zoledronic acid medac Vám nesmí být podán, jestliže kojíte.

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Ve velmi vzácných případech byla s užitím kyseliny zoledronové hlášena otupělost a ospalost. Měl(a) byste být proto opatrný(á), když řídíte nebo obsluhujete stroje, anebo vykonáváte jiné činnosti vyžadující plnou pozornost.

Přípravek Zoledronic acid medac obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se Zoledronic acid medac používá

- Přípravek Zoledronic acid medac musí být podáván zdravotnickými pracovníky vyškolenými v podávání bisfosfonátů intravenózně, tj. nitrožilně.
- Lékař Vám doporučí vypít dostatečné množství vody před každou léčbou tak, aby bylo zabráněno dehydrataci.
- Pečlivě dodržujte všechny další instrukce, které Vám dal Váš lékař, nebo lékárník zdravotní sestry.

Kolik přípravku Zoledronic acid medac se podává

- Obvyklá jednotlivá dávka je 4 mg.
- Jestliže trpíte onemocněním ledvin, lékař Vám, podle závažnosti onemocnění ledvin, naordinuje nižší dávku.

Jak často se přípravek Zoledronic acid medac podává

- Pokud jste léčen(a) za účelem prevence kostních komplikací způsobených metastázami v kostech, bude Vám podávána jedna infuze přípravku Zoledronic acid medac každé tři až čtyři týdny.
- Pokud jste léčen(a) za účelem snížení množství kalcia v krvi, bude Vám zpravidla podána jedna infuze přípravku Zoledronic acid medac.

Jak se přípravek Zoledronic acid medac podává

- Přípravek Zoledronic acid medac se podává formou kapací nitrožilní infuze, která musí trvat nejméně 15 minut a má být podávána jako samostatný intravenózní roztok oddělenou infuzní linkou.

Pacientům, jejichž krevní hladiny vápníku nejsou dost vysoké, budou navíc předepsány denní doplňkové dávky kalcia a vitamínu D.

Jestliže Vám bylo podáno více přípravku Zoledronic acid medac, než mělo být

Pokud Vám byly podány vyšší dávky, než jsou doporučované, musíte být pečlivě sledován(a) Vaším lékařem. Důvodem jsou možné změny v hladinách sérových elektrolytů (např. abnormální hladiny vápníku, fosforu a hořčíku) a/nebo poruchy funkce ledvin, včetně těžkého poškození ledvin. Jestliže se hodnoty vápníku příliš sníží, může být vápník doplněn v infuzi.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Nejčastější nežádoucí účinky jsou obvykle mírné a po krátké době pravděpodobně vymizí.

Okamžitě informujte svého lékaře, pokud se u Vás projeví následující vážné nežádoucí účinky:

Časté: mohou postihovat až 1 z 10 lidí

- Vážné poškození ledvin (zjistí Váš lékař určitými specifickými krevními testy).
- Nízká hladina vápníku v krvi.

Méně časté: mohou postihovat až 1 ze 100 lidí

- Bolest v ústech, bolest zubů a/nebo čelisti, otoky nebo nehojící se vředy v ústech nebo čelisti, výtok, necitlivost nebo pocit těžké čelisti nebo vypadnutí zubu. Může jít o příznaky kostního poškození čelisti (osteonekróza). Pokud se u Vás během léčby přípravkem Zoledronic acid medac nebo po ukončení léčby projeví tyto příznaky, okamžitě to sdělte svému lékaři a zubnímu lékaři.
- Nepravidelný srdeční rytmus (fibrilace síní) byl zjištěn u pacientek, které používaly kyselinu zoledronovou k léčbě postmenopauzální osteoporózy. V současné době není jasné, zda kyselina zoledronová tento nepravidelný srdeční rytmus způsobuje, ale pokud se u Vás tyto příznaky po použití kyseliny zoledronové projeví, informujte okamžitě svého lékaře.
- Závažné alergické reakce: dušnost, otoky zejména na obličej a krku.

Vzácné: mohou postihovat až 1 z 1 000 lidí

- Jako následek nízkých hodnot vápníku: nepravidelný srdeční tep (srdeční arytmie; sekundárně po hypokalcémii).
- Porucha funkce ledvin zvaná Fanconioho syndrom (určí lékař ze vzorku Vaší moči).

Velmi vzácné: mohou postihovat až 1 z 10 000 lidí

- Jako následek nízkých hodnot vápníku: křeče, pocit necitlivosti a tetanie (sekundárně po hypokalcémii).
- 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.
- Velmi vzácně se vyskytla osteonekróza postihující vyjma čelisti i jiné části těla, zejména kyčel nebo stehenní kost. Pokud se u Vás během léčby přípravkem Zoledronic acid medac nebo po ukončení léčby objeví nová bolest, zhoršení bolesti či bolest a ztuhlost okamžitě to sdělte svému lékaři.

Informujte svého lékaře, co nejdříve je to možné, o jakémkoliv z následujících nežádoucích účinků:

Velmi časté: mohou postihovat více než 1 z 10 lidí

- Nízká hladina fosfátů v krvi.

Časté: mohou postihovat až 1 z 10 lidí

- Bolest hlavy a chřipce podobné příznaky, jako je horečka, únava, slabost, ospalost, zimnice, bolesti kloubů a svalů. Ve většině případů není nutná specifická léčba a příznaky po krátkém čase mizí (několik hodin nebo dnů).
- Zažívací potíže, jako je např. nevolnost, zvracení a ztráta chuti k jídlu.
- Zánět spojivek.
- Snížený počet červených krvinek (anemie).

Méně časté: mohou postihovat až 1 ze 100 lidí

- Reakce přecitlivělosti.
- Nízký krevní tlak.
- Bolestivost na hrudi.
- Reakce na kůži (zarudnutí a zduření) v místě infuze, vyrážka, svědění.
- Vysoký krevní tlak, dušnost, závratě, poruchy spánku, poruchy chuti, třes, brnění nebo necitlivost horních nebo dolních končetin, průjem, bolest břicha, sucho v ústech.
- Nízký počet bílých krvinek a krevních destiček.
- Nízká hladina hořčíku a draslíku v krvi. Lékař provede nezbytná hodnocení.

- Zvýšení tělesné hmotnosti.
- Zvýšené pocení.
- Ospalost.
- Rozmazané vidění, slzení očí, citlivost očí na světlo.
- Náhlý pocit chladu s mdlobou nebo skleslostí až kolaps.
- Obtíže při dýchání se sípotem nebo kašláním.
- Kopřivka.

Vzácné: mohou postihovat až 1 z 1 000 lidí

- Zpomalený tlukot srdce.
- Zmatenost.
- 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.
- Intersticiální onemocnění plic (zánět tkáně obklopující plicní sklípky).
- Příznaky podobné chřipce zahrnující artritidu a otoky kloubů.
- Bolestivé zarudnutí a/nebo otok očí.

Velmi vzácné: mohou postihovat až 1 z 10 000 lidí

- Omdlévání způsobené nízkým krevním tlakem.
- Silné bolesti kostí, svalů a/nebo kloubů, občas zneschopňující.

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 medac uchovávat

Váš lékař, lékárník nebo zdravotní sestra vědí, jak se Zoledronic acid medac správně uchovává (viz bod 6).

Přípravek Zoledronic acid medac infuzní roztok má být použit přednostně okamžitě. Pokud není roztok použit okamžitě, má být uchováván v chladničce při teplotě 2 °C – 8 °C.

6. Obsah balení a další informace

Co Zoledronic acid medac obsahuje

- Léčivou látkou je acidum zoledronicum. Jedna lahvička obsahuje acidum zoledronicum 4 mg.
- Dalšími složkami jsou: mannitol, natrium-citrát a voda na injekci.

Jak přípravek Zoledronic acid medac vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Zoledronic acid medac se dodává ve formě infuzního roztoku ve 100ml bezbarvé skleněné lahvičce (typu I) s pryžovou zátkou (halobutyl s potahem fluoropolymeru) a hliníkovým odtrhávacím uzávěrem. Jedna lahvička obsahuje 100 ml roztoku.

Přípravek Zoledronic acid medac se dodává v baleních obsahujících 1 lahvičku nebo ve vícečetných baleních obsahujících 4 balení, přičemž každé obsahuje 1 lahvičku. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

medac

Gesellschaft für klinische

Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Německo

Tato příbalová informace byla naposledy revidována MM.RRRR.

Další zdroje informací

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

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky

Jak připravit a aplikovat Zoledronic acid medac

- Zoledronic acid medac 4 mg/100 ml infuzní roztok obsahuje 4 mg kyseliny zoledronové ve 100 ml infuzního roztoku pro okamžité použití u pacientů s normální funkcí ledvin.
- Pouze pro jednorázové použití. Veškerý nevyužitý roztok má být zlikvidován. Smí být použit pouze čirý, bezbarvý roztok bez částic. Během přípravy infuze musí být dodržen aseptický postup.
- Z mikrobiologického hlediska má být infuzní roztok použit okamžitě po prvním otevření. Pokud není použit okamžitě, je uchovávání před použitím v plné zodpovědnosti uživatele. Normálně by doba uchovávání neměla být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek. Chlazený roztok musí být před podáním temperován na pokojovou teplotu.
- Roztok obsahující kyselinu zoledronovou nesmí být dále ředěn nebo mísen s jinými infuzními roztoky. Podává jako jednorázová 15minutová nitrožilní infuze v oddělené infuzní lince. Před a po aplikaci přípravku Zoledronic acid medac musí být posouzena hydratace pacienta a zajištěno jeho odpovídající zavodnění.
- Přípravek Zoledronic acid medac 4 mg/100 ml infuzní roztok může být podán okamžitě bez další přípravy pacientům s normální funkcí ledvin. U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin by měly být připraveny nižší dávky podle níže uvedených instrukcí.

Při přípravě redukováných dávek pro pacienty s výchozím stavem $CL_{cr} \leq 60$ ml/min použijte tabulku 1. Odstraňte z lahvičky uvedený objem roztoku přípravku Zoledronic acid medac a nahradte jej stejným objemem sterilního 0,9% injekčního roztoku chloridu sodného (9 mg/ml) nebo 5% injekčního roztoku glukózy.

Zoledronic acid medac se nesmí mísit s roztoky obsahujícími kalcium nebo jiné dvojmocné kationty, jako je laktátový Ringerův roztok.

Tabulka 1: Příprava redukováných dávek přípravku Zoledronic acid medac 4 mg/100 ml infuzní roztok

Výchozí stav clearance kreatininu (ml/min)	Odstraňte následující množství přípravku Zoledronic acid medac infuzní roztok (ml)	Nahrad'te následujícím objemem sterilního injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo 5% injekčního roztoku glukózy (ml)	Stanovená dávka (mg kyseliny zoledronové ve 100 ml)
50-60	12,0	12,0	3,5
40-49	18,0	18,0	3,3
30-39	25,0	25,0	3,0

*Dávky byly vypočteny použitím cílové AUC 0,66 (mg•hr/l) ($CL_{cr} = 75$ ml/min). U redukováné dávky pro pacienty s poškozením ledvin je očekáváno dosažení stejné AUC, jaká byla zjištěna u pacientů s clearance kreatininu 75 ml/min.

- Studie provedené se skleněnými lahvičkami a několika typy infuzních vaků a infuzních hadiček vyrobených z polyvinylchloridu, polyethylenu a polypropylenu (předplněnými 0,9% injekčním roztokem chloridu sodného (9 mg/ml) nebo 5% roztokem glukózy) neprokázaly inkompatibilitu s kyselinou zoledronovou.
- Vzhledem k tomu, že o kompatibilitě přípravku Zoledronic acid medac s jinými intravenózně podávanými látkami nejsou žádné údaje, nesmí být přípravek Zoledronic acid medac mísen s jinými léky/látkami a má být vždy podáván samostatnými infuzními hadičkami.

Jak uchovávat Zoledronic acid medac

- Zoledronic acid medac uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.
- Zoledronic acid medac nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti uvedené na lahvičce a krabičce za Použitelné do:
- Zoledronic acid medac infuzní roztok připravený k použití má být nejlépe okamžitě použit. Pokud není roztok použit okamžitě, je uchovávání před použitím v plné zodpovědnosti uživatele a má se uchovávat v chladničce při teplotě 2 °C – 8 °C.
- Celková doba mezi naředěním, uchováním v chladničce a ukončením podávání nesmí překročit 96 hodin.
- Chraňte před mrazem.