

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zoledronic acid Mylan 4 mg/5 ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička s 5 ml koncentrátem obsahuje acidum zoledronicum 4 mg (jako acidum zoledronicum monohydricum).

Jeden ml koncentrátem obsahuje acidum zoledronicum 0,8 mg (jako acidum zoledronicum monohydricum).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok.

Čirý a 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 pokročilým maligním onemocněním postihujícím kosti.
- Léčba dospělých pacientů s hyperkalcemií vyvolanou nádorovým onemocněním (TIH).

4.2. Dávkování a způsob podání

Přípravek Zoledronic acid Mylan musí být předepisován a podáván pacientům pouze zdravotnickými pracovníky se zkušenostmi s intravenózní aplikací bisfosfonátů. Pacientům léčeným přípravkem Zoledronic acid Mylan má být k dispozici příbalová informace a patientská informační karta.

Dávkování

Prevence kostních příhod u pacientů s pokročilým maligním onemocněním postihujícím kosti

Dospělí a starší lidé

Doporučená dávka k prevenci kostních příhod u pacientů s pokročilým maligním onemocněním postihujícím kosti je 4 mg kyseliny zoledronové každé 3 až 4 týdny.

Pacientům má být také denně perorálně podán doplněk obsahující 500 mg kalcia a 400 IU 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.

Porucha funkce ledvin

TIH:

U pacientů s TIH trpících současně těžkou poruchou funkce ledvin se smí o léčbě přípravkem Zoledronic acid Mylan 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 přípravkem Zoledronic acid Mylan stanoven sérový kreatinin a clearance kreatininu (CLcr). CLcr se vypočte ze sérového kreatininu pomocí Cockcroft-Gaultova vzorce. Zoledronic acid Mylan se nedoporučuje podávat pacientům, kteří již před zahájením léčby trpí těžkou poruchou 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.

U pacientů s kostními metastázami a s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin před zahájením léčby, které bylo pro tuto skupinu pacientů definováno jako CLcr 30-60 ml/min, se doporučuje následující dávkování přípravku Zoledronic acid Mylan (viz bod 4.4):

Výchozí hodnoty clearance kreatininu (ml/min)	Doporučené dávkování kyseliny zoledronové *
---	---

> 60	4,0 mg kyseliny zoledronové
50-60	3,5 mg* kyseliny zoledronové
40-49	3,3 mg* kyseliny zoledronové
30-39	3,0 mg* kyseliny zoledronové

* Dávky byly vypočteny z předpokládané 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 přípravku Zoledronic acid Mylan a při zhoršení renálních funkcí musí být léčba přerušena. V klinických studiích byla porucha funkce ledvin definována 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 přípravkem Zoledronic acid Mylan má být obnovena stejnou dávkou, která byla podávána před přerušením.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost kyseliny zoledronové u dětí ve věku 1 rok až 17 let nebyla stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodě 5.1, ale na jejich základě nelze doporučit dávkování.

Způsob podání

Intravenózní podání.

Přípravek Zoledronic acid Mylan, dále naředěný ve 100 ml (viz bod 6.6), má být podáván jako jednorázová intravenózní infuze po dobu alespoň 15 minut.

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin jsou doporučené redukováné dávky kyseliny zoledronové (viz bod "Dávkování" výše a bod 4.4).

Instrukce pro přípravu redukováných dávek přípravku Zoledronic acid Mylan

Odeberte odpovídající objem koncentráту pro infuzní roztok:

- 4,4 ml pro dávku 3,5 mg
- 4,1 ml pro dávku 3,3 mg
- 3,8 ml pro dávku 3,0 mg

Návod k naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6. Odebrané množství koncentráту pro infuzní roztok musí být dále naředěno ve 100 ml sterilního injekčního 0,9% roztoku chloridu sodného nebo v roztoku 5% glukózy. Dávka musí být podána v jedné intravenózní infuzi po dobu nejméně 15 minut.

Zoledronic acid Mylan nesmí být mísen s infuzními roztoky obsahujícími kalcium nebo jiné bivalentní kationty, jako je laktátový Ringerův roztok, a musí být podáván odděleně jako samostatný intravenózní roztok oddělenou infuzní linkou.

Před a po podání přípravku Zoledronic acid Mylan 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 přípravku Zoledronic acid Mylan musí být posouzen stav pacienta, aby byla zajištěna dostatečná hydratace.

U pacientů s rizikem srdečního selhání je nutné zabránit nadměrné hydrataci.

Po zahájení terapie přípravkem Zoledronic acid Mylan musí být pečlivě sledovány standardní metabolické parametry související s hyperkalcemií, jako jsou sérové hladiny kalcia, fosfátu a magnesia. Objeví-li se hypoklacemie, hypofosfatemie nebo hypomagnesemie, může být nezbytná krátkodobá suplementační terapie. Pacienti s neléčenou hyperkalcemií mají obvykle do jisté míry poškozenou funkci ledvin, proto je nutné uvažovat o pečlivém sledování ledvinných funkcí.

K léčbě osteoporózy a Pagetovy choroby kostí jsou k dispozici i jiné přípravky obsahující léčivou látku kyselinu zoledronovou. Pacienti léčení přípravkem Zoledronic acid Mylan nemají být současně léčení takovými léčivými přípravky nebo jinými bisfosfonáty, protože kombinované účinky těchto látek nejsou známy.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s TIH a zjištěným zhoršováním funkcí ledvin musí být velmi dobře posouzen jejich stav a zvaženo, zda přínos léčby přípravkem Zoledronic acid Mylan převáží možné riziko léčby.

Při rozhodnutí léčit pacienty s kostními metastázami pro prevenci kostních příhod se má 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, 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 přípravku Zoledronic acid Mylan musí být pacientům stanovena hladina sérového kreatininu. U pacientů s kostními metastázami a s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin se doporučuje zahájit léčbu nižšími dávkami kyseliny zoledronové. U pacientů, u kterých bylo v průběhu léčby prokázáno zhoršení funkce ledvin, musí být léčba přípravkem Zoledronic acid Mylan 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 Mylan 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 s těžkou poruchou 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 TIH a $\geq 265 \mu\text{mol/l}$ nebo $\geq 3,0 \text{ mg/dl}$ u pacientů s karcinomem a kostními metastázami) a pouze omezenému množství farmakokinetických údajů u těchto pacientů (clearance kreatininu $< 30 \text{ ml/min}$) se podávání přípravku Zoledronic acid Mylan pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin nedoporučuje.

Porucha funkce jater

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater je k dispozici jen omezené množství klinických údajů, a proto nemohlo být dáno specifické doporučení pro tuto skupinu pacientů.

Osteonekróza

Osteonekróza čelisti

U pacientů používajících kyselinu zoledronovou byly v klinických studiích méně často hlášeny případy osteonekrózy čelisti (OČ). 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).

U pacientů s nehojícími se lézemi měkkých tkání v ústech má být s výjimkou akutních medicínských stavů zahájení léčby nebo nového cyklu léčby odloženo. Před zahájením léčby bisfosfonáty je u pacientů s konkomitantními rizikovými faktory doporučeno příslušné vyšetření s preventivním ošetřením a individuálním vyhodnocením poměru prospěchu-rizika.

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, komorbidity (např. anémie, koagulopatie, infekce), kouření.
- Konkomitantní terapie: chemoterapie, inhibitory angiogeneze (viz bod 4.5), radioterapie krku a hlavy, kortikosteroidy.
- Stomatologická onemocnění v anamnéze, špatná ústní hygiena, periodontální onemocnění, invazivní stomatologické výkony (např. extrakce zubů) a špatně naléhající zubní protézy.

Všichni pacienti mají být vyzváni, aby během léčby Zoledronic acid Mylan udržovali dobrou ústní hygienu, absolvovali rutinní vyšetření chrupu a okamžitě hlásili jakékoli příznaky v ústech, jako je kývání zubů, bolest nebo otoky nebo nehojící se vředy nebo výtok. Během léčby mají být invazivní stomatologické procedury prováděny pouze po pečlivém vyhodnocení a při nastávajícím podávání kyseliny zoledronové mají být vyloučena. U pacientů, u nichž se osteonekróza čelisti vyvine během bisfosfonátové léčby, může stomatologický výkon zhoršit stav. Neexistují data, která by dokládala,

že vysazení léčby bisfosfonáty snižuje u pacientů vyžadujících stomatologický výkon riziko osteonekrózy čelisti.

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 zvaženo dočasné přerušování léčby kyselinou zoledronovou.

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 zvažovat 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 kyselinou zoledronovou.

Bolesti muskuloskeletálního systému

Z postmarketingových zkušeností byly hlášeny silné bolesti kostí, kloubů a/nebo svalů, občas zneschopňující pacienty používající kyselinu zoledronovou tak, jak je popsáno v bodech 4.1 a 4.2. Nicméně tato hlášení byla řídká. Doba do 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 třísele, často sdružené na zobrazovacích vyšetřeních s obrazem typickým pro stresové zlomeniny (neobvyklé nízkotraumatické zlomeniny, v angličtině známé jako „insufficiency fractures“), týdnů až měsíců před manifestací kompletní zlomeniny femuru. Zlomeniny jsou často oboustranné, proto je nutné u pacientů léčených bisfosfonáty, kteří utrpěli zlomeninu diafýzy femuru, vyšetřit i kontralaterální femur. Rovněž bylo zaznamenáno špatné hojení těchto zlomenin. U pacientů, u kterých je podezření na atypickou zlomeninu femuru, je třeba při hodnocení jejich stavu zvažovat i přerušování 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.

Hypokalcemie

U pacientů léčených přípravkem Zoledronic Acid Mylan byla hlášena hypokalcemie. V důsledku těžké hypokalcemie byly hlášeny srdeční arytmie a neurologické nežádoucí účinky (zahrnující křeče, hypestезii a tetanii). Byly hlášeny případy závažné hypokalcemie vyžadující hospitalizaci. V některých případech může být hypokalcemie život ohrožující (viz bod 4.8). Při podávání Zoledronic Acid Mylan spolu s léčivými přípravky, které mohou způsobit hypokalcemii, je nutné dbát opatrnosti, protože mohou mít synergní účinek vyústující v závažnou hypokalcemii (viz bod 4.5). Před zahájením léčby přípravkem Zoledronic Acid Mylan má být změřena hladina vápníku v séru a upravena hypokalcemie. Pacientům má být dodáváno přiměřené množství vápníku a vitamínu D.

Přípravek Zoledronic acid Mylan obsahuje sodík

Tento přípravek obsahuje méně než 1mmol sodíku (23 mg) v jedné injekční lahvičce, tj. v podstatě je „bez sodíku“.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

V klinických studiích byla kyselina zoledronová podávána souběžně s běžně používanými cytostatiky, 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 přípravek Zoledronic acid Mylan používán 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 Zoledronic acid Mylan podáván v kombinaci s thalidomidem.

Opatrnost je nutná, pokud je přípravek Zoledronic Acid Mylan podáván 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 známo. Zoledronic acid Mylan nemá být během těhotenství podáván. Ženám ve fertilním věku má být doporučeno vyhnout se otěhotnění.

Kojení

Není známo, zda je kyselina zoledronová vylučována do mateřského mléka. Zoledronic acid Mylan je kontraindikován 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 hypokalcemií

(skupinovým účinkem bisfosfonátů), dystocií 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 přípravku Zoledronic acid Mylan.

4.8. Nežádoucí účinky

Přehled bezpečnostního profilu

Během tří dnů po podání kyseliny zoledronové byly často 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 čelisti, reakce akutní fáze, hypokalcemie, fibrilace síní, anafylaxe, intersticiální onemocnění plic. Frekvence pro každé z těchto identifikovaných rizik jsou uvedeny v Tabulce 1.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Následující nežádoucí účinky, uvedené níže v Tabulce 1, byly získány z klinických studií a postmarketingového sledování, převážně při dlouhodobé léčbě 4 mg kyselinou zoledronovou:

Tabulka 1

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:	Anemie
Méně časté:	Trombocytopenie, leukopenie
Vzácné:	Pancytopenie
Poruchy imunitního systému	
Méně časté:	Hypersenzitivní reakce
Vzácné:	Angioneurotický edém
Psychiatrické poruchy	
Méně časté:	Úzkost, poruchy spánku
Vzácné:	Zmatenost
Poruchy nervového systému	
Časté:	Bolesti hlavy
Méně časté:	Závratě, parestezie, dysgeuzie, hypestezie, hyperestezie, tremor, somnolence
Velmi vzácné:	Křeče, hypestezie a tetanie (v důsledku hypokalcemie)
Poruchy oka	
Časté:	Konjunktivitida
Méně časté:	Rozmazané vidění, skleritida a zánět očníce
Vzácné:	Uveitida
Velmi vzácné:	Episkleritida
Srdeční poruchy	
Méně časté:	Hypertenze, hypotenze, fibrilace síní, hypotenze vedoucí k synkopě nebo oběhovému kolapsu
Vzácné:	Bradykardie, srdeční arytmie (v důsledku hypokalcemie)
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:	Bolest 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 Fanconioho 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, indurace), bolest 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 s kyselinou zoledronovou, podávanou 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 reakce) 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 popsány případy osteonekrózy čelisti, převážně u pacientů s maligním nádorovým onemocněním léčených léčivými přípravky inhibujícími kostní resorpci, jako je kyselina zoledronová (viz bod 4.4). Mnoho těchto pacientů také dostávalo chemoterapii a kortikosteroidy a mělo příznaky lokální infekce, včetně osteomyelitidy. Většina hlášení se týkala pacientů s maligním onemocněním 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 placebo 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 0,6% (22 z 3852) u pacientů používajících placebo. Tento nežádoucí účinek pozorovaný ve studii nebyl zaznamenán v jiných studiích s kyselinou zoledronovou, včetně studií s kyselinou zoledronovou 4 mg podávanou 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, myalgie, bolest hlavy, bolest končetin, nauzeu, zvracení, průjem, artralgie a artritidu s následnými otoky kloubů. Nastupuje ≤ 3 dny po infuzi kyseliny zoledronové a reakce je také známá pod názvy “flu-like syndrom” (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 hypokalcemií

Hypokalcemie 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 hypokalcemie a sekundárním výskytem srdeční arytmie. Dále existují důkazy o souvislosti mezi hypokalcemií a sekundárními neurologickými nežádoucími účinky hlášenými v těchto případech, které zahrnují křeče, hypestezii 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

Kyselina zoledronová 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, antiangiogenní účinek a analgetický účinek.
- *In vitro*: Inhibice osteoblastické proliferace, přímý cytostatický a proapoptotický účinek na nádorové buňky, synergický cytostatický účinek spolu s ostatními protinádorovými léčivými přípravky, antiadhezivní/antiinvazivní působení.

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

První randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná 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 bolesti 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 2.

V druhé studii, kde byly zahrnuty solidní nádory jiné než karcinom prsu a prostaty, snížila kyselina zoledronová 4 mg významně počet pacientů s SRE a 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 3.

Tabulka 2: 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 (počet)	214	208	214	208	214	208
Procento pacientů s	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 3: Výsledky účinnosti (solidní nádory jiné než karcinom prsu nebo prostaty)

	<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	257	250	257	250	257	250
Procento pacientů	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 s 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 4.

Tabulka 4: Výsledky účinnosti (pacienti s karcinomem prsu a mnohočetným myelomem)

	Jakákoliv SRE (+TIH)		Zlomeniny*		Radiční léčba kostí	
	kyselina zoledronová 4 mg	Pam 90 mg	kyselina zoledronová 4 mg	Pam 90 mg	kyselina zoledronová 4 mg	Pam 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

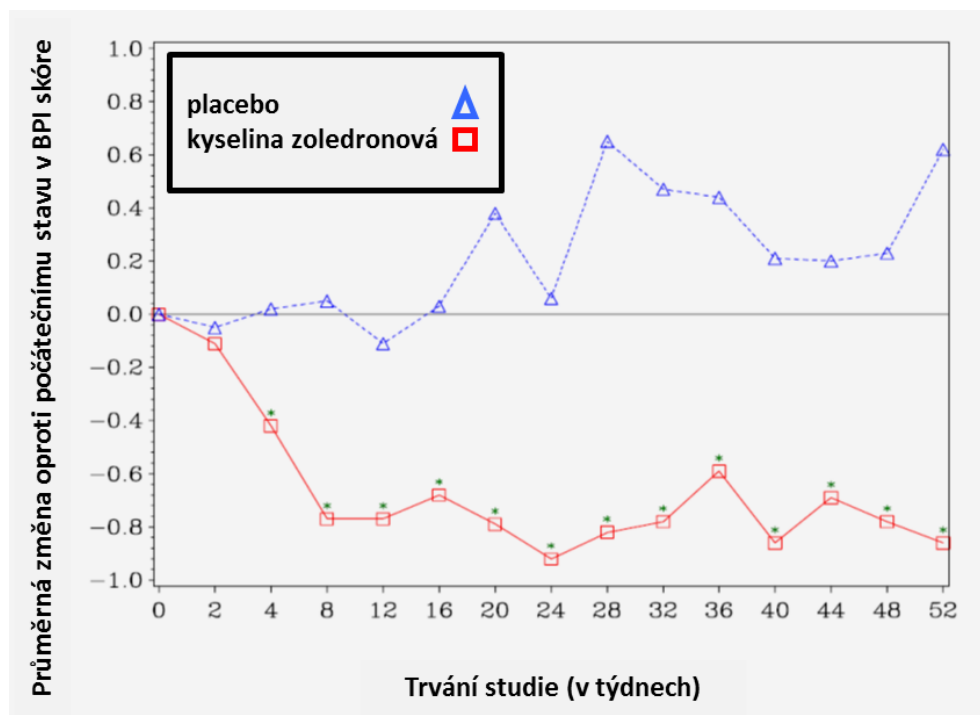
NA Nebylo aplikovatelné

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, oproti 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 signifikantně 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 (Graf 1). Hodnocení bolesti ve skupině s kyselinou zoledronovou bylo konzistentně pod úrovní počátečního stavu a bylo provázáno trendem snížení užívání analgetik.

Graf 1: Průměrná změna oproti počátečnímu stavu v BPI skóre. Statisticky významné rozdíly jsou vyznačeny (*p< 0,05) pro srovnání mezi typy léčby (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 3 491 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 90 mg pamidronátu, 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 kyseliny zoledronové 4 mg a 8 mg i 7. den. Byla pozorována následující míra odpovědi:

Tabulka 5: 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 byla 4 dny. Medián doby do relapsu (znovuzvýšení albuminem korigované hladiny kalcia v séru na $\geq 2,9$ mmol/l) byla 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 69 pacientů s relapsem nebo refrakterních na počáteční léčbu (kyselina zoledronová 4 mg, 8 mg nebo pamidronát 90 mg) bylo přeléčeno 8 mg kyseliny zoledronové. Frekvence odpovědí 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 (věk 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 bederní páteře (BMD) 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 6. Je použita následující konvenční klasifikace: 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).

Tabulka 6: Nežádoucí účinky sledované u pediatrických pacientů s těžkou formou osteogenesis imperfecta¹

Poruchy nervového systému	Časté:	Bolesti hlavy
Srdeční poruchy	Časté:	Tachykardie
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté:	Nazofaryngitida
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté: Časté:	Zvracení, nauzea Bolesti břicha
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Časté:	Bolesti končetin, artralgie, bolesti
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 maligního 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.

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.

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 $39 \pm 16\%$ 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.

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.

Ledvinná clearance kyseliny zoledronové korelovala s clearance kreatininu, ledvinová clearance reprezentuje $75 \pm 33\%$ 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 z clearance kreatininu 84 ml/min. U pacientů se závažným postižením ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) je dostupné jen omezené množství údajů.

Ve studiích *in vitro* vykazovala kyselina zoledronová nízkou afinitu k buněčným komponentám lidské krve s průměrem poměru koncentrace v krvi ke koncentraci v plazmě 0,59 v rozmezí koncentrací 30 ng/ml až 5000 ng/ml. Vazba k plazmatickým proteinům je nízká, s nenavázanou frakcí v rozmezí od 60 % při 2 ng/ml do 77 % při 2000 ng/ml kyseliny zoledronové.

Zvláštní populace

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 po opakovaném podání studovaných dávek zvířatům v době růstu bylo, téměř po všech dávkách, zvýšení spongiózy v metafýzách dlouhých kostí. Tyto nálezy reflektují farmakologické antiresorpční vlastnosti sloučeniny.

Hranice bezpečnosti z hlediska účinku na ledviny byly při dlouhodobém opakovaném parenterálním podávání 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 účinek

V provedených testech mutagenity a kancerogenity nebyl pro kyselinu zoledronovou pozorován ani mutagenní ani kancerogenní účinek.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Natrium-citrát
Hydroxid sodný
Kyselina chlorovodíková
Voda na injekci

6.2. Inkompatibility

Aby se zabránilo možným inkompatibilitám, musí být přípravek Zoledronic acid Mylan 4 mg/5 ml koncentrát pro injekční roztok ředěn 0,9% roztokem chloridu sodného (9 mg/ml) nebo 5% roztokem glukózy.

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s infuzními roztoky obsahujícími kalcium nebo jiné dvojmocné kationty, jako je laktátový Ringerův roztok, a má být podáván jako samostatný intravenózní roztok oddělenou infuzní linkou.

Studie s polyolefinovými vaky (předplněnými 0,9% roztokem chloridu sodného nebo 5% roztokem glukózy) neprokázaly inkompatibilitu s přípravkem Zoledronic acid Mylan.

6.3. Doba použitelnosti

2 roky.

Po naředění: Chemická a fyzikální stabilita byla prokázána na dobu 48 hodin při teplotě 2 °C - 8 °C a při teplotě 25 °C po naředění ve 100 ml 0,9% roztoku chloridu sodného (9mg/ml) nebo 100 ml 5% roztoku glukózy (minimální koncentrace: 3 mg/100 ml, maximální koncentrace: 4 mg/100 ml). Z mikrobiologického hlediska má být infuzní roztok použit okamžitě po naředění. Pokud není použit okamžitě, je doba uchovávání a podmínky před použitím v plné zodpovědnosti uživatele. Doba uchovávání nemá být delší než 24 hodiny 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.

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Podmínky uchovávání přípravku Zoledronic acid Mylan po naředění viz bod 6.3.

6.5. Druh obalu a obsah balení

Patnáctimililitrová bezbarvá skleněná injekční lahvička třídy I, uzavřená brombutylovou pryžovou zátkou s hliníkovým a plastovým flip-off uzávěrem.

Balení po 1, 4 nebo 10 injekčních lahvičkách nebo vícenásobná balení obsahující 4 individuálně balené injekční lahvičky.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Před aplikací musí být 5 ml koncentrátu z jedné injekční lahvičky nebo obsah koncentrátu odebraný dle potřeby dále naředěn ve 100 ml roztoku, který neobsahuje kalcium (0,9% injekční roztok chloridu sodného (9 mg/ml) nebo 5% roztok glukózy).

Další informace o zacházení s přípravkem Zoledronic acid Mylan, zahrnující instrukce o přípravě redukovaných dávek, 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 Mylan v lokálním odpadovém systému.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/12/786/001-004

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE /PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 23.srpna 2012

Datum posledního prodloužení registrace: 24. května 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ 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 ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

HIKMA FARMACÊUTICA (PORTUGAL) S.A.
Estrada do Rio da Mó, n°8
8-A e 8-B, Fervença
Terrugem SNT, 2705-906
Portugalsko

VIATRIS SANTE
1 Rue de Turin,
69007 Lyon
FRANCIE

STERISCIENCE Sp. z o.o.
ul. Daniszewska 10
03-230 Warszawa
Polsko

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 na 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, 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 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 musí zajistit implementaci patientské informační karty pojednávající o osteonekróze čelisti.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA NA BALENÍ PO 1 LAHVIČČE
KRABÍČKA NA BALENÍ PO 4 LAHVIČKÁCH
KRABÍČKA NA BALENÍ PO 10 LAHVIČKÁCH

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zoledronic acid Mylan 4 mg/5 ml koncentrát pro infuzní roztok
acidum zoledronicum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

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

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také natrium-citrát, hydroxid sodný, kyselinu chlorovodíkovou a vodu na injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok

1x 5 ml lahvička
4x 5 ml lahvičky
10x 5 ml lahviček

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze k jednorázovému použití.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání po naředění.

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

EXP

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

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO /ČÍSLA

EU/1/12/786/001	1 injekční lahvička
EU/1/12/786/002	4 injekčních lahviček
EU/1/12/786/003	10 injekčních lahviček

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Neuplatňuje se - odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:

NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU (BEZ BLUE BOXU)

KRABIČKA NA BALENÍ PO 1 LAHVIČCE JAKO SOUČÁST VÍCENÁSOBNÉHO BALENÍ SLOŽENÉHO ZE 4 INJEKČNÍCH LAHVIČEK

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zoledronic acid Mylan 4 mg/5 ml koncentrát pro infuzní roztok
acidum zoledronicum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

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

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také natrium-citrát, hydroxid sodný, kyselinu chlorovodíkovou a vodu na injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok

1x 5 ml lahvička. Složka vícenásobného balení, není určeno k samostatnému prodeji.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze k jednorázovému použití.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání po naředění.

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

EXP

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

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO /ČÍSLA

EU/1/12/786/004 Vícenásobné balení: 4 (4 jednotlivě balené lahvičky)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Neplatňuje se - odůvodnění přijato.

████████████████████

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU (VČETNĚ BLUE BOXU)

KRABIČKA NA VÍCENÁSOBNÉ BALENÍ PO 4 INDIVIDUÁLNĚ BALENÝCH LAHVIČKAMI ZABALENÝMI V TRANSPARENTNÍ FÓLII

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zoledronic acid Mylan 4 mg/5 ml koncentrát pro infuzní roztok
acidum zoledronicum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

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

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také natrium-citrát, hydroxid sodný, kyselinu chlorovodíkovou a vodu na injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok

Vícenásobné balení: 4 (4 jednotlivě balené lahvičky) injekční lahvičky o obsahu 5 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze k jednorázovému použití.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání po naředění.

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

EXP

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

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO /ČÍSLA

EU/1/12/786/004 Vícenásobné balení: 4 (4 jednotlivě balené lahvičky)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Neuplatňuje se - odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ETIKETA NA LAHVIČCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA /CESTY PODÁNÍ

Zoledronic acid Mylan 4 mg/5 ml koncentrát pro infuzní roztok
acidum zoledronicum
Intravenózní podání po naředění.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta
Zoledronic acid Mylan 4 mg/5 ml koncentrát pro infuzní roztok
Acidum zoledronicum

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

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

Léčivou látkou obsaženou v přípravku Zoledronic acid Mylan 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 Mylan podán

Pečlivě dodržujte všechny instrukce, které Vám dal Váš lékař.

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

Přípravek Zoledronic acid Mylan Vám nesmí být podán:

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

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Zoledronic acid Mylan se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

- jestliže trpíte nebo jste trpěl(a) **onemocněním ledvin**.
- jestliže trpíte nebo jste trpěl(a) **bolestí, otokem nebo znečitlivěním** čelisti, pocitem ztěžknutí čelisti nebo uvolněním zubů. Před zahájením léčby přípravkem Zoledronic acid Mylan Vám může lékař doporučit, abyste absolvoval(a) stomatologické vyšetření.

- jestliže proděláváte **ošetření zubů** nebo máte podstoupit zubní chirurgický výkon, řekněte svému zubnímu lékaři, že používáte Zoledronic acid Mylan a informujte Vašeho lékaře o léčbě vašeho chrupu.

Během léčby přípravkem Zoledronic acid Mylan je třeba dodržovat pečlivou ústní hygienu (včetně pravidelného čištění zubů) a podstoupit pravidelné zubní vyšetření.

Kontaktujte okamžitě svého lékaře a stomatologa, pokud se u Vás objeví jakékoli obtíže v ústní dutině nebo zubní potíže, jako je padání zubů, bolest nebo otoky, nebo nehojící se vřídky nebo výtok, protože může jít o příznaky stavu zvaného osteonekróza čelistí.

Pacienti, kteří podstupují chemoterapii a/nebo radioterapii, pacienti užívající kortikosteroidy, pacienti, kteří absolvovali zubní výkon, kteří nepodstupují pravidelnou zubní péči, kteří mají potíže s dásněmi, kuřáci nebo pacienti, kteří byli dříve léčeni bisfosfonáty (užívanými k léčbě nebo prevenci kostních onemocnění) mohou mít vyšší riziko vzniku osteonekrózy čelistí.

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

Pacienti ve věku 65 let a starší

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

Děti a dospívající

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

Další léčivé přípravky a Zoledronic acid Mylan

Prosím, informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu. Je zvláště 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 hyperkalcemie), kličková diuretika (druh léku určeného k léčbě vysokého krevního tlaku nebo otoku) 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.
- Další léky obsahující kyselinu zoledronovou, které se používají k léčbě osteoporózy a jiných postižení kostí nerakovinného původu, nebo jiný bisfosfonát, protože kombinovaný účinek těchto léků používaných současně s přípravkem Zoledronic acid Mylan není známý.
- Antiangiogenní léčivé přípravky (používané k léčbě rakoviny), protože jejich kombinace s kyselinou zoledronovou byla spojována se zvýšeným rizikem výskytu osteonekrózy čelistí (OČ).

Těhotenství a kojení

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

Zoledronic acid Mylan Vám nesmí být podán, jestliže kojíte.

Poradte se se svým lékařem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék, jestliže jste těhotná nebo kojíte.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

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

Zoledronic acid Mylan obsahuje sodík

Tento přípravek obsahuje méně než 1mmol sodíku (23 mg) v jedné injekční lahvičce, tj. téměř „bez sodíku“.

3. Jak se Zoledronic acid Mylan používá

- Zoledronic acid Mylan musí být podáván pouze 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, lékárník nebo zdravotní sestra.

Kolik přípravku Zoledronic acid Mylan se podává

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

Jak často se Zoledronic acid Mylan podává

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

Jak se Zoledronic acid Mylan podává

- Zoledronic acid Mylan 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 Mylan, než je doporučeno

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 postihnout až 1 z 10 lidí):

- Vážné poškození ledvin (zjistí Váš lékař určitými specifickými krevními testy).

- Nízká hladina vápníku v krvi.

Méně časté (mohou postihnout až 1 z 100 lidí):

- Bolest v ústech, bolest zubů a/nebo čelisti, otoky nebo nehojící se vředy v ústech nebo na čelisti, výtok, necitlivost nebo pocit těžké čelisti nebo vypadnutí zubu. Může jít o příznaky kostního poškození čelisti (osteonekróza). Pokud se u Vás projeví tyto příznaky během léčby přípravkem Zoledronic acid Mylan nebo po ukončení léčby, 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 postihnout až 1 z 1000 lidí):

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

Velmi vzácné (mohou postihnout až 1 z 10 000 lidí):

- Jako následek nízkých hodnot vápníku: křeče, pocit necitlivosti a tetanie (sekundárně po hypokalcemii).
- 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 Mylan 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 postihnout více než 1 z 10 lidí):

- Nízká hladina fosfátů v krvi.

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 lidí):

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

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí):

- Reakce přecitlivělosti.
- Nízký krevní tlak.
- Bolest na hrudi.
- Kožní reakce (zarudnutí a zduření) v místě infuze, vyrážka, svědění.
- Vysoký krevní tlak, dušnost, závratě, úzkost, poruchy spánku, třes, brnění nebo necitlivost horních nebo dolních končetin, průjem, zácpa, bolest břicha, sucho v ústech.
- Nízký počet bílých krvinek a krevních destiček.
- Nízká hladina hořčíku a draslíku v krvi. Váš lékař Vás bude sledovat a provede nezbytná opatření.
- Zvýšení tělesné hmotnosti.
- Zvýšené pocení.

- Ospalost.
- Rozmazané vidění, slzení očí, citlivost očí na světlo.
- Náhlý pocit chladu s mdlobou nebo skleslostí nebo kolaps.
- Obtíže při dýchání se sípáním nebo kašlem.
- Kopřivka.

Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1 000 lidí):

- Zpomalený rytmus srdce.
- Zmatenost.
- Vzácně se mohou objevit neobvyklé zlomeniny stehenní kosti, zvláště u pacientů dlouhodobě léčených pro osteoporózu. 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 postihnout 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 nebo lékárníkovi. 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 přípravek Zoledronic acid Mylan uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a lahvičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

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.

Váš lékař, lékárník nebo zdravotní sestra vědí, jak se Zoledronic acid Mylan správně uchovává – viz informace uvedené na konci této příbalové informace.

6. Obsah balení a další informace

Co Zoledronic acid Mylan obsahuje

- Léčivou látkou je acidum zoledronicum. Jedna injekční lahvička obsahuje acidum zoledronicum 4 mg (jako acidum zoledronicum monohydricum)
- Dalšími složkami jsou: natrium-citrát, hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková, voda na injekci

Jak Zoledronic acid Mylan vypadá a co obsahuje toto balení

Zoledronic acid Mylan se dodává ve formě čirého bezbarvého koncentrátu pro infuzi. Koncentrát se dodává v čiré a bezbarvé skleněné injekční lahvičce uzavřené brombutylovou pryžovou zátkou s hliníkovým a plastovým flip-off uzávěrem. Jedna lahvička obsahuje 5 ml koncentrátu.

Zoledronic acid Mylan se dodává v balení, které obsahuje buď 1, 4 nebo 10 lahviček nebo jako vícenásobné balení obsahující 4 individuálně balené injekční lahvičky.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irsko

Výrobce

Hikma Farmacêutica S.A.
Estrada do Rio da Mó, nº 8, 8-A e 8-B
Fervença, Terrugem SNT, 2705-906
Portugalsko

VIATRIS SANTE

1 Rue de Turin,
69007 Lyon
Francie

STERISCIENCE Sp. z o.o.
ul. Daniszewska 10
03-230 Warszawa
Polsko

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

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България

Майлан ЕООД
Тел.: + 359 2 44 55 400

Česká republika

Viatrix CZ s.r.o.
Tel: +420 222 004 400

Danmark

Viatrix ApS
Tlf: + 45 28 11 69 32

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel.: 36 1 465 2100

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland

Mylan B.V
Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas EΠE
Τηλ: +30 210 993 6410

España

Viatriis Pharmaceuticals, S.L.U.
Tel: + 34 900 102 712

France

Mylan SAS
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Mylan Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Mylan Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: +357 2220 7700

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

Norge

Viatriis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

Polska

Mylan Healthcare Sp. z.o.o.
Tel.: +48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 56

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Mylan Healthcare d.o.o.
Tel: +386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatriis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatriis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatriis AB
Tel: + 46 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny 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 Mylan

- Abyste připravili infuzní roztok obsahující 4 mg kyseliny zoledronové, nařed'te koncentrát (5 ml) 100 ml infuzního roztoku, který neobsahuje kalcium nebo jiné dvojmocné kationty. Jestliže je požadována nižší dávka přípravku Zoledronic acid Mylan, odeberte nejprve odpovídající objem, jak je popsáno níže, a potom dále nařed'te 100 ml infuzního roztoku. Aby se zabránilo možné inkompatibilitě, musí být k ředění použit buď roztok 0,9% roztok chloridu sodného (9 mg/ml) nebo 5% roztok glukózy.

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

Pokyny pro přípravu nižších dávek přípravku Zoledronic acid Mylan: Odeberte odpovídající objem tekutého koncentrátu podle následujících pokynů:

- 4,4 ml pro dávku 3,5 mg
- 4,1 ml pro dávku 3,3 mg
- 3,8 ml pro dávku 3,0 mg
- 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 naředění. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně nemá být doba uchovávání delší než 48 hodin při teplotě 2 °C-8 °C. Chlazený roztok musí být před podáním temperován na pokojovou teplotu. Byla prokázána chemická a fyzikální stabilita po dobu 48 hodin při teplotě 2 °C-8 °C a při teplotě 25 °C po naředění ve 100 ml 0,9% injekčního roztoku chloridu sodného (9 mg/ml) nebo 100 ml 5% roztoku glukózy (minimální koncentrace: 3 mg/100 ml, maximální koncentrace: 4 mg/100 ml).
- Roztok obsahující kyselinu zoledronovou se podává jako jednorázová 15minutová intravenózní infuze v samostatném infuzním setu. Před a po aplikaci přípravku Zoledronic acid Mylan musí být posouzena hydratace pacienta a zajištěna jeho odpovídající hydratace.
- Studie s polyolefinovými vaky (přeplněnými 0,9% roztokem chloridu sodného (9 mg/ml) nebo 5% roztokem glukózy) neprokázaly žádnou inkompatibilitu s přípravkem Zoledronic acid Mylan.
- Vzhledem k tomu, že o kompatibilitě přípravku Zoledronic acid Mylan s jinými intravenózně podávanými látkami nejsou žádné údaje, nesmí být Zoledronic acid Mylan mísen s jinými léky/látkami a má být vždy podáván samostatnou infuzní linkou.

Jak uchovávat Zoledronic acid Mylan

- Uchovávejte Zoledronic acid Mylan mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte Zoledronic acid Mylan po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na obalu za EXP.
- Neotevřené lahvičky nevyžadují žádné zvláštní podmínky uchovávání.
- Podmínky uchovávání přípravku Zoledronic acid Mylan po naředění viz „Doba použitelnosti po naředění“ výše.