

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zoledronic acid Teva Generics 5 mg roztwór do infuzji w butelce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda butelka zawiera 5 mg kwasu zoledronowego (jednowodnego).

Każdy ml roztworu zawiera 0,05 mg kwasu zoledronowego (jednowodnego).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji.

Przejrzysty i bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie osteoporozy

- u kobiet po menopauzie
- u dorosłych mężczyzn

u których występuje zwiększone ryzyko złamań kości, w tym pacjentów, którzy przebyli ostatnioiskoenergetyczne złamanie szyjki kości udowej.

Leczenie osteoporozy związanej z długotrwałą terapią glikokortykosteroidami stosowanymi ogólnoustrojowo

- u kobiet po menopauzie,
 - u dorosłych mężczyzn,
- u których występuje zwiększone ryzyko złamań.

Leczenie choroby Pageta kości u dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Przed podaniem produktu Zoledronic acid Teva Generics pacjenci muszą być odpowiednio nawodnieni. Jest to szczególnie ważne u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów przyjmujących leki moczopędne.

Podczas leczenia produktem Zoledronic acid Teva Generics zaleca się przyjmowanie odpowiednich dawek wapnia i witaminy D.

Osteoporoza

W leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie, osteoporozy u mężczyzn oraz w leczeniu osteoporozy związanej z długotrwałą terapią glikokortykosteroidami stosowanymi ogólnoustrojowo, zalecana dawka leku to podawana raz na rok, pojedyncza infuzja dożylna 5 mg kwasu zoledronowego.

Nie ustalono optymalnego czasu trwania leczenia bisfosfonianami. Należy okresowo oceniać konieczność dalszego leczenia u każdego pacjenta indywidualnie w oparciu o korzyści i potencjalne

ryzyko związane ze stosowaniem kwasu zoledronowego, zwłaszcza po upływie co najmniej 5 lat terapii.

U pacjentów z ostatnio przebyłym niskoenergetycznym złamaniem szyjki kości udowej zaleca się podanie infuzji kwasu zoledronowego po co najmniej 2 tygodniach od wygojenia złamania szyjki kości udowej (patrz punkt 5.1). U pacjentów z ostatnio przebyłym niskoenergetycznym złamaniem szyjki kości udowej zaleca się podanie doustnie lub domięśniowo nasycającej dawki witaminy D wynoszącej od 50 000 do 125 000 j.m. przed pierwszą infuzją produktu Zoledronic acid Teva Generics.

Choroba Pageta

W przypadku choroby Pageta, kwasu zoledronowego powinien być przepisywany jedynie przez lekarzy, którzy posiadają doświadczenie w leczeniu choroby Pageta kości. Zalecana dawka to pojedyncza infuzja dożylna, zawierająca 5 mg kwasu zoledronowego. Szczególnie zaleca się, by pacjenci z chorobą Pageta przynajmniej przez pierwszych 10 dni po podaniu produktu Zoledronic acid Teva Generics otrzymywali dwa razy na dobę odpowiednie preparaty uzupełniające stężenie wapnia w organizmie, zawierające co najmniej 500 mg wapnia (patrz punkt 4.4).

Ponowne leczenie choroby Pageta: Po początkowym zastosowaniu kwasu zoledronowego w chorobie Pageta obserwowano wydłużony okres remisji u pacjentów, u których wystąpiła reakcja na leczenie. Ponowne leczenie obejmuje dodatkową infuzję dożylną kwasu zoledronowego w dawce 5 mg po upływie jednego roku lub dłużej od początkowego leczenia u pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby. Istnieje ograniczona ilość danych dotyczących ponownego leczenia choroby Pageta (patrz punkt 5.1).

Populacje szczególne

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Stosowanie kwasu zoledronowego jest przeciwwskazane u pacjentów z klirensiem kreatyniny <35 ml/min (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z klirensiem kreatyniny ≥ 35 ml/min.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie ma konieczności modyfikacji dawki (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Nie ma konieczności modyfikacji dawki, ponieważ dostępność biologiczna, dystrybucja i wydalanie leku były podobne u pacjentów w podeszłym wieku i u osób młodszych.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności kwasu zoledronowego u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Nie ma dostępnych danych.

Sposób podawania

Podanie dożylnie.

Kwas zoledronowy (5 mg w 100 ml roztworu gotowego do infuzji) jest podawany przez zestaw do infuzji z odpowietrzaczem ze stałą szybkością. Czas infuzji nie powinien być krótszy niż 15 minut. Sposób podawania kwasu zoledronowego w infuzji, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub którykolwiek z bisfosfonianów, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Pacjenci z hipokalcemią (patrz punkt 4.4).
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek z klirensiem kreatyniny <35 ml/min (patrz punkt 4.4).

- Cięża i okres karmienia piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Czynność nerek

Stosowanie kwasu zoledronowego u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <35 ml/min) jest przeciwwskazane ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia niewydolności nerek w tej populacji.

Po podaniu kwasu zoledronowego obserwowano zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 4.8), zwłaszcza u pacjentów z wcześniej rozpoznaną dysfunkcją czynności nerek lub innymi czynnikami ryzyka, w tym zaawansowanym wiekiem, jednoczesnym podawaniem produktów leczniczych o działaniu nefrotoksycznym, jednoczesnym stosowaniem leków moczopędnych (patrz punkt 4.5), lub odwodnieniem występującym po podaniu kwasu zoledronowego. Zaburzenia czynności nerek obserwowano u pacjentów po pojedynczym podaniu produktu. Niewydolność nerek wymagająca stosowania dializy lub zakończona zgonem występowała rzadko u pacjentów z wcześniej rozpoznanymi zaburzeniami czynności nerek lub z jednym z czynników ryzyka wymienionych powyżej.

W celu minimalizacji ryzyka wystąpienia działań niepożądanych dotyczących nerek należy uwzględnić zastosowanie następujących środków ostrożności:

- Każdorazowo przed podaniem dawki kwasu zoledronowego należy obliczyć klirens kreatyniny z uwzględnieniem rzeczywistej masy ciała stosując wzór Cockcroft- Gaulta.
- Przemijające zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi może być większe u pacjentów z wcześniej rozpoznanymi zaburzeniami czynności nerek.
- U pacjentów z grupy ryzyka należy rozważyć monitorowanie stężenia kreatyniny w surowicy.
- Należy zachować ostrożność stosując kwas zoledronowy razem z innymi produktami leczniczymi, które mogą wpływać na czynność nerek (patrz punkt 4.5).
- Przed podaniem kwasu zoledronowego pacjenci muszą być odpowiednio nawodnieni. Jest to szczególnie ważne u pacjentów w podeszłym wieku oraz pacjentów przyjmujących leki moczopędne.
- Pojedyncza dawka kwasu zoledronowego nie powinna przekraczać 5 mg, natomiast czas trwania infuzji powinien wynosić co najmniej 15 minut (patrz punkt 4.2).

Hipokalcemia

Istniejąca wcześniej hipokalcemia musi być leczona odpowiednimi dawkami wapnia i witaminy D zanim rozpocznie się leczenie kwasem zoledronowym (patrz punkt 4.3). Inne zaburzenia przemiany mineralnej również wymagają wyrównania przed rozpoczęciem leczenia (np. zmniejszona rezerwa gruczołów przytarczyc, zaburzenia wchłaniania wapnia w jelicie). Lekarze powinni rozważyć obserwację kliniczną tych pacjentów.

Choroba Pageta kości charakteryzuje się zwiększoną przebudową kości. Ze względu na szybki początek działania kwasu zoledronowego na przebudowę kości może rozwinąć się przemijająca, czasami objawowa hipokalcemia, zwykle największa przez pierwszych 10 dni od infuzji kwasu zoledronowego (patrz punkt 4.8).

Podczas leczenia kwasem zoledronowym zaleca się przyjmowanie odpowiednich dawek wapnia i witaminy D. Ponadto, szczególnie zaleca się, by pacjenci z chorobą Pageta leczeni kwasem zoledronowym, przynajmniej przez pierwszych 10 dni od rozpoczęcia terapii, otrzymywali dwa razy na dobę odpowiednie preparaty uzupełniające stężenie wapnia w organizmie, zawierające co najmniej 500 mg wapnia (patrz punkt 4.2).

Należy poinformować pacjentów o objawach hipokalcemii i odpowiednio monitorować w okresie ryzyka. U pacjentów z chorobą Pageta zaleca się oznaczanie stężenia wapnia w surowicy krwi przed infuzją kwasu zoledronowego.

U pacjentów przyjmujących bisfosfoniany, w tym kwas zoledronowy, rzadko zgłaszano ciężkie bóle kości, stawów i (lub) mięśni, które niekiedy uniemożliwiały pacjentom normalne poruszanie się (patrz punkt 4.8).

Martwica kości szczęki (ang. ONJ - osteonecrosis of the jaw)

Martwica kości szczęki była obserwowana u pacjentów leczonych kwasem zoledronowym. Wiele zgłaszanych przypadków połączonych było z wykonanymi zabiegami stomatologicznymi, takimi jak ekstrakcja zęba. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem (pacjenci z chorobą nowotworową, poddani chemioterapii, leczeni produktami leczniczymi o działaniu antyangiogennym, leczeni kortykosteroidami oraz stosujący niewłaściwą higienę jamy ustnej) za wskazaną uważa się kontrolę stomatologiczną i właściwą prewencję chorób jamy ustnej przed rozpoczęciem leczenia bisfosfonianami. Podczas leczenia, pacjenci ci powinni unikać inwazyjnych zabiegów stomatologicznych. U pacjentów, leczonych bisfosfonianami, u których rozwija się martwica kości szczęki, zabiegi stomatologiczne mogą zaostrzyć stan. Brak danych potwierdzających czy przerwanie leczenia bisfosfonianami zmniejsza ryzyko wystąpienia zaniku kości szczęki u pacjentów wymagających zabiegów stomatologicznych. Na podstawie oceny potencjalnych korzyści i ryzyka terapii dla każdego pacjenta indywidualnie, lekarz powinien zalecić odpowiedni sposób leczenia.

Nietypowe złamania kości udowej

Zgłaszano przypadki nietypowych złamań podkrętarzowych i trzonu kości udowej u osób stosujących bisfosfoniany, głównie u pacjentów długotrwale leczonych z powodu osteoporozy. Te poprzeczne lub krótkie, skośne złamania mogą pojawić się w dowolnym miejscu wzdłuż całej kości udowej - od miejsca zlokalizowanego tuż pod krętarzem mniejszym aż do okolicy nadkłykciowej. Do tego typu złamań dochodzi po minimalnym urazie lub bez urazu, a niektórzy pacjenci odczuwają ból uda lub ból w pachwinie. W badaniach obrazowych często na kilka tygodni lub miesięcy przed całkowitym złamaniem kości udowej widoczne są cechy złamań z przeciążenia. Złamania często występują obustronnie, dlatego u leczonych bisfosfonianami pacjentów, u których stwierdzono złamanie trzonu kości udowej, należy zbadać kość udową w drugiej kończynie. Zgłaszano również słabe gojenie się tych złamań. Na podstawie indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka u pacjentów, u których podejrzewa się nietypowe złamanie kości udowej, należy rozważyć odstawienie bisfosfonianów do czasu przeprowadzenia oceny.

Należy zalecić pacjentom, żeby zgłaszali pojawienie się jakiegokolwiek bólu w obrębie uda, biodra lub pachwiny występującego w trakcie leczenia bisfosfonianami, a każdy pacjent zgłaszający się z takimi objawami powinien być zbadany pod względem obecności niecałkowitego złamania kości udowej.

Informacje ogólne

Dostępne są inne produkty lecznicze zawierające kwas zoledronowy i stosowane we wskazaniach onkologicznych. Pacjenci leczeni Zoledronic acid Teva Generics nie powinni jednocześnie otrzymywać takich produktów leczniczych ani innych bisfosfonianów, ponieważ działanie tych leków stosowanych jednocześnie nie jest znane.

Częstość występowania działań niepożądanych związanych z podaniem produktu, pojawiających się w ciągu pierwszych trzech dni po infuzji Zoledronic acid Teva Generics, można zmniejszyć zalecając pacjentowi paracetamol lub ibuprofen wkrótce po podaniu Zoledronic acid Teva Generics.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na 100 ml, tzn. jest zasadniczo "wolny od sodu".

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z innymi produktami leczniczymi. Kwas zoledronowy nie podlega przemianom układowym i nie ma wpływu *in vitro* na aktywność enzymów cytochromu P450 u ludzi (patrz punkt 5.2). Kwas zoledronowy nie wiąże się w znacznym stopniu z białkami osocza (wiązanie w około 43-55%) i z tego względu występowanie interakcji wynikających z

ewentualnego wyparcia z miejsca wiązania innych leków silnie związanych z białkami jest raczej mało prawdopodobne.

Kwas zoledronowy jest wydalany przez nerki. Należy zachować ostrożność kwas zoledronowy w połączeniu z lekami, które mogą mieć istotny wpływ na czynność nerek (np. aminoglikozydami lub diuretykami mogącymi spowodować odwodnienie) (patrz punkt 4.4).

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ekspozycja układowa na równocześnie przyjmowane produkty lecznicze, które wydalone są przez nerki, może się zwiększyć.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Kwas zoledronowy jest przeciwwskazany do stosowania w ciąży (patrz punkt 4.3). Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania kwasu zoledronowego u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ kwasu zoledronowego na reprodukcję w tym występowanie wad rozwojowych (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Karmienie piersią

Kwas zoledronowy jest przeciwwskazany do stosowania u kobiet karmiących (patrz punkt 4.3). Nie wiadomo czy kwas zoledronowy jest wydzielany z mlekiem.

Kobiety w wieku rozrodczym

Nie zaleca się stosowania kwasu zoledronowego u kobiet w wieku rozrodczym.

Płodność

Potencjalny niekorzystny wpływ kwasu zoledronowego na płodność w pokoleniu rodziców i pokoleniu F1 oceniano u szczurów. Objawiał się on nadmiernym działaniem farmakologicznym, którego występowanie kojarzono z hamowaniem przez związek procesu uwalniania wapnia z kości. Skutkowało to hipokalcemią okołoporodową, efektem wspólnym dla całej grupy bisfosfonianów, trudnym porodem oraz wczesnym zakończeniem badania. Wyniki te uniemożliwiły określenie ostatecznego wpływu kwasu zoledronowego na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Zoledronic Acid Teva Generics nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Działania niepożądane, takie jak zawroty głowy, mogą wpłynąć na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu, jednak nie przeprowadzono zwiąanych z tym badań z kwasem zoledronowym.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Całkowity odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane wynosił 44,7%, 16,7% i 10,2% odpowiednio po pierwszej, drugiej i trzeciej infuzji. Częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych po pierwszej infuzji była następująca: gorączka (17,1%), ból mięśni (7,8%), objawy grypopodobne (6,7%), ból stawów (4,8%) oraz ból głowy (5,1%). Częstość występowania tych działań znacząco zmniejszała się wraz z podawaniem kolejnych corocznych dawek kwasu zoledronowego. Większość z tych działań występowała w ciągu pierwszych trzech dni po podaniu kwasu zoledronowego. Większość z tych działań miała charakter łagodny do umiarkowanego i ustępowała w ciągu trzech dni od wystąpienia. W mniejszym badaniu, w którym zastosowano środki zapobiegawcze przeciwko ewentualnym działaniom niepożądanym po podaniu leku, odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane po podaniu dawki leku był niższy (19,5%, 10,4%, 10,7% odpowiednio po pierwszej, drugiej i trzeciej infuzji).

W badaniu HORIZON - Pivotal Fracture Trial [PFT] (patrz punkt 5.1) całkowita częstość występowania migotania przedsionków wynosiła odpowiednio 2,5% (96 spośród 3 862) i 1,9% (75

spośród 3 852) pacjentów otrzymujących kwas zoledronowy i placebo. Liczba ciężkich działań niepożądanych w postaci migotania przedsionków była zwiększona u pacjentów otrzymujących kwas zoledronowy (1,3%) (51 spośród 3 862) w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (0,6%) (22 spośród 3 852). Mechanizm odpowiedzialny za zwiększoną częstość występowania migotania przedsionków nie jest znany. W badaniach dotyczących osteoporozy (PFT, HORIZON – Recurrent Fracture Trial [RFT]) całkowita częstość występowania migotania przedsionków była porównywalna dla kwasu zoledronowego (2,6%) i placebo (2,1%). Całkowita częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych dotyczących migotania przedsionków wynosiła 1,3% dla kwasu zoledronowego i 0,8% dla placebo.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Działania niepożądane przedstawione w Tabeli 1 wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz konwencją MedDRA dotyczącą częstości. Kategorie częstości zdefiniowano według następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	<i>Niezbyt często</i>	Grypa, zapalenie nosogardzieli
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<i>Niezbyt często</i>	Anemia
Zaburzenia układu immunologicznego	<i>Częstość nieznana**</i>	Reakcje nadwrażliwości, w tym rzadkie przypadki zwężenia oskrzeli, pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego, oraz bardzo rzadkie przypadki reakcji anafilaktycznej/szoku anafilaktycznego
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<i>Często</i> <i>Niezbyt często</i>	Hipokalcemia* Brak apetytu, zmniejszony apetyt
Zaburzenia psychiczne	<i>Niezbyt często</i>	Bezsennność
Zaburzenia układu nerwowego	<i>Często</i> <i>Niezbyt często</i>	Ból głowy, zawroty głowy Letarg, parestezje, senność, drżenie, omdlenia, zaburzenia smaku
Zaburzenia oka	<i>Często</i> <i>Niezbyt często</i> <i>Rzadko</i> <i>Częstość nieznana**</i>	Przekrwienie oka Zapalenie spojówek, ból oka Zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie nadtwardówki, zapalenie tęczówki Zapalenie twardówki oraz stan zapalny w obrębie oczodołu
Zaburzenia ucha i błędnika	<i>Niezbyt często</i>	Zawroty głowy
Zaburzenia serca	<i>Często</i> <i>Niezbyt często</i>	Migotanie przedsionków Kołatanie serca
Zaburzenia naczyniowe	<i>Niezbyt często</i> <i>Częstość nieznana**</i>	Nadciśnienie tętnicze, nagłe zaczerwienienie twarzy Niedociśnienie tętnicze (u niektórych pacjentów rozpoznano wcześniej czynniki ryzyka)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<i>Niezbyt często</i>	Kaszel, duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	<i>Często</i> <i>Niezbyt często</i>	Nudności, wymioty, biegunka Niestrawność, ból w okolicy wpustu żołądka, ból brzucha, refluks żołądkowo-przełykowy, zaparcie, suchość błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie przełyku, ból zęba, zapalenie żołądka [#]

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<i>Niezbyt często</i>	Wysypka, nadmierne pocenie się, świąd, rumień
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<i>Często</i>	Ból mięśni, ból stawów, ból kości, ból pleców, ból kończyn
	<i>Niezbyt często</i>	Ból szyi, sztywność mięśniowo-szkieletowa, obrzęk stawów, skurcze mięśni, ból barku, bóle mięśniowo-szkieletowe w klatce piersiowej, bóle mięśniowo-szkieletowe, sztywność stawów, zapalenie stawów, osłabienie mięśni
	<i>Rzadko</i>	Nietypowe złamania podkrętarzowe i trzonu kości udowej † (działanie niepożądane leków należących do klasy bisfosfonianów)
	<i>Częstość nieznana **</i>	Martwica kości szczęki (patrz punkty 4.4 oraz 4.8 Efekt klasy)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	<i>Niezbyt często</i>	Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, częstomocz, białkomocz
	<i>Częstość nieznana **</i>	Zaburzenia czynności nerek. Przypadki niewydolności nerek wymagające zastosowania dializy lub zakończone zgonem zgłaszano rzadko u pacjentów ze zdiagnozowaną wcześniej dysfunkcją czynności nerek lub innymi czynnikami ryzyka, takimi jak zaawansowany wiek, jednoczesne podawanie produktów leczniczych o działaniu nefrotoksycznym, jednoczesne stosowanie leków moczopędnych, lub odwodnienie w okresie po infuzji (patrz punkty 4.4 oraz 4.8 Efekt klasy)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<i>Bardzo często</i>	Gorączka
	<i>Często</i>	Objawy grypopodobne, dreszcze, uczucie zmęczenia, osłabienie, ból, złe samopoczucie, reakcje w miejscu podania
	<i>Niezbyt często</i>	Obrzęk obwodowy, uczucie pragnienia, reakcja fazy ostrej, pozasercowy ból w klatce piersiowej
	<i>Częstość nieznana **</i>	Odwodnienie wtórne do objawów pojawiających się po podaniu leku, takich jak: gorączka, wymioty lub biegunka
Badania diagnostyczne	<i>Często</i>	Zwiększone stężenie białka C-reaktywnego
	<i>Niezbyt często</i>	Obniżenie stężenia wapnia we krwi

Obserwowane u pacjentów stosujących równocześnie glikokortykosteroidy.

* Często tylko w chorobie Pageta.

** Na podstawie zgłoszeń po wprowadzeniu produktu do obrotu. Częstość nie może być oceniona na podstawie dostępnych danych.

† Zidentyfikowane w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Opis wybranych działań niepożądanych

Efekty klasy:

Zaburzenia czynności nerek

Podawanie kwasu zoledronowego było związane z zaburzeniami czynności nerek objawiającymi się pogorszeniem funkcji nerek (tj. zwiększeniem stężenia kreatyniny w surowicy), a w rzadkich przypadkach z ostrą niewydolnością nerek. Po podaniu kwasu zoledronowego obserwowano

zaburzenia czynności nerek, zwłaszcza u pacjentów z wcześniej rozpoznaną dysfunkcją czynności nerek lub dodatkowymi czynnikami ryzyka (np. zaawansowany wiek, pacjenci z chorobami nowotworowymi otrzymujący chemioterapię, jednoczesne podawanie produktów leczniczych o działaniu nefrotoksycznym, równoczesne stosowanie leków moczopędnych, ciężkie odwodnienie). Większość z tych pacjentów otrzymywała dawkę 4 mg co 3-4 tygodnie, jednak zaburzenia czynności nerek obserwowano u pacjentów po pojedynczym podaniu leku.

W badaniach klinicznych poświęconych osteoporozie, zmiany klirensu kreatyniny (mierzonego raz w roku przed podaniem dawki leku) oraz częstość występowania niewydolności i zaburzeń czynności nerek były podobne w grupie kwasu zoledronowego i w grupie placebo w okresie 3 lat. Obserwowano przemijające zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy w okresie 10 dni u 1,8% pacjentów leczonych kwasem zoledronowym w porównaniu do 0,8% pacjentów otrzymujących placebo.

Hipokalcemia

W badaniach klinicznych poświęconych osteoporozie u około 0,2% pacjentów wystąpiło zauważalne zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy (poniżej 1,87 mmol/l) po podaniu kwasu zoledronowego. Nie obserwowano żadnych przypadków objawowej hipokalcemii.

W badaniach w chorobie Pageta, u około 1% pacjentów obserwowano objawową hipokalcemię i we wszystkich przypadkach objaw ten ustąpił.

Na podstawie oceny parametrów laboratoryjnych, u 2,3% pacjentów leczonych kwasem zoledronowym, którzy uczestniczyli w dużym badaniu klinicznym wystąpiło przemijające, bezobjawowe zmniejszenie poziomu wapnia poniżej normy (poniżej 2,10 mmol/l) w porównaniu do 21% pacjentów leczonych kwasem zoledronowym w badaniach z chorobą Pageta. Częstość występowania hipokalcemii była znacznie mniejsza po wykonaniu kolejnych infuzji.

W badaniu w osteoporozie pomenopauzalnej, w badaniu w profilaktyce klinicznie jawnych złamań po przebytych ostatnio złamaniu szyjki kości udowej, jak i w badaniu w chorobie Pageta (patrz także punkt 4.2) wszyscy pacjenci otrzymali odpowiednie leki uzupełniające stężenie witaminy D i wapnia. W badaniu w profilaktyce klinicznie jawnych złamań klinicznych po przebytych ostatnio złamaniu szyjki kości udowej nie oznaczano rutynowo stężenia witaminy D, jednak większość pacjentów otrzymała uderzeniową dawkę witaminy D przed podaniem kwasu zoledronowego (patrz punkt 4.2).

Reakcje w miejscu podania

W dużym badaniu klinicznym, po podaniu kwasu zoledronowego zgłaszano (0,7%) występowanie reakcji w miejscu infuzji produktu, takich jak zaczerwienienie, obrzęk i (lub) ból.

Martwica kości szczęki

Nie zbyt często zgłaszano przypadki martwicy kości (głównie szczęki), przede wszystkim u pacjentów z chorobą nowotworową, leczonych bisfosfonianami, w tym kwasem zoledronowym. Wielu spośród tych pacjentów miało oznaki lokalnych infekcji w tym zapalenia szpiku kostnego. Większość doniesień dotyczyła pacjentów z chorobą nowotworową po ekstrakcji zęba lub po zabiegu chirurgicznym w obrębie jamy ustnej. W przypadku martwicy kości szczęki stwierdzono różne, dobrze udokumentowane czynniki ryzyka takie jak, rozpoznanie nowotworu, terapie skojarzone (np. chemioterapia, produkty lecznicze o działaniu antyangiogennym, radioterapia, stosowanie kortykosteroidów) oraz współistniejące choroby (np. anemia, koagulopatie, stany zapalne, istniejące wcześniej choroby w obrębie jamy ustnej). Należy unikać zabiegów chirurgicznych w obrębie jamy ustnej do czasu uzyskania poprawy stanu zdrowia (patrz punkt 4.4). W dużym badaniu klinicznym z udziałem 7 736 pacjentów, martwicę kości szczęki zgłoszono u jednego pacjenta leczonego kwasem zoledronowym oraz u jednego pacjenta otrzymującego placebo. W obu przypadkach objaw ten ustąpił.

Nietypowe złamania kości udowej

W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano następujące działania (rzadko): Nietypowe złamania podkrętarzowe i trzonu kości udowej (działanie niepożądane leków należących do klasy bisfosfonianów).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to ciągłe monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenie kliniczne dotyczące ostrego zatrucia jest ograniczone. Należy dokładnie monitorować pacjentów, którzy otrzymali dawki większe niż zalecane. W przypadku przedawkowania prowadzącego do klinicznie istotnej hipokalcemii, normalizację stężenia wapnia można osiągnąć podając pacjentowi doustne preparaty wapnia i (lub) glukonian wapnia w dożylniej infuzji.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w chorobach układu kostnego, bisfosfoniany, kod ATC: M05BA08

Mechanizm działania

Kwas zoledronowy należy do grupy bisfosfonianów zawierających azot i działa głównie na kości. Jest inhibitorem zależnej od osteoklastów resorpcji kości.

Działania farmakodynamiczne

Selektywny wpływ bisfosfonianów na kości wynika z ich wysokiego powinowactwa do zmineralizowanych kości.

Syntaza pirofosforanu farnezyłu jest głównym molekularnym miejscem wiązania kwasu zoledronowego w osteoklastach. Długi czas trwania działania kwasu zoledronowego przypisuje się jego wysokiemu powinowactwu do wiązania się z miejscem aktywnym cząsteczki syntazy pirofosforanu farnezyłu (FPP) i silnemu powinowactwu do minerałów kości.

Leczenie kwasem zoledronowym gwałtownie zmniejszało zwiększoną w okresie pomenopauzalnym szybkość obrotu kostnego. Najmniejszą wartość dla markerów resorpcji obserwowano po 7 dniach, a dla markerów tworzenia - po 12 tygodniach. Od tego momentu następowała stabilizacja markerów kostnych w zakresach właściwych dla okresu przed menopauzą. Nie obserwowano postępującego zmniejszenia wartości markerów obrotu kostnego po powtórnych podaniu leku po upływie roku.

Skuteczność kliniczna w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie (PFT)

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kwasu zoledronowego w dawce 5 mg podawanej raz na rok przez 3 kolejne lata wykazano u kobiet po menopauzie (u 7 736 kobiet w wieku 65-89 lat) spełniających jedno z następujących kryteriów: wartość wskaźnika gęstości mineralnej kości – BMD (ang. bone mineral density) T-score szyjki kości udowej $\leq -1,5$ oraz przynajmniej dwa łagodne lub jedno umiarkowane, istniejące złamanie(a) kręgu; lub wartość wskaźnika BMD T-score szyjki kości udowej $\leq -2,5$ z lub bez dowodów na istniejące złamanie(a) kręgu. 85% pacjentek nie było wcześniej leczonych bisfosfonianami. Kobiety badane w kierunku złamań kręgów nie otrzymywały innego, dodatkowego leczenia przeciwko osteoporozie, co było dopuszczalne w przypadku kobiet ocenianych pod kątem złamań szyjki kości udowej i wszelkich innych złamań klinicznych. Do jednocześnie podawanych leków na osteoporozę należały: kalcytonina, raloksyfen, tamoksyfen, hormonalna terapia zastępcza, tibolon; wyłączono jednak inne bisfosfoniany. Wszystkie kobiety otrzymywały wapń pierwiastkowy w dawce 1 000 do 1 500 mg oraz 400-1 200 j.m. witaminy D na dobę.

Wpływ na morfometryczne złamania kręgów

Kwas zoledronowy znacznie zmniejszał częstość występowania jednego lub więcej nowych złamań kręgow w okresie trzech lat, co jest widoczne już po roku od podania pierwszej dawki (patrz Tabela 2).

Tabela 2 Podsumowanie skuteczności względem złamań kręgow w miesiącu 12, 24 i 36

Wynik	Kwas zoledronowy (%)	Placebo (%)	Bezwzględne zmniejszenie częstości występowania złamań % (CI)	Względne zmniejszenie częstości występowania złamań % (CI)
Co najmniej jedno nowe złamanie kręgu (0-1 rok)	1,5	3,7	2,2 (1,4; 3,1)	60 (43, 72)**
Co najmniej jedno nowe złamanie kręgu (0-2 lata)	2,2	7,7	5,5 (4,4; 6,6)	71 (62, 78)**
Co najmniej jedno nowe złamanie kręgu (0-3 lata)	3,3	10,9	7,6 (6,3; 9,0)	70 (62, 76)**
** p <0,0001				

U pacjentów w wieku 75 lat i starszych, którzy leczeni byli kwasem zoledronowym wykazano zmniejszenie ryzyka złamań kręgow o 60% w stosunku do pacjentów otrzymujących placebo (p<0,0001).

Wpływ leku na złamania szyjki kości udowej

Kwas zoledronowy wykazał utrzymujące się przez okres 3 lat działanie, które skutkowało 41% zmniejszeniem ryzyka złamań szyjki kości udowej (95% CI, 17% do 58%). Częstość występowania złamań szyjki kości udowej wynosiła 1,44% wśród pacjentów leczonych kwasem zoledronowym w porównaniu do 2,49% wśród osób otrzymujących placebo. U pacjentów nie stosujących uprzednio bisfosfonianów ryzyko zmniejszyło się o 51%, a u pacjentów stosujących jednocześnie leczenie przeciw osteoporozie o 42%.

Wpływ na wszystkie złamania kliniczne

Wszystkie złamania kliniczne weryfikowano na podstawie badań radiologicznych i (lub) danych klinicznych. Podsumowanie wyników tych badań przedstawiono w Tabeli 3.

Tabela 3 Porównanie częstości występowania kluczowych zmiennych dotyczących złamań klinicznych w okresie 3 lat w zależności od leczenia

Wynik	Kwas zoledronowy (N=3 875) częstość występowania zdarzeń (%)	Placebo (N=3,861) częstość występowania zdarzeń (%)	Bezwzględne zmniejszenie częstości występowania złamań % (CI)	Względne zmniejszenie częstości występowania złamań % (CI)
Wszelkie złamania kliniczne (1)	8,4	12,8	4,4 (3,0; 5,8)	33 (23; 42)**
Kliniczne złamania kręgow (2)	0,5	2,6	2,1 (1,5; 2,7)	77 (63; 86)**
Złamania bez udziału kręgow (1)	8,0	10,7	2,7 (1,4; 4,0)	25 (13; 36)*
* wartość p <0,001, **wartość p <0,0001				
(1) Z wyłączeniem złamań palców rąk, nóg i złamań kości twarzy				
(2) W tym kliniczne złamania kręgow piersiowych i lędźwiowych				

Wpływ na gęstość mineralną kości (BMD)

Kwas zoledronowy istotnie zwiększał BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa, szyjki kości udowej oraz nasady dalszej kości promieniowej w porównaniu z placebo we wszystkich punktach czasowych (6, 12, 24 i 36 miesięcy). Leczenie kwasem zoledronowym spowodowało 6,7% zwiększenie wartości BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa, 6,0% całej kości biodrowej, 5,1% szyjki kości udowej, oraz 3,2% nasady dalszej kości promieniowej w okresie 3 lat w porównaniu z placebo.

Badanie histologiczne kości

U 152 pacjentek z osteoporozą pomenopauzalną leczonych kwasem zoledronowym (N=82) lub placebo (N=70) wykonano biopsję grzebienia biodrowego rok po trzeciej corocznej dawce. Analiza histomorfometryczna wykazała zmniejszenie obrotu kostnego o 63%. U pacjentek leczonych kwasem zoledronowym nie wykryto demineralizacji kości, zwłóknienia szpiku ani nieprawidłowego utkania kości. Po znakowaniu tetracykliną związek ten był wykrywalny we wszystkich 82 biopsjach uzyskanych od pacjentek otrzymujących kwas zoledronowy z wyjątkiem jednej. Analiza wyniku tomografii mikrokomputerowej (μ CT) wykazała zwiększoną objętość kości beleczkowej oraz zachowanie beleczkowatej struktury kości u pacjentek leczonych kwasem zoledronowym w porównaniu z placebo.

Markery obrotu kostnego

W podgrupach pacjentek o liczebności od 517 do 1 246 przez cały czas trwania badania okresowo oceniano aktywność specyficznej dla kości fosfatazy alkalicznej (BSAP), stężenie N-końcowego propeptydu kolagenu typu I (P1NP) w surowicy oraz stężenie beta-C-telopeptydów (b-CTX) w surowicy. Leczenie kwasem zoledronowym w dawce 5 mg raz na rok spowodowało znaczne zmniejszenie BSAP, o 30% względem wartości wyjściowych po 12 miesiącach, które utrzymywało się na poziomie 28% poniżej wartości wyjściowych po 36 miesiącach. Wartości P1NP były istotnie zmniejszone, o 61% poniżej wartości wyjściowych po 12 miesiącach i utrzymywały się na poziomie 52% poniżej wartości wyjściowych po 36 miesiącach. Wartości stężenia b-CTX były znacznie zmniejszone, o 61% poniżej wartości wyjściowych po 12 miesiącach i utrzymały się na poziomie 55% poniżej wartości wyjściowych po 36 miesiącach. Przez cały ten czas markery obrotu kostnego pozostawały w zakresie wartości właściwych dla kobiet przed menopauzą pod koniec każdego roku leczenia. Wielokrotne dawkowanie nie spowodowało dalszego zmniejszenia poziomu markerów obrotu kostnego.

Wpływ na wzrost

W trzyletnim badaniu dotyczącym osteoporozy mierzono raz w roku wzrost w pozycji stojącej przy pomocy stadiometru. W grupie kwasu zoledronowego obserwowano utratę wzrostu mniejszą o około 2,5 mm w porównaniu z placebo (95% CI: 1,6 mm, 3,5 mm) [$p < 0,0001$].

Liczba dni niesprawności

Kwas zoledronowy znacznie zmniejszył średnią liczbę dni ograniczonej aktywności oraz liczbę dni leżenia w łóżku z powodu bólu pleców odpowiednio o 17,9 dni i 11,3 dni w porównaniu z placebo, oraz znacznie zmniejszył średnią liczbę dni ograniczonej aktywności oraz liczbę dni leżenia w łóżku z powodu złamań odpowiednio o 2,9 dni i 0,5 dnia w porównaniu z placebo ($p < 0,01$ we wszystkich przypadkach).

Skuteczność kliniczna w leczeniu osteoporozy u pacjentów podlegających zwiększonemu ryzyku złamania po ostatnio przeżytym złamaniu szyjki kości udowej (RFT)

Częstość występowania jawnych klinicznie złamań, w tym złamań kręgów, złamań kości innych niż kręgi i złamań szyjki kości udowej oceniano u 2 127 mężczyzn i kobiet w wieku 50-95 lat (średni wiek 74,5 lat) z ostatnio przeżytym (w okresie minionych 90 dni)iskoenergetycznym złamaniem szyjki kości udowej. Obserwacja pacjentów trwała średnio 2 lata i w tym czasie pacjenci przyjmowali badany lek. Około 42% pacjentów uzyskało wartość BMD szyjki kości udowej T-score poniżej -2,5%, a około 45% pacjentów uzyskało wartość BMD szyjki kości udowej T-score powyżej -2,5%. Kwas zoledronowy podawano raz na rok aż do czasu, gdy u co najmniej 211 pacjentów z badanej populacji wystąpiło potwierdzone jawne klinicznie złamanie. Stężenia witaminy D nie były rutynowo oznaczane, jednak 2 tygodnie przed infuzją większość pacjentów otrzymała uderzeniową dawkę witaminy D (50 000 do 125 000 j.m. doustnie lub domięśniowo). Wszyscy uczestnicy badania otrzymali od 1 000 do 1 500 mg wapnia pierwiastkowego w skojarzeniu z suplementacją 800 do

1200 j.m. witaminy D na dobę. Dziewięćdziesiąt pięć procent pacjentów otrzymało infuzję dwa lub więcej tygodni po zagojeniu się złamania szyjki kości udowej a średni czas, po jakim wykonano infuzję wynosił około sześciu tygodni po zagojeniu się złamania szyjki kości udowej. Pierwszorzędową zmienną skuteczności była częstość występowania jawnych klinicznie złamań w czasie trwania badania.

Wpływ na wszystkie złamania kliniczne

Wskaźniki częstości występowania kluczowych zmiennych dotyczących złamań klinicznych przedstawiono w tabeli 4.

Tabela 4 Porównanie częstości występowania kluczowych zmiennych dotyczących złamań klinicznych

Wynik	Kwas zoledronowy (N=1 065) częstość występowania zdarzeń (%)	Placebo (N=1 062) częstość występowania zdarzeń (%)	Bezwzględne zmniejszenie częstości występowania złamań % (CI)	Względne zmniejszenie częstości występowania złamań % (CI)
Wszelkie złamania kliniczne (1)	8,6	13,9	5,3 (2,3; 8,3)	35 (16; 50)**
Kliniczne złamania kręgów (2)	1,7	3,8	2,1 (0,5; 3,7)	46 (8; 68)*
Złamania bez udziału kręgów (1)	7,6	10,7	3,1 (0,3; 5,9)	27 (2; 45)*
* wartość p <0,05, ** wartość p <0,01 (1) Z wyłączeniem złamań palców rąk, nóg i złamań kości twarzy (2) W tym kliniczne złamania kręgów piersiowych i lędźwiowych				

Badanie nie zostało zaprojektowane w celu określenia znaczących różnic w złamaniach szyjki kości udowej, jednakże zaobserwowano tendencję polegającą na zmniejszeniu liczby nowych złamań szyjki kości udowej.

Śmiertelność całkowita wyniosła 10% (101 pacjentów) w grupie kwasu zoledronowego w porównaniu do 13% (141 pacjentów) w grupie placebo. Wynik ten odpowiada 28% zmniejszeniu ryzyka śmiertelności całkowitej (p=0,01).

Częstość występowania opóźnień gojenia po złamaniu szyjki kości udowej była porównywalna pomiędzy kwasem zoledronowym (34 [3,2%]) i placebo (29 [2,7%]).

Wpływ na gęstość mineralną kości (BMD)

W badaniu HORIZON-RFT leczenie kwasem zoledronowym istotnie zwiększało BMD całej kości biodrowej i szyjki kości udowej w porównaniu z placebo we wszystkich punktach czasowych. Leczenie kwasem zoledronowym spowodowało 5,4% zwiększenie wartości BMD całej kości biodrowej, oraz 4,3% zwiększenie wartości BMD szyjki kości udowej w okresie 24 miesięcy w porównaniu z placebo.

Skuteczność kliniczna u mężczyzn

Do badania HORIZON-RFT zrandomizowano 508 mężczyzn, a u 185 pacjentów wskaźnik BMD oceniano po 24 miesiącach. Po 24 miesiącach podobne, znamienne 3,6% zwiększenie BMD całej kości biodrowej obserwowano u pacjentów leczonych kwasem zoledronowym w porównaniu z działaniami obserwowanymi u kobiet po menopauzie w badaniu HORIZON-PFT. Moc statystyczna badania była niewystarczająca, by wykazać zmniejszenie liczby jawnych klinicznie złamań u mężczyzn; częstość występowania złamań klinicznych wynosiła 7,5% u mężczyzn leczonych kwasem zoledronowym w porównaniu do 8,7% otrzymujących placebo.

W innym badaniu z udziałem mężczyzn (badanie CZOL446M2308) coroczna infuzja kwasu zoledronowego okazała się nie gorsza niż cotygodniowe dawki alendronianu, w odniesieniu do procentowej zmiany w BMD odcinka lędźwiowego po 24 miesiącach względem wartości wyjściowych.

Skuteczność kliniczna w osteoporozie związanej z długotrwałym leczeniem glikokortykosteroidami stosowanymi ogólnoustrojowo

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kwasu zoledronowego w leczeniu i zapobieganiu osteoporozie związanej z długotrwałym leczeniem glikokortykosteroidami stosowanymi ogólnoustrojowo zostały ocenione w randomizowanym, wieloośrodkowym, podwójnie zaślepionym, stratyfikowanym, z grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie badaniu z udziałem 833 mężczyzn i kobiet w wieku 18-85 lat (średni wiek dla mężczyzn wynosił 56,4 lata, dla kobiet 53,5 lata) leczonych prednisonem podawanym doustnie w dawce >7,5 mg/dobę (lub równoważnikiem). Pacjentów stratyfikowano w zależności od długości czasu stosowania glikokortykosteroidów przed randomizacją (≤ 3 miesięcy i > 3 miesięcy). Badanie prowadzono przez rok. Pacjentów randomizowano do grupy przyjmującej pojedynczą infuzję kwasu zoledronowego 5 mg lub ryzedronian podawany doustnie w dawce 5 mg na dobę przez rok. Wszyscy pacjenci otrzymywali suplementację w postaci 1 000 mg wapnia i 400 – 1 000 j.m. witaminy D na dobę. Skuteczność została potwierdzona, w przypadku gdy warunek nie mniejszej skuteczności („non-inferiority”) został spełniony po kolei, odpowiednio w podgrupie leczenia i podgrupie profilaktyki, w związku z procentem zmiany w BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa po 12 miesiącach w porównaniu do wartości wyjściowej. Większość pacjentów kontynuowała stosowanie glikokortykosteroidów przez rok trwania badania.

Wpływ na gęstość mineralną kości (BMD)

Zwiększenie BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa i szyjki kości udowej po 12 miesiącach był istotnie większy w grupie osób leczonych kwasem zoledronowym w porównaniu do przyjmujących ryzedronian ($p<0,03$ we wszystkich przypadkach). U pacjentów z podgrupy otrzymującej glikokortykosteroidy przez okres dłuższy niż 3 miesiące przed randomizacją, kwas zoledronowy spowodował zwiększenie BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa o 4,06%, podczas gdy ryzedronian o 2,71% (średnia różnica: 1,36% ; $p<0,001$). U pacjentów z podgrupy otrzymującej glikokortykosteroidy przez 3 miesiące lub krócej przed randomizacją, kwas zoledronowy spowodował zwiększenie BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa o 2,60%, podczas gdy ryzedronian o 0,64% (średnia różnica: 1,96% ; $p<0,001$). Moc statystyczna badania była niewystarczająca by wykazać zmniejszenie liczby jawnych klinicznie złamań w porównaniu z ryzedronianem. W grupie pacjentów leczonych kwasem zoledronowym odnotowano 8 złamań, w porównaniu z 7 złamaniami w grupie pacjentów leczonych ryzedronianem ($p=0,8055$).

Skuteczność kliniczna w leczeniu choroby Pageta kości

Działanie kwasu zoledronowego badano u kobiet i mężczyzn w wieku ponad 30 lat z potwierdzoną badaniem radiologicznym chorobą Pageta kości, głównie o nasileniu łagodnym i umiarkowanym (w chwili włączenia do badania średnia aktywność fosfatazy zasadowej w surowicy przekraczała od 2,6 do 3- krotnie górną granicę normy właściwą dla wieku pacjenta).

W dwóch badaniach porównawczych, trwających 6 miesięcy wykazano skuteczność jednej infuzji 5 mg kwasu zoledronowego w porównaniu do dawki 30 mg ryzedronianu stosowanego codziennie przez 2 miesiące. Po 6 miesiącach kwas zoledronowy wykazał 96% (169/176) i 89% (156/176) odpowiedź i normalizację wartości fosfatazy zasadowej w surowicy (SAP) w porównaniu do 74% (127/171) i 58% (99/171) po ryzedronianie ($p<0,001$).

Analizując wyniki zbiorcze zaobserwowano, że po 6 miesiącach zmniejszenie natężenia bólu oraz wpływ bólu na zdolność wykonywania codziennych czynności w porównaniu ze stanem sprzed badania był podobny u pacjentów otrzymujących kwas zoledronowy i u pacjentów leczonych ryzedronianem.

Pacjentów, których pod koniec 6-miesięcznego badania głównego sklasyfikowano jako osoby z odpowiedzią terapeutyczną włączono do fazy „follow-up”. Spośród 153 pacjentów, u których

zastosowano kwas zoledronowy i 115 pacjentów, którym podawano ryzedronian, biorących udział w badaniu o przedłużonej obserwacji, po średnim trwaniu fazy follow-up wynoszącej 3,8 lat od czasu podania, odsetek pacjentów kończących Przedłużony Okres Obserwacji z powodu konieczności ponownego leczenia (ocena kliniczna) był większy u pacjentów leczonych ryzedronianem (48 pacjentów lub 41,7%) w porównaniu z pacjentami leczonymi kwasem zoledronowym (11 pacjentów lub 7,2%). Średni czas zakończenia Przedłużonego Okresu Obserwacji z powodu konieczności ponownego leczenia choroby Pageta liczony od dawki początkowej był dłuższy u pacjentów leczonych kwasem zoledronowym (7,7 lat) niż u pacjentów leczonych ryzedronianem (5,1 lat).

Sześciu pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź terapeutyczną 6 miesięcy po leczeniu kwasem zoledronowym i którzy później doświadczyli nawrotu choroby w przedłużonej fazie follow-up było ponownie leczonych kwasem zoledronowym po średnim czasie 6,5 lat od początkowego leczenia do ponownego leczenia. 5-ciu spośród 6-ciu pacjentów miało SAP w granicach normy w miesiącu 6. (LOCF, ang. Last Observation Carried Forward).

Badanie histologiczne kości wykonano u 7 pacjentów z chorobą Pageta po 6 miesiącach leczenia kwasem zoledronowym w dawce 5 mg. Wyniki biopsji kości wykazały, że kości badanych pacjentów miały prawidłowe właściwości, bez żadnych oznak zaburzeń przebudowy wewnętrznej, ani defektów mineralizacji. Wyniki te były zgodne z biochemicznymi markerami normalizacji obrotu kostnego.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań referencyjnego produktu leczniczego zawierającego kwas zoledronowy we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w chorobie Paget'a kości, osteoporozy u kobiet po menopauzie, u których występuje zwiększone ryzyko złamań, osteoporozy u mężczyzn, u których występuje zwiększone ryzyko złamań oraz w celu zapobieżenia złamaniom u kobiet i mężczyzn, którzy przebyli złamanie szyjki kości udowej (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Podanie 64 pacjentom pojedynczych i wielokrotnych, 5 i 15 minutowych infuzji kwasu zoledronowego w dawkach 2, 4, 8 i 16 mg pozwoliło uzyskać następujące dane farmakokinetyczne, które okazały się niezależne od dawki.

Dystrybucja

Po rozpoczęciu infuzji kwasu zoledronowego stężenia substancji czynnej w osoczu szybko zwiększyły się, osiągając maksymalne wartości pod koniec infuzji, a następnie obserwowano szybkie zmniejszenie stężenia substancji czynnej do wartości <10% wartości maksymalnych po 4 godzinach oraz <1% wartości maksymalnych po 24 godzinach, po czym następował długi okres bardzo małych stężeń, nie przekraczających 0,1% wartości maksymalnych.

Eliminacja

Wydalenie kwasu zoledronowego po podaniu dożylnym przebiega trójfazowo: szybkie dwufazowe wydalenie substancji czynnej z krążenia dużego z okresem półtrwania $t_{1/2\alpha}$ 0,24 h i $t_{1/2\beta}$ 1,87 h, a następnie długa faza eliminacji z okresem półtrwania fazy końcowej $t_{1/2\gamma}$ 146 h. Nie obserwowano kumulacji substancji czynnej w osoczu po podaniu wielokrotnych dawek leku co 28 dni. Wczesne fazy dyspozycji (α , β i $t_{1/2}$ powyżej) prawdopodobnie odzwierciedlają szybki wychwyt substancji do kości oraz wydalanie przez nerki.

Kwas zoledronowy nie podlega przemianom metabolicznym i jest wydalany w postaci niezmienionej przez nerki. W ciągu pierwszej doby, $39 \pm 16\%$ podanej dawki zostaje wydalone z moczem, a pozostała część leku wiąże się głównie z tkanką kostną. Wychwyt leku przez kości jest zjawiskiem często występującym w odniesieniu do wszystkich bisfosfonianów i prawdopodobnie wynika z jego podobieństwa strukturalnego do pirofosforanów. Podobnie jak w przypadku innych bisfosfonianów, okres retencji kwasu zoledronowego w kościach jest bardzo długi. Jest on bardzo wolno uwalniany z kości do krążenia ogólnego i eliminowany przez nerki. Klirens całkowity wynosi $5,04 \pm 2,5$ l/h, niezależnie od dawki, płci, wieku, rasy i masy ciała. Różnice w zakresie klirensu osoczowego

między poszczególnymi pacjentami jak również u tego samego pacjenta, wynosiły odpowiednio 36% i 34%. Wydłużenie czasu infuzji z 5 do 15 minut spowodowało 30% zmniejszenie stężenia kwasu zoledronowego pod koniec trwania infuzji, jednak nie miało wpływu na pole pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji kwasu zoledronowego z innymi produktami leczniczymi. Ponieważ kwas zoledronowy nie jest metabolizowany przez organizm człowieka i ma on niewielki wpływ lub w ogóle nie działa jako bezpośredni i (lub) nieodwracalny, zależny od metabolizmu, inhibitor enzymów P450, jest mało prawdopodobne, by kwas zoledronowy zmniejszał klirens metaboliczny substancji metabolizowanych za pośrednictwem układu enzymów cytochromu P450. Kwas zoledronowy nie wiąże się w znacznym stopniu z białkami osocza (w około 43-55%), a stopień tego wiązania jest niezależny od stężenia leku. Z tego względu, interakcje wynikające z wypierania leków o dużym stopniu wiązania z białkami osocza są mało prawdopodobne.

Szczególne grupy pacjentów (patrz punkt 4.2)

Zaburzenia czynności nerek

Klirens nerkowy kwasu zoledronowego korelował z klirensem kreatyniny, przy czym klirens nerkowy stanowił $75 \pm 33\%$ klirensu kreatyniny, który średnio wynosił 84 ± 29 ml/min (zakres 22–143 ml/min) u 64 badanych pacjentów. Niewielkie zwiększenie wartości $AUC_{(0-24h)}$ o około 30–40% obserwowane u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek, w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek oraz brak kumulacji leku po podaniu wielokrotnych dawek, niezależnie od czynności nerek sugerują, że modyfikacja dawkowania kwasu zoledronowego u pacjentów z łagodnymi (klirens kreatyniny = 50–80 ml/min) i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek do wartości klirensu kreatyniny wynoszącego 35 ml/min nie jest konieczna. Stosowanie kwasu zoledronowego u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <35 ml/min) jest przeciwwskazane ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia niewydolności nerek w tej populacji.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra

Największa pojedyncza dawka dożylna, która nie miała skutku śmiertelnego wynosiła 10 mg/kg mc. u myszy i 0,6 mg/kg mc. u szczurów. W badaniu z zastosowaniem pojedynczej dawki w infuzji u psów, dawka 1,0 mg/kg mc. (6-krotność zalecanych wartości AUC u ludzi) podawana w 15-minutowej infuzji była dobrze tolerowana, bez żadnego wpływu na nerki.

Toksyczność podchroniczna i toksyczność przewlekła

W badaniach z zastosowaniem leku w infuzji dożylniej, obserwowano tolerancję kwasu zoledronowego przez nerki szczurów, którym podawano dawkę 0,6 mg/kg mc. w 15-minutowej infuzji podawanej w odstępach 3-dniowych ogółem 6 razy (dawka skumulowana odpowiadała wartościom AUC stanowiącym około 6-krotność wartości AUC u ludzi), natomiast pięć 15-minutowych infuzji dawki 0,25 mg/kg mc. podawanych w odstępach 2–3 tygodniowych (dawka skumulowana odpowiadająca 7-krotności wartości AUC u ludzi) było dobrze tolerowanych u psów. W badaniach, w których zwierzętom podawano dożylnie dawkę uderzeniową, dawki dobrze tolerowane malały wraz z wydłużeniem czasu trwania badania: szczury i psy przez 4 tygodnie dobrze tolerowały dawki odpowiednio 0,2 i 0,02 mg/kg mc./dobę, ale gdy podawano lek przez 52 tygodnie szczury i psy tolerowały tylko dawki odpowiednio 0,01 i 0,005 mg/kg mc.

Długotrwałe badania z zastosowaniem wielokrotnych dawek leku przy skumulowanych wartościach AUC przekraczających maksymalne analogiczne wartości u ludzi spowodowały wystąpienie działań toksycznych w innych narządach, w tym w układzie pokarmowym i wątrobie, oraz w miejscu dożylnego podania leku. Znaczenie kliniczne tych wyników nie jest znane. Do najczęściej obserwowanych zmian w badaniach z zastosowaniem wielokrotnych dawek kwasu zoledronowego należało zwiększenie pierwotnej warstwy gąbczastej w przynasadach kości długich u rosnących osobników zwierzęcych po podaniu niemal wszystkich dawek, co potwierdzało przeciwwresorpcyjne działanie kwasu zoledronowego.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Badania wpływu teratogennego przeprowadzono na dwóch gatunkach zwierząt, którym kwas zoledronowy podawano podskórnie. Działanie teratogenne obserwowano u szczurów po dawkach $\geq 0,2$ mg/kg mc., a objawiało się ono wadami wrodzonymi narządów zewnętrznych, wewnętrznych i kośćca. Trudne porody występowały po podaniu szczurom najmniejszej dawki (0,01 mg/kg mc.). Działania teratogenne, ani toksycznego wpływu na zarodek i płód nie obserwowano u królików, jednak znaczne działanie na matkę występowało po zastosowaniu dawki 0,1 mg/kg mc. i miało związek ze zmniejszonym stężeniem wapnia w surowicy.

Działanie mutagenne i rakotwórcze

Kwas zoledronowy nie miał działania mutagennego w testach mutagenności, a badania rakotwórczości nie wykazały istnienia dowodów potwierdzających możliwość rakotwórczości leku.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol
Sodu cytrynian
Woda do wstrzykiwań

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w 100 ml roztworu znajdujących się w fiolce, tzn., że zasadniczo jest „wolny od sodu”.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Należy uważać, by nie doszło do kontaktu tego produktu leczniczego z żadnymi roztworami zawierającymi wapń. Tego produktu leczniczego nie należy mieszać lub podawać dożylnie z żadnymi innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

18 miesięcy

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną przez okres 24 godzin w temperaturze 2°C - 8°C i 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia roztwór należy natychmiast wykorzystać. W przeciwnym razie użytkownik ponosi odpowiedzialność za warunki i czas przechowywania roztworu, który nie powinien zazwyczaj przekraczać 24 godzin w temperaturze 2 do 8°.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego. Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Plastikowa butelka z polimeru cykloolefinowego (COP), zamykana korkiem z gumy chlorobutylowo/butylowej i aluminiową zakrętką na której znajduje się fioletowe plastikowe zdejmowane wieczko.

Każda butelka zawiera 100 ml roztworu.

Produkt leczniczy Zoledronic acid Teva Generics dostępny jest w opakowaniu zawierającym 1, 5 lub 10 butelek. Wielkości opakowań 5 i 10 butelek są dostępne wyłącznie w opakowaniach zbiorczych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami. Należy stosować tylko klarowne roztwory, pozbawione nierozpuszczonych cząstek lub przebarwień.

W przypadku przechowywania roztworu w lodówce, przed podaniem należy odczekać, aż roztwór osiągnie temperaturę pokojową. Podczas przygotowywania infuzji należy postępować zgodnie z zasadami aseptyki.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holandia

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

01/04/2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

08.2014r.

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zoledronic acid Teva Generics 5 mg roztwór do infuzji w worku

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy worek zawiera 5 mg kwasu zoledronowego (jednowodnego).

Każdy ml roztworu zawiera 0,05 mg kwasu zoledronowego (jednowodnego).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji.

Przejrzysty i bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie osteoporozy

- u kobiet po menopauzie
- u dorosłych mężczyzn

u których występuje zwiększone ryzyko złamań kości, w tym pacjentów, którzy przebyli ostatnioiskoenergetyczne złamanie szyjki kości udowej.

Leczenie osteoporozy związanej z długotrwałą terapią glikokortykosteroidami stosowanymi ogólnoustrojowo

- u kobiet po menopauzie,
 - u dorosłych mężczyzn,
- u których występuje zwiększone ryzyko złamań.

Leczenie choroby Pageta kości u dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Przed podaniem produktu Zoledronic acid Teva Generics pacjenci muszą być odpowiednio nawodnieni. Jest to szczególnie ważne u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów przyjmujących leki moczopędne.

Podczas leczenia produktem Zoledronic acid Teva Generics zaleca się przyjmowanie odpowiednich dawek wapnia i witaminy D.

Osteoporoza

W leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie, osteoporozy u mężczyzn oraz w leczeniu osteoporozy związanej z długotrwałą terapią glikokortykosteroidami stosowanymi ogólnoustrojowo, zalecana dawka leku to podawana raz na rok, pojedyncza infuzja dożylna 5 mg kwasu zoledronowego.

Nie ustalono optymalnego czasu trwania leczenia bisfosfonianami. Należy okresowo oceniać konieczność dalszego leczenia u każdego pacjenta indywidualnie w oparciu o korzyści i potencjalne

ryzyko związane ze stosowaniem kwasu zoledronowego, zwłaszcza po upływie co najmniej 5 lat terapii.

U pacjentów z ostatnio przebyłym niskoenergetycznym złamaniem szyjki kości udowej zaleca się podanie infuzji kwasu zoledronowego po co najmniej 2 tygodniach od wygojenia złamania szyjki kości udowej (patrz punkt 5.1). U pacjentów z ostatnio przebyłym niskoenergetycznym złamaniem szyjki kości udowej zaleca się podanie doustnie lub domięśniowo nasycającej dawki witaminy D wynoszącej od 50 000 do 125 000 j.m. przed pierwszą infuzją produktu Zoledronic acid Teva Generics.

Choroba Pageta

W przypadku choroby Pageta, kwasu zoledronowego powinien być przepisywany jedynie przez lekarzy, którzy posiadają doświadczenie w leczeniu choroby Pageta kości. Zalecana dawka to pojedyncza infuzja dożylna, zawierająca 5 mg kwasu zoledronowego. Szczególnie zaleca się, by pacjenci z chorobą Pageta przynajmniej przez pierwszych 10 dni po podaniu produktu Zoledronic acid Teva Generics otrzymywali dwa razy na dobę odpowiednie preparaty uzupełniające stężenie wapnia w organizmie, zawierające co najmniej 500 mg wapnia (patrz punkt 4.4).

Ponowne leczenie choroby Pageta: Po początkowym zastosowaniu kwasu zoledronowego w chorobie Pageta obserwowano wydłużony okres remisji u pacjentów, u których wystąpiła reakcja na leczenie. Ponowne leczenie obejmuje dodatkową infuzję dożylną kwasu zoledronowego w dawce 5 mg po upływie jednego roku lub dłużej od początkowego leczenia u pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby. Istnieje ograniczona ilość danych dotyczących ponownego leczenia choroby Pageta (patrz punkt 5.1).

Populacje szczególne

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Stosowanie kwasu zoledronowego jest przeciwwskazane u pacjentów z klirensiem kreatyniny <35 ml/min (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z klirensiem kreatyniny ≥ 35 ml/min.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie ma konieczności modyfikacji dawki (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Nie ma konieczności modyfikacji dawki, ponieważ dostępność biologiczna, dystrybucja i wydalanie leku były podobne u pacjentów w podeszłym wieku i u osób młodszych.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności kwasu zoledronowego u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Nie ma dostępnych danych.

Sposób podawania

Podanie dożylnie.

Kwas zoledronowy (5 mg w 100 ml roztworu gotowego do infuzji) jest podawany przez zestaw do infuzji z odpowietrzaczem ze stałą szybkością. Czas infuzji nie powinien być krótszy niż 15 minut. Sposób podawania kwasu zoledronowego w infuzji, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub którykolwiek z bisfosfonianów, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Pacjenci z hipokalcemią (patrz punkt 4.4).
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek z klirensiem kreatyniny <35 ml/min (patrz punkt 4.4).

- Cięża i okres karmienia piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Czynność nerek

Stosowanie kwasu zoledronowego u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <35 ml/min) jest przeciwwskazane ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia niewydolności nerek w tej populacji.

Po podaniu kwasu zoledronowego obserwowano zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 4.8), zwłaszcza u pacjentów z wcześniej rozpoznaną dysfunkcją czynności nerek lub innymi czynnikami ryzyka, w tym zaawansowanym wiekiem, jednoczesnym podawaniem produktów leczniczych o działaniu nefrotoksycznym, jednoczesnym stosowaniem leków moczopędnych (patrz punkt 4.5), lub odwodnieniem występującym po podaniu kwasu zoledronowego. Zaburzenia czynności nerek obserwowano u pacjentów po pojedynczym podaniu produktu. Niewydolność nerek wymagająca stosowania dializy lub zakończona zgonem występowała rzadko u pacjentów z wcześniej rozpoznanymi zaburzeniami czynności nerek lub z jednym z czynników ryzyka wymienionych powyżej.

W celu minimalizacji ryzyka wystąpienia działań niepożądanych dotyczących nerek należy uwzględnić zastosowanie następujących środków ostrożności:

- Każdorazowo przed podaniem dawki kwasu zoledronowego należy obliczyć klirens kreatyniny z uwzględnieniem rzeczywistej masy ciała stosując wzór Cockcroft- Gaulta.
- Przemijające zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi może być większe u pacjentów z wcześniej rozpoznanymi zaburzeniami czynności nerek.
- U pacjentów z grupy ryzyka należy rozważyć monitorowanie stężenia kreatyniny w surowicy.
- Należy zachować ostrożność stosując kwas zoledronowy razem z innymi produktami leczniczymi, które mogą wpływać na czynność nerek (patrz punkt 4.5).
- Przed podaniem kwasu zoledronowego pacjenci muszą być odpowiednio nawodnieni. Jest to szczególnie ważne u pacjentów w podeszłym wieku oraz pacjentów przyjmujących leki moczopędne.
- Pojedyncza dawka kwasu zoledronowego nie powinna przekraczać 5 mg, natomiast czas trwania infuzji powinien wynosić co najmniej 15 minut (patrz punkt 4.2).

Hipokalcemia

Istniejąca wcześniej hipokalcemia musi być leczona odpowiednimi dawkami wapnia i witaminy D zanim rozpocznie się leczenie kwasem zoledronowym (patrz punkt 4.3). Inne zaburzenia przemiany mineralnej również wymagają wyrównania przed rozpoczęciem leczenia (np. zmniejszona rezerwa gruczołów przytarczyc, zaburzenia wchłaniania wapnia w jelicie). Lekarze powinni rozważyć obserwację kliniczną tych pacjentów.

Choroba Pageta kości charakteryzuje się zwiększoną przebudową kości. Ze względu na szybki początek działania kwasu zoledronowego na przebudowę kości może rozwinąć się przemijająca, czasami objawowa hipokalcemia, zwykle największa przez pierwszych 10 dni od infuzji kwasu zoledronowego (patrz punkt 4.8).

Podczas leczenia kwasem zoledronowym zaleca się przyjmowanie odpowiednich dawek wapnia i witaminy D. Ponadto, szczególnie zaleca się, by pacjenci z chorobą Pageta leczeni kwasem zoledronowym, przynajmniej przez pierwszych 10 dni od rozpoczęcia terapii, otrzymywali dwa razy na dobę odpowiednie preparaty uzupełniające stężenie wapnia w organizmie, zawierające co najmniej 500 mg wapnia (patrz punkt 4.2).

Należy poinformować pacjentów o objawach hipokalcemii i odpowiednio monitorować w okresie ryzyka. U pacjentów z chorobą Pageta zaleca się oznaczanie stężenia wapnia w surowicy krwi przed infuzją kwasu zoledronowego.

U pacjentów przyjmujących bisfosfoniany, w tym kwas zoledronowy, rzadko zgłaszano ciężkie bóle kości, stawów i (lub) mięśni, które niekiedy uniemożliwiały pacjentom normalne poruszanie się (patrz punkt 4.8).

Martwica kości szczęki (ang. ONJ - osteonecrosis of the jaw)

Martwica kości szczęki była obserwowana u pacjentów leczonych kwasem zoledronowym. Wiele zgłaszanych przypadków było połączonych z wykonanymi zabiegami stomatologicznymi, takimi jak ekstrakcja zęba. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem (pacjenci z chorobą nowotworową, poddani chemioterapii, leczeni produktami leczniczymi o działaniu antyangiogennym, leczeni kortykosteroidami oraz stosujący niewłaściwą higienę jamy ustnej) za wskazaną uważa się kontrolę stomatologiczną i właściwą prewencję chorób jamy ustnej przed rozpoczęciem leczenia bisfosfonianami. Podczas leczenia, pacjenci ci powinni unikać inwazyjnych zabiegów stomatologicznych. U pacjentów, leczonych bisfosfonianami, u których rozwija się martwica kości szczęki, zabiegi stomatologiczne mogą zaostrzyć stan. Brak danych potwierdzających czy przerwanie leczenia bisfosfonianami zmniejsza ryzyko wystąpienia zaniku kości szczęki u pacjentów wymagających zabiegów stomatologicznych. Na podstawie oceny potencjalnych korzyści i ryzyka terapii dla każdego pacjenta indywidualnie, lekarz powinien zalecić odpowiedni sposób leczenia.

Nietypowe złamania kości udowej

Zgłaszano przypadki nietypowych złamań podkrętarzowych i trzonu kości udowej u osób stosujących bisfosfoniany, głównie u pacjentów długotrwale leczonych z powodu osteoporozy. Te poprzeczne lub krótkie, skośne złamania mogą pojawić się w dowolnym miejscu wzdłuż całej kości udowej - od miejsca zlokalizowanego tuż pod krętarzem mniejszym aż do okolicy nadkłykciowej. Do tego typu złamań dochodzi po minimalnym urazie lub bez urazu, a niektórzy pacjenci odczuwają ból uda lub ból w pachwinie. W badaniach obrazowych często na kilka tygodni lub miesięcy przed całkowitym złamaniem kości udowej widoczne są cechy złamań z przeciążenia. Złamania często występują obustronnie, dlatego u leczonych bisfosfonianami pacjentów, u których stwierdzono złamanie trzonu kości udowej, należy zbadać kość udową w drugiej kończynie. Zgłaszano również słabe gojenie się tych złamań. Na podstawie indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka u pacjentów, u których podejrzewa się nietypowe złamanie kości udowej, należy rozważyć odstawienie bisfosfonianów do czasu przeprowadzenia oceny.

Należy zalecić pacjentom, żeby zgłaszali pojawienie się jakiegokolwiek bólu w obrębie uda, biodra lub pachwiny występującego w trakcie leczenia bisfosfonianami, a każdy pacjent zgłaszający się z takimi objawami powinien być zbadany pod względem obecności niecałkowitego złamania kości udowej.

Informacje ogólne

Dostępne są inne produkty lecznicze zawierające kwas zoledronowy i stosowane we wskazaniach onkologicznych. Pacjenci leczeni Zoledronic acid Teva Generics nie powinni jednocześnie otrzymywać takich produktów leczniczych, ani innych bisfosfonianów, ponieważ działanie tych leków stosowanych jednocześnie nie jest znane.

Częstość występowania działań niepożądanych związanych z podaniem produktu, pojawiających się w ciągu pierwszych trzech dni po infuzji Zoledronic acid Teva Generics, można zmniejszyć zalecając pacjentowi paracetamol lub ibuprofen wkrótce po podaniu Zoledronic acid Teva Generics.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na 100 ml, tzn. jest zasadniczo "wolny od sodu".

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z innymi produktami leczniczymi. Kwas zoledronowy nie podlega przemianom układowym i nie ma wpływu *in vitro* na aktywność enzymów cytochromu P450 u ludzi (patrz punkt 5.2). Kwas zoledronowy nie wiąże się w znacznym stopniu z białkami osocza (wiązaną w około 43-55%) i z tego względu występowanie interakcji wynikających z

ewentualnego wyparcia z miejsca wiązania innych leków silnie związanych z białkami jest raczej mało prawdopodobne.

Kwas zoledronowy jest wydalany przez nerki. Należy zachować ostrożność kwas zoledronowy w połączeniu z lekami, które mogą mieć istotny wpływ na czynność nerek (np. aminoglikozydami lub diuretykami mogącymi spowodować odwodnienie) (patrz punkt 4.4).

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ekspozycja układowa na równocześnie przyjmowane produkty lecznicze, które wydalone są przez nerki, może się zwiększyć.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Kwas zoledronowy jest przeciwwskazany do stosowania w ciąży (patrz punkt 4.3). Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania kwasu zoledronowego u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ kwasu zoledronowego na reprodukcję w tym występowanie wad rozwojowych (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Karmienie piersią

Kwas zoledronowy jest przeciwwskazany do stosowania u kobiet karmiących (patrz punkt 4.3). Nie wiadomo czy kwas zoledronowy jest wydzielany z mlekiem.

Kobiety w wieku rozrodczym

Nie zaleca się stosowania kwasu zoledronowego u kobiet w wieku rozrodczym.

Płodność

Potencjalny niekorzystny wpływ kwasu zoledronowego na płodność w pokoleniu rodziców i pokoleniu F1 oceniano u szczurów. Objawiał się on nadmiernym działaniem farmakologicznym, którego występowanie kojarzono z hamowaniem przez związek procesu uwalniania wapnia z kości. Skutkowało to hipokalcemią okołoporodową, efektem wspólnym dla całej grupy bisfosfonianów, trudnym porodem oraz wczesnym zakończeniem badania. Wyniki te uniemożliwiły określenie ostatecznego wpływu kwasu zoledronowego na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Zoledronic acid Teva Generics nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Działania niepożądane, takie jak zawroty głowy, mogą wpłynąć na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu, jednak nie przeprowadzono zwiąanych z tym badań z kwasem zoledronowym.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Całkowity odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane wynosił 44,7%, 16,7% i 10,2% odpowiednio po pierwszej, drugiej i trzeciej infuzji. Częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych po pierwszej infuzji była następująca: gorączka (17,1%), ból mięśni (7,8%), objawy grypopodobne (6,7%), ból stawów (4,8%) oraz ból głowy (5,1%). Częstość występowania tych działań znacząco zmniejszała się wraz z podawaniem kolejnych corocznych dawek kwasu zoledronowego. Większość z tych działań występowała w ciągu pierwszych trzech dni po podaniu kwasu zoledronowego. Większość z tych działań miała charakter łagodny do umiarkowanego i ustępowała w ciągu trzech dni od wystąpienia. W mniejszym badaniu, w którym zastosowano środki zapobiegawcze przeciwko ewentualnym działaniom niepożądanym po podaniu leku, odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane po podaniu dawki leku był niższy (19,5%, 10,4%, 10,7% odpowiednio po pierwszej, drugiej i trzeciej infuzji).

W badaniu HORIZON - Pivotal Fracture Trial [PFT] (patrz punkt 5.1) całkowita częstość występowania migotania przedsionków wynosiła odpowiednio 2,5% (96 spośród 3 862) i 1,9% (75

spośród 3 852) pacjentów otrzymujących kwas zoledronowy i placebo. Liczba ciężkich działań niepożądanych w postaci migotania przedsionków była zwiększona u pacjentów otrzymujących kwas zoledronowy (1,3%) (51 spośród 3 862) w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (0,6%) (22 spośród 3 852). Mechanizm odpowiedzialny za zwiększoną częstość występowania migotania przedsionków nie jest znany. W badaniach dotyczących osteoporozy (PFT, HORIZON – Recurrent Fracture Trial [RFT]) całkowita częstość występowania migotania przedsionków była porównywalna dla kwasu zoledronowego (2,6%) i placebo (2,1%). Całkowita częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych dotyczących migotania przedsionków wynosiła 1,3% dla kwasu zoledronowego i 0,8% dla placebo.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Działania niepożądane przedstawione w Tabeli 1 wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz konwencją MedDRA dotyczącą częstości. Kategorie częstości zdefiniowano według następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	<i>Niezbyt często</i>	Grypa, zapalenie nosogardzieli
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<i>Niezbyt często</i>	Anemia
Zaburzenia układu immunologicznego	<i>Częstość nieznana**</i>	Reakcje nadwrażliwości, w tym rzadkie przypadki zwężenia oskrzeli, pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego, oraz bardzo rzadkie przypadki reakcji anafilaktycznej/szoku anafilaktycznego
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<i>Często</i> <i>Niezbyt często</i>	Hipokalcemia* Brak apetytu, zmniejszony apetyt
Zaburzenia psychiczne	<i>Niezbyt często</i>	Bezsennność
Zaburzenia układu nerwowego	<i>Często</i> <i>Niezbyt często</i>	Ból głowy, zawroty głowy Letarg, parestezje, senność, drżenie, omdlenia, zaburzenia smaku
Zaburzenia oka	<i>Często</i> <i>Niezbyt często</i> <i>Rzadko</i> <i>Częstość nieznana**</i>	Przekrwienie oka Zapalenie spojówek, ból oka Zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie nadtwardówki, zapalenie tęczówki Zapalenie twardówki oraz stan zapalny w obrębie oczodołu
Zaburzenia ucha i błędnika	<i>Niezbyt często</i>	Zawroty głowy
Zaburzenia serca	<i>Często</i> <i>Niezbyt często</i>	Migotanie przedsionków Kołatanie serca
Zaburzenia naczyniowe	<i>Niezbyt często</i> <i>Częstość nieznana**</i>	Nadciśnienie tętnicze, nagłe zaczerwienienie twarzy Niedociśnienie tętnicze (u niektórych pacjentów rozpoznano wcześniej czynniki ryzyka)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<i>Niezbyt często</i>	Kaszel, duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	<i>Często</i> <i>Niezbyt często</i>	Nudności, wymioty, biegunka Niestrawność, ból w okolicy wpustu żołądka, ból brzucha, refluks żołądkowo-przełykowy, zaparcie, suchość błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie przełyku, ból zęba, zapalenie żołądka [#]

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<i>Niezbyt często</i>	Wysypka, nadmierne pocenie się, świąd, rumień
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<i>Często</i>	Ból mięśni, ból stawów, ból kości, ból pleców, ból kończyn
	<i>Niezbyt często</i>	Ból szyi, sztywność mięśniowo-szkieletowa, obrzęk stawów, skurcze mięśni, ból barku, bóle mięśniowo-szkieletowe w klatce piersiowej, bóle mięśniowo-szkieletowe, sztywność stawów, zapalenie stawów, osłabienie mięśni
	<i>Rzadko</i>	Nietypowe złamania podkrętarzowe i trzonu kości udowej † (działanie niepożądane leków należących do klasy bisfosfonianów)
	<i>Częstość nieznana**</i>	Martwica kości szczęki (patrz punkty 4.4 oraz 4.8 Efekt klasy)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	<i>Niezbyt często</i>	Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, częstomocz, białkomocz
	<i>Częstość nieznana**</i>	Zaburzenia czynności nerek. Przypadki niewydolności nerek wymagające zastosowania dializy lub zakończone zgonem zgłaszano rzadko u pacjentów ze zdiagnozowaną wcześniej dysfunkcją czynności nerek lub innymi czynnikami ryzyka, takimi jak zaawansowany wiek, jednoczesne podawanie produktów leczniczych o działaniu nefrotoksycznym, jednoczesne stosowanie leków moczopędnych, lub odwodnienie w okresie po infuzji (patrz punkty 4.4 oraz 4.8 Efekt klasy)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<i>Bardzo często</i>	Gorączka
	<i>Często</i>	Objawy grypopodobne, dreszcze, uczucie zmęczenia, osłabienie, ból, złe samopoczucie, reakcje w miejscu podania
	<i>Niezbyt często</i>	Obrzęk obwodowy, uczucie pragnienia, reakcja fazy ostrej, pozasercowy ból w klatce piersiowej
	<i>Częstość nieznana**</i>	Odwodnienie wtórne do objawów pojawiających się po podaniu leku, takich jak: gorączka, wymioty lub biegunka
Badania diagnostyczne	<i>Często</i>	Zwiększone stężenie białka C-reaktywnego
	<i>Niezbyt często</i>	Obniżenie stężenia wapnia we krwi

Obserwowane u pacjentów stosujących równocześnie glikokortykosteroidy.

* Często tylko w chorobie Pageta.

** Na podstawie zgłoszeń po wprowadzeniu produktu do obrotu. Częstość nie może być oceniona na podstawie dostępnych danych.

† Zidentyfikowane w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Opis wybranych działań niepożądanych

Efekty klasy:

Zaburzenia czynności nerek

Podawanie kwasu zoledronowego było związane z zaburzeniami czynności nerek objawiającymi się pogorszeniem funkcji nerek (tj. zwiększeniem stężenia kreatyniny w surowicy), a w rzadkich przypadkach z ostrą niewydolnością nerek. Po podaniu kwasu zoledronowego obserwowano

zaburzenia czynności nerek, zwłaszcza u pacjentów z wcześniej rozpoznaną dysfunkcją czynności nerek lub dodatkowymi czynnikami ryzyka (np. zaawansowany wiek, pacjenci z chorobami nowotworowymi otrzymujący chemioterapię, jednoczesne podawanie produktów leczniczych o działaniu nefrotoksycznym, równoczesne stosowanie leków moczopędnych, ciężkie odwodnienie). Większość z tych pacjentów otrzymywała dawkę 4 mg co 3-4 tygodnie, jednak zaburzenia czynności nerek obserwowano u pacjentów po pojedynczym podaniu leku.

W badaniach klinicznych poświęconych osteoporozie, zmiany klirensu kreatyniny (mierzonego raz w roku przed podaniem dawki leku) oraz częstość występowania niewydolności i zaburzeń czynności nerek były podobne w grupie kwasu zoledronowego i w grupie placebo w okresie 3 lat. Obserwowano przemijające zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy w okresie 10 dni u 1,8% pacjentów leczonych kwasem zoledronowym w porównaniu do 0,8% pacjentów otrzymujących placebo.

Hipokalcemia

W badaniach klinicznych poświęconych osteoporozie u około 0,2% pacjentów wystąpiło zauważalne zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy (poniżej 1,87 mmol/l) po podaniu kwasu zoledronowego. Nie obserwowano żadnych przypadków objawowej hipokalcemii.

W badaniach w chorobie Pageta, u około 1% pacjentów obserwowano objawową hipokalcemię i we wszystkich przypadkach objaw ten ustąpił.

Na podstawie oceny parametrów laboratoryjnych, u 2,3% pacjentów leczonych kwasem zoledronowym, którzy uczestniczyli w dużym badaniu klinicznym wystąpiło przemijające, bezobjawowe zmniejszenie poziomu wapnia poniżej normy (poniżej 2,10 mmol/l) w porównaniu do 21% pacjentów leczonych kwasem zoledronowym w badaniach z chorobą Pageta. Częstość występowania hipokalcemii była znacznie mniejsza po wykonaniu kolejnych infuzji.

W badaniu w osteoporozie pomenopauzalnej, w badaniu w profilaktyce klinicznie jawnych złamań po przebytych ostatnio złamaniu szyjki kości udowej, jak i w badaniu w chorobie Pageta (patrz także punkt 4.2) wszyscy pacjenci otrzymali odpowiednie leki uzupełniające stężenie witaminy D i wapnia. W badaniu w profilaktyce klinicznie jawnych złamań klinicznych po przebytych ostatnio złamaniu szyjki kości udowej nie oznaczano rutynowo stężenia witaminy D, jednak większość pacjentów otrzymała uderzeniową dawkę witaminy D przed podaniem kwasu zoledronowego (patrz punkt 4.2).

Reakcje w miejscu podania

W dużym badaniu klinicznym, po podaniu kwasu zoledronowego zgłaszano (0,7%) występowanie reakcji w miejscu infuzji produktu, takich jak zaczerwienienie, obrzęk i (lub) ból.

Martwica kości szczęki

Nie zbyt często zgłaszano przypadki martwicy kości (głównie szczęki), przede wszystkim u pacjentów z chorobą nowotworową, leczonych bisfosfonianami, w tym kwasem zoledronowym. Wielu spośród tych pacjentów miało oznaki lokalnych infekcji w tym zapalenia szpiku kostnego. Większość doniesień dotyczyła pacjentów z chorobą nowotworową po ekstrakcji zęba lub po zabiegu chirurgicznym w obrębie jamy ustnej. W przypadku martwicy kości szczęki stwierdzono różne, dobrze udokumentowane czynniki ryzyka takie jak, rozpoznanie nowotworu, terapie skojarzone (np. chemioterapia, produkty lecznicze o działaniu antyangiogennym, radioterapia, stosowanie kortykosteroidów) oraz współistniejące choroby (np. anemia, koagulopatie, stany zapalne, istniejące wcześniej choroby w obrębie jamy ustnej). Należy unikać zabiegów chirurgicznych w obrębie jamy ustnej do czasu uzyskania poprawy stanu zdrowia (patrz punkt 4.4). W dużym badaniu klinicznym z udziałem 7 736 pacjentów, martwicę kości szczęki zgłoszono u jednego pacjenta leczonego kwasem zoledronowym oraz u jednego pacjenta otrzymującego placebo. W obu przypadkach objaw ten ustąpił.

Nietypowe złamania kości udowej

W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano następujące działania (rzadko): Nietypowe złamania podkrętarzowe i trzonu kości udowej (działanie niepożądane leków należących do klasy bisfosfonianów).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to ciągłe monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenie kliniczne dotyczące ostrego zatrucia jest ograniczone. Należy dokładnie monitorować pacjentów, którzy otrzymali dawki większe niż zalecane. W przypadku przedawkowania prowadzącego do klinicznie istotnej hipokalcemii, normalizację stężenia wapnia można osiągnąć podając pacjentowi doustne preparaty wapnia i (lub) glukonian wapnia w dożylniej infuzji.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w chorobach układu kostnego, bisfosfoniany, kod ATC: M05BA08

Mechanizm działania

Kwas zoledronowy należy do grupy bisfosfonianów zawierających azot i działa głównie na kości. Jest inhibitorem zależnej od osteoklastów resorpcji kości.

Działania farmakodynamiczne

Selektywny wpływ bisfosfonianów na kości wynika z ich wysokiego powinowactwa do zmineralizowanych kości.

Syntaza pirofosforanu farnezyli jest głównym molekularnym miejscem wiązania kwasu zoledronowego w osteoklastach. Długi czas trwania działania kwasu zoledronowego przypisuje się jego wysokiemu powinowactwu do wiązania się z miejscem aktywnym cząsteczki syntazy pirofosforanu farnezyli (FPP) i silnemu powinowactwu do minerałów kości.

Leczenie kwasem zoledronowym gwałtownie zmniejszało zwiększoną w okresie pomenopauzalnym szybkość obrotu kostnego. Najmniejszą wartość dla markerów resorpcji obserwowano po 7 dniach, a dla markerów tworzenia - po 12 tygodniach. Od tego momentu następowała stabilizacja markerów kostnych w zakresach właściwych dla okresu przed menopauzą. Nie obserwowano postępującego zmniejszenia wartości markerów obrotu kostnego po powtórnych podaniu leku po upływie roku.

Skuteczność kliniczna w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie (PFT)

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kwasu zoledronowego w dawce 5 mg podawanej raz na rok przez 3 kolejne lata wykazano u kobiet po menopauzie (u 7 736 kobiet w wieku 65-89 lat) spełniających jedno z następujących kryteriów: wartość wskaźnika gęstości mineralnej kości – BMD (ang. bone mineral density) T-score szyjki kości udowej $\leq -1,5$ oraz przynajmniej dwa łagodne lub jedno umiarkowane, istniejące złamanie(a) kręgu; lub wartość wskaźnika BMD T-score szyjki kości udowej $\leq -2,5$ z lub bez dowodów na istniejące złamanie(a) kręgu. 85% pacjentek nie było wcześniej leczonych bisfosfonianami. Kobiety badane w kierunku złamań kręgów nie otrzymywały innego, dodatkowego leczenia przeciwko osteoporozie, co było dopuszczalne w przypadku kobiet ocenianych pod kątem złamań szyjki kości udowej i wszelkich innych złamań klinicznych. Do jednocześnie podawanych leków na osteoporozę należały: kalcytonina, raloksyfen, tamoksyfen, hormonalna terapia zastępcza, tibolon; wyłączono jednak inne bisfosfoniany. Wszystkie kobiety otrzymywały wapń pierwiastkowy w dawce 1 000 do 1 500 mg oraz 400-1 200 j.m. witaminy D na dobę.

Wpływ na morfometryczne złamania kręgów

Kwas zoledronowy znacznie zmniejszał częstość występowania jednego lub więcej nowych złamań kręgow w okresie trzech lat, co jest widoczne już po roku od podania pierwszej dawki (patrz Tabela 2).

Tabela 2 Podsumowanie skuteczności względem złamań kręgow w miesiącu 12, 24 i 36

Wynik	Kwas zoledronowy (%)	Placebo (%)	Bezwzględne zmniejszenie częstości występowania złamań % (CI)	Względne zmniejszenie częstości występowania złamań % (CI)
Co najmniej jedno nowe złamanie kręgu (0-1 rok)	1,5	3,7	2,2 (1,4; 3,1)	60 (43, 72)**
Co najmniej jedno nowe złamanie kręgu (0-2 lata)	2,2	7,7	5,5 (4,4; 6,6)	71 (62, 78)**
Co najmniej jedno nowe złamanie kręgu (0-3 lata)	3,3	10,9	7,6 (6,3; 9,0)	70 (62, 76)**
** p <0,0001				

U pacjentów w wieku 75 lat i starszych, którzy leczeni byli kwasem zoledronowym wykazano zmniejszenie ryzyka złamań kręgow o 60% w stosunku do pacjentów otrzymujących placebo (p<0,0001).

Wpływ leku na złamania szyjki kości udowej

Kwas zoledronowy wykazał utrzymujące się przez okres 3 lat działanie, które skutkowało 41% zmniejszeniem ryzyka złamań szyjki kości udowej (95% CI, 17% do 58%). Częstość występowania złamań szyjki kości udowej wynosiła 1,44% wśród pacjentów leczonych kwasem zoledronowym w porównaniu do 2,49% wśród osób otrzymujących placebo. U pacjentów nie stosujących uprzednio bisfosfonianów ryzyko zmniejszyło się o 51%, a u pacjentów stosujących jednocześnie leczenie przeciw osteoporozie o 42%.

Wpływ na wszystkie złamania kliniczne

Wszystkie złamania kliniczne weryfikowano na podstawie badań radiologicznych i (lub) danych klinicznych. Podsumowanie wyników tych badań przedstawiono w Tabeli 3.

Tabela 3 Porównanie częstości występowania kluczowych zmiennych dotyczących złamań klinicznych w okresie 3 lat w zależności od leczenia

Wynik	Kwas zoledronowy (N=3 875) częstość występowania zdarzeń (%)	Placebo (N=3,861) częstość występowania zdarzeń (%)	Bezwzględne zmniejszenie częstości występowania złamań % (CI)	Względne zmniejszenie częstości występowania złamań % (CI)
Wszelkie złamania kliniczne (1)	8,4	12,8	4,4 (3,0; 5,8)	33 (23; 42)**
Kliniczne złamania kręgow (2)	0,5	2,6	2,1 (1,5; 2,7)	77 (63; 86)**
Złamania bez udziału kręgow (1)	8,0	10,7	2,7 (1,4; 4,0)	25 (13; 36)*
* wartość p <0,001, **wartość p <0,0001				
(1) Z wyłączeniem złamań palców rąk, nóg i złamań kości twarzy				
(2) W tym kliniczne złamania kręgow piersiowych i lędźwiowych				

Wpływ na gęstość mineralną kości (BMD)

Kwas zoledronowy istotnie zwiększał BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa, szyjki kości udowej oraz nasady dalszej kości promieniowej w porównaniu z placebo we wszystkich punktach czasowych (6, 12, 24 i 36 miesięcy). Leczenie kwasem zoledronowym spowodowało 6,7% zwiększenie wartości BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa, 6,0% całej kości biodrowej, 5,1% szyjki kości udowej, oraz 3,2% nasady dalszej kości promieniowej w okresie 3 lat w porównaniu z placebo.

Badanie histologiczne kości

U 152 pacjentek z osteoporozą pomenopauzalną leczonych kwasem zoledronowym (N=82) lub placebo (N=70) wykonano biopsję grzebienia biodrowego rok po trzeciej corocznej dawce. Analiza histomorfometryczna wykazała zmniejszenie obrotu kostnego o 63%. U pacjentek leczonych kwasem zoledronowym nie wykryto demineralizacji kości, zwłóknienia szpiku ani nieprawidłowego utkania kości. Po znakowaniu tetracykliną związek ten był wykrywalny we wszystkich 82 biopsjach uzyskanych od pacjentek otrzymujących kwas zoledronowy z wyjątkiem jednej. Analiza wyniku tomografii mikrokomputerowej (μ CT) wykazała zwiększoną objętość kości beleczkowej oraz zachowanie beleczkowatej struktury kości u pacjentek leczonych kwasem zoledronowym w porównaniu z placebo.

Markery obrotu kostnego

W podgrupach pacjentek o liczebności od 517 do 1 246 przez cały czas trwania badania okresowo oceniano aktywność specyficznej dla kości fosfatazy alkalicznej (BSAP), stężenie N-końcowego propeptydu kolagenu typu I (P1NP) w surowicy oraz stężenie beta-C-telopeptydów (b-CTX) w surowicy. Leczenie kwasem zoledronowym w dawce 5 mg raz na rok spowodowało znaczne zmniejszenie BSAP, o 30% względem wartości wyjściowych po 12 miesiącach, które utrzymywało się na poziomie 28% poniżej wartości wyjściowych po 36 miesiącach. Wartości P1NP były istotnie zmniejszone, o 61% poniżej wartości wyjściowych po 12 miesiącach i utrzymywały się na poziomie 52% poniżej wartości wyjściowych po 36 miesiącach. Wartości stężenia b-CTX były znacznie zmniejszone, o 61% poniżej wartości wyjściowych po 12 miesiącach i utrzymały się na poziomie 55% poniżej wartości wyjściowych po 36 miesiącach. Przez cały ten czas markery obrotu kostnego pozostawały w zakresie wartości właściwych dla kobiet przed menopauzą pod koniec każdego roku leczenia. Wielokrotne dawkowanie nie spowodowało dalszego zmniejszenia poziomu markerów obrotu kostnego.

Wpływ na wzrost

W trzyletnim badaniu dotyczącym osteoporozy mierzono raz w roku wzrost w pozycji stojącej przy pomocy stadiometru. W grupie kwasu zoledronowego obserwowano utratę wzrostu mniejszą o około 2,5 mm w porównaniu z placebo (95% CI: 1,6 mm, 3,5 mm) [$p < 0,0001$].

Liczba dni niesprawności

Kwas zoledronowy znacznie zmniejszył średnią liczbę dni ograniczonej aktywności oraz liczbę dni leżenia w łóżku z powodu bólu pleców odpowiednio o 17,9 dni i 11,3 dni w porównaniu z placebo, oraz znacznie zmniejszył średnią liczbę dni ograniczonej aktywności oraz liczbę dni leżenia w łóżku z powodu złamań odpowiednio o 2,9 dni i 0,5 dnia w porównaniu z placebo ($p < 0,01$ we wszystkich przypadkach).

Skuteczność kliniczna w leczeniu osteoporozy u pacjentów podlegających zwiększonemu ryzyku złamania po ostatnio przebyłym złamaniu szyjki kości udowej (RFT)

Częstość występowania jawnych klinicznie złamań, w tym złamań kręgów, złamań kości innych niż kręgi i złamań szyjki kości udowej oceniano u 2 127 mężczyzn i kobiet w wieku 50-95 lat (średni wiek 74,5 lat) z ostatnio przebyłym (w okresie minionych 90 dni)iskoenergetycznym złamaniem szyjki kości udowej. Obserwacja pacjentów trwała średnio 2 lata i w tym czasie pacjenci przyjmowali badany lek. Około 42% pacjentów uzyskało wartość BMD szyjki kości udowej T-score poniżej -2,5%, a około 45% pacjentów uzyskało wartość BMD szyjki kości udowej T-score powyżej -2,5%. Kwas zoledronowy podawano raz na rok aż do czasu, gdy u co najmniej 211 pacjentów z badanej populacji wystąpiło potwierdzone jawne klinicznie złamanie. Stężenia witaminy D nie były rutynowo oznaczane, jednak 2 tygodnie przed infuzją większość pacjentów otrzymała uderzeniową dawkę witaminy D (50 000 do 125 000 j.m. doustnie lub domięśniowo). Wszyscy uczestnicy badania otrzymali od 1 000 do 1 500 mg wapnia pierwiastkowego w skojarzeniu z suplementacją 800 do

1200 j.m. witaminy D na dobę. Dziewięćdziesiąt pięć procent pacjentów otrzymało infuzję dwa lub więcej tygodni po zagojeniu się złamania szyjki kości udowej a średni czas, po jakim wykonano infuzję wynosił około sześciu tygodni po zagojeniu się złamania szyjki kości udowej. Pierwszorzędową zmienną skuteczności była częstość występowania jawnych klinicznie złamań w czasie trwania badania.

Wpływ na wszystkie złamania kliniczne

Wskaźniki częstości występowania kluczowych zmiennych dotyczących złamań klinicznych przedstawiono w tabeli 4.

Tabela 4 Porównanie częstości występowania kluczowych zmiennych dotyczących złamań klinicznych

Wynik	Kwas zoledronowy (N=1 065) częstość występowania zdarzeń (%)	Placebo (N=1 062) częstość występowania zdarzeń (%)	Bezwzględne zmniejszenie częstości występowania złamań % (CI)	Względne zmniejszenie częstości występowania złamań % (CI)
Wszelkie złamania kliniczne (1)	8,6	13,9	5,3 (2,3; 8,3)	35 (16; 50)**
Kliniczne złamania kręgów (2)	1,7	3,8	2,1 (0,5; 3,7)	46 (8; 68)*
Złamania bez udziału kręgów (1)	7,6	10,7	3,1 (0,3; 5,9)	27 (2; 45)*
* wartość p <0,05, ** wartość p <0,01 (1) Z wyłączeniem złamań palców rąk, nóg i złamań kości twarzy (2) W tym kliniczne złamania kręgów piersiowych i lędźwiowych				

Badanie nie zostało zaprojektowane w celu określenia znaczących różnic w złamaniach szyjki kości udowej, jednakże zaobserwowano tendencję polegającą na zmniejszeniu liczby nowych złamań szyjki kości udowej.

Śmiertelność całkowita wyniosła 10% (101 pacjentów) w grupie kwasu zoledronowego w porównaniu do 13% (141 pacjentów) w grupie placebo. Wynik ten odpowiada 28% zmniejszeniu ryzyka śmiertelności całkowitej (p=0,01).

Częstość występowania opóźnień gojenia po złamaniu szyjki kości udowej była porównywalna pomiędzy kwasem zoledronowym (34 [3,2%]) i placebo (29 [2,7%]).

Wpływ na gęstość mineralną kości (BMD)

W badaniu HORIZON-RFT leczenie kwasem zoledronowym istotnie zwiększało BMD całej kości biodrowej i szyjki kości udowej w porównaniu z placebo we wszystkich punktach czasowych. Leczenie kwasem zoledronowym spowodowało 5,4% zwiększenie wartości BMD całej kości biodrowej, oraz 4,3% zwiększenie wartości BMD szyjki kości udowej w okresie 24 miesięcy w porównaniu z placebo.

Skuteczność kliniczna u mężczyzn

Do badania HORIZON-RFT zrandomizowano 508 mężczyzn, a u 185 pacjentów wskaźnik BMD oceniano po 24 miesiącach. Po 24 miesiącach podobne, znamienne 3,6% zwiększenie BMD całej kości biodrowej obserwowano u pacjentów leczonych kwasem zoledronowym w porównaniu z działaniami obserwowanymi u kobiet po menopauzie w badaniu HORIZON-PFT. Moc statystyczna badania była niewystarczająca, by wykazać zmniejszenie liczby jawnych klinicznie złamań u mężczyzn; częstość występowania złamań klinicznych wynosiła 7,5% u mężczyzn leczonych kwasem zoledronowym w porównaniu do 8,7% otrzymujących placebo.

W innym badaniu z udziałem mężczyzn (badanie CZOL446M2308) roczna infuzja kwasu zoledronowego okazała się nie gorsza niż cotygodniowe dawki alendronianu, w odniesieniu do procentowej zmiany w BMD odcinka lędźwiowego po 24 miesiącach względem wartości wyjściowych.

Skuteczność kliniczna w osteoporozie związanej z długotrwałym leczeniem glikokortykosteroidami stosowanymi ogólnoustrojowo

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kwasu zoledronowego w leczeniu i zapobieganiu osteoporozie związanej z długotrwałym leczeniem glikokortykosteroidami stosowanymi ogólnoustrojowo zostały ocenione w randomizowanym, wieloośrodkowym, podwójnie zaślepionym, stratyfikowanym, z grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie badaniu z udziałem 833 mężczyzn i kobiet w wieku 18-85 lat (średni wiek dla mężczyzn wynosił 56,4 lata, dla kobiet 53,5 lata) leczonych prednisonem podawanym doustnie w dawce >7,5 mg/dobę (lub równoważnikiem). Pacjentów stratyfikowano w zależności od długości czasu stosowania glikokortykosteroidów przed randomizacją (≤ 3 miesięcy i > 3 miesięcy). Badanie prowadzono przez rok. Pacjentów randomizowano do grupy przyjmującej pojedynczą infuzję kwasu zoledronowego 5 mg lub ryzedronian podawany doustnie w dawce 5 mg na dobę przez rok. Wszyscy pacjenci otrzymywali suplementację w postaci 1 000 mg wapnia i 400 – 1 000 j.m. witaminy D na dobę. Skuteczność została potwierdzona, w przypadku gdy warunek nie mniejszej skuteczności („non-inferiority”) został spełniony po kolei, odpowiednio w podgrupie leczenia i podgrupie profilaktyki, w związku z procentem zmiany w BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa po 12 miesiącach w porównaniu do wartości wyjściowej. Większość pacjentów kontynuowała stosowanie glikokortykosteroidów przez rok trwania badania.

Wpływ na gęstość mineralną kości (BMD)

Zwiększenie BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa i szyjki kości udowej po 12 miesiącach był istotnie większy w grupie osób leczonych kwasem zoledronowym w porównaniu do przyjmujących ryzedronian ($p<0,03$ we wszystkich przypadkach). U pacjentów z podgrupy otrzymującej glikokortykosteroidy przez okres dłuższy niż 3 miesiące przed randomizacją, kwas zoledronowy spowodował zwiększenie BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa o 4,06%, podczas gdy ryzedronian o 2,71% (średnia różnica: 1,36% ; $p<0,001$). U pacjentów z podgrupy otrzymującej glikokortykosteroidy przez 3 miesiące lub krócej przed randomizacją, kwas zoledronowy spowodował zwiększenie BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa o 2,60%, podczas gdy ryzedronian o 0,64% (średnia różnica: 1,96% ; $p<0,001$). Moc statystyczna badania była niewystarczająca by wykazać zmniejszenie liczby jawnych klinicznie złamań w porównaniu z ryzedronianem. W grupie pacjentów leczonych kwasem zoledronowym odnotowano 8 złamań, w porównaniu z 7 złamaniami w grupie pacjentów leczonych ryzedronianem ($p=0,8055$).

Skuteczność kliniczna w leczeniu choroby Pageta kości

Działanie kwasu zoledronowego badano u kobiet i mężczyzn w wieku ponad 30 lat z potwierdzoną badaniem radiologicznym chorobą Pageta kości, głównie o nasileniu łagodnym i umiarkowanym (w chwili włączenia do badania średnia aktywność fosfatazy zasadowej w surowicy przekraczała od 2,6 do 3- krotnie górną granicę normy właściwą dla wieku pacjenta).

W dwóch badaniach porównawczych, trwających 6 miesięcy wykazano skuteczność jednej infuzji 5 mg kwasu zoledronowego w porównaniu do dawki 30 mg ryzedronianu stosowanego codziennie przez 2 miesiące. Po 6 miesiącach kwas zoledronowy wykazał 96% (169/176) i 89% (156/176) odpowiedź i normalizację wartości fosfatazy zasadowej w surowicy (SAP) w porównaniu do 74% (127/171) i 58% (99/171) po ryzedronianie ($p<0,001$).

Analizując wyniki zbiorcze zaobserwowano, że po 6 miesiącach zmniejszenie natężenia bólu oraz wpływ bólu na zdolność wykonywania codziennych czynności w porównaniu ze stanem sprzed badania był podobny u pacjentów otrzymujących kwas zoledronowy i u pacjentów leczonych ryzedronianem.

Pacjentów, których pod koniec 6-miesięcznego badania głównego sklasyfikowano jako osoby z odpowiedzią terapeutyczną włączono do fazy „follow-up”. Spośród 153 pacjentów, u których

zastosowano kwas zoledronowy i 115 pacjentów, którym podawano ryzedronian, biorących udział w badaniu o przedłużonej obserwacji, po średnim trwaniu fazy follow-up wynoszącej 3,8 lat od czasu podania, odsetek pacjentów kończących Przedłużony Okres Obserwacji z powodu konieczności ponownego leczenia (ocena kliniczna) był większy u pacjentów leczonych ryzedronianem (48 pacjentów lub 41,7%) w porównaniu z pacjentami leczonymi kwasem zoledronowym (11 pacjentów lub 7,2%). Średni czas zakończenia Przedłużonego Okresu Obserwacji z powodu konieczności ponownego leczenia choroby Pageta liczony od dawki początkowej był dłuższy u pacjentów leczonych kwasem zoledronowym (7,7 lat) niż u pacjentów leczonych ryzedronianem (5,1 lat).

Sześciu pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź terapeutyczną 6 miesięcy po leczeniu kwasem zoledronowym i którzy później doświadczyli nawrotu choroby w przedłużonej fazie follow-up było ponownie leczonych kwasem zoledronowym po średnim czasie 6,5 lat od początkowego leczenia do ponownego leczenia. 5-ciu spośród 6-ciu pacjentów miało SAP w granicach normy w miesiącu 6. (LOCF, ang. Last Observation Carried Forward).

Badanie histologiczne kości wykonano u 7 pacjentów z chorobą Pageta po 6 miesiącach leczenia kwasem zoledronowym w dawce 5 mg. Wyniki biopsji kości wykazały, że kości badanych pacjentów miały prawidłowe właściwości, bez żadnych oznak zaburzeń przebudowy wewnętrznej, ani defektów mineralizacji. Wyniki te były zgodne z biochemicznymi markerami normalizacji obrotu kostnego.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań referencyjnego produktu leczniczego zawierającego kwas zoledronowy we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w chorobie Paget'a kości, osteoporozy u kobiet po menopauzie, u których występuje zwiększone ryzyko złamań, osteoporozy u mężczyzn, u których występuje zwiększone ryzyko złamań oraz w celu zapobieżenia złamaniom u kobiet i mężczyzn, którzy przebyli złamanie szyjki kości udowej (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Podanie 64 pacjentom pojedynczych i wielokrotnych, 5 i 15 minutowych infuzji kwasu zoledronowego w dawkach 2, 4, 8 i 16 mg pozwoliło uzyskać następujące dane farmakokinetyczne, które okazały się niezależne od dawki.

Dystrybucja

Po rozpoczęciu infuzji kwasu zoledronowego stężenia substancji czynnej w osoczu szybko zwiększyły się, osiągając maksymalne wartości pod koniec infuzji, a następnie obserwowano szybkie zmniejszenie stężenia substancji czynnej do wartości <10% wartości maksymalnych po 4 godzinach oraz <1% wartości maksymalnych po 24 godzinach, po czym następował długi okres bardzo małych stężeń, nie przekraczających 0,1% wartości maksymalnych.

Eliminacja

Wydalenie kwasu zoledronowego po podaniu dożylnym przebiega trójfazowo: szybkie dwufazowe wydalenie substancji czynnej z krążenia dużego z okresem półtrwania $t_{1/2\alpha}$ 0,24 h i $t_{1/2\beta}$ 1,87 h, a następnie długa faza eliminacji z okresem półtrwania fazy końcowej $t_{1/2\gamma}$ 146 h. Nie obserwowano kumulacji substancji czynnej w osoczu po podaniu wielokrotnych dawek leku co 28 dni. Wczesne fazy dyspozycji (α , β i $t_{1/2}$ powyżej) prawdopodobnie odzwierciedlają szybki wychwyt substancji do kości oraz wydalanie przez nerki.

Kwas zoledronowy nie podlega przemianom metabolicznym i jest wydalany w postaci niezmienionej przez nerki. W ciągu pierwszej doby, $39 \pm 16\%$ podanej dawki zostaje wydalone z moczem, a pozostała część leku wiąże się głównie z tkanką kostną. Wychwyt leku przez kości jest zjawiskiem często występującym w odniesieniu do wszystkich bisfosfonianów i prawdopodobnie wynika z jego podobieństwa strukturalnego do pirofosforanów. Podobnie jak w przypadku innych bisfosfonianów, okres retencji kwasu zoledronowego w kościach jest bardzo długi. Jest on bardzo wolno uwalniany z kości do krążenia ogólnego i eliminowany przez nerki. Klirens całkowity wynosi $5,04 \pm 2,5$ l/h, niezależnie od dawki, płci, wieku, rasy i masy ciała. Różnice w zakresie klirensu osoczowego

między poszczególnymi pacjentami jak również u tego samego pacjenta, wynosiły odpowiednio 36% i 34%. Wydłużenie czasu infuzji z 5 do 15 minut spowodowało 30% zmniejszenie stężenia kwasu zoledronowego pod koniec trwania infuzji, jednak nie miało wpływu na pole pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji kwasu zoledronowego z innymi produktami leczniczymi. Ponieważ kwas zoledronowy nie jest metabolizowany przez organizm człowieka i ma on niewielki wpływ lub w ogóle nie działa jako bezpośredni i (lub) nieodwracalny, zależny od metabolizmu, inhibitor enzymów P450, jest mało prawdopodobne, by kwas zoledronowy zmniejszał klirens metaboliczny substancji metabolizowanych za pośrednictwem układu enzymów cytochromu P450. Kwas zoledronowy nie wiąże się w znacznym stopniu z białkami osocza (w około 43-55%), a stopień tego wiązania jest niezależny od stężenia leku. Z tego względu, interakcje wynikające z wypierania leków o dużym stopniu wiązania z białkami osocza są mało prawdopodobne.

Szczególne grupy pacjentów (patrz punkt 4.2)

Zaburzenia czynności nerek

Klirens nerkowy kwasu zoledronowego korelował z klirensiem kreatyniny, przy czym klirens nerkowy stanowił $75 \pm 33\%$ klirensu kreatyniny, który średnio wynosił 84 ± 29 ml/min (zakres 22–143 ml/min) u 64 badanych pacjentów. Niewielkie zwiększenie wartości $AUC_{(0-24h)}$ o około 30–40% obserwowane u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek, w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek oraz brak kumulacji leku po podaniu wielokrotnych dawek, niezależnie od czynności nerek sugerują, że modyfikacja dawkowania kwasu zoledronowego u pacjentów z łagodnymi (klirens kreatyniny = 50–80 ml/min) i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek do wartości klirensu kreatyniny wynoszącego 35 ml/min nie jest konieczna. Stosowanie kwasu zoledronowego u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <35 ml/min) jest przeciwwskazane ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia niewydolności nerek w tej populacji.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra

Największa pojedyncza dawka dożylna, która nie miała skutku śmiertelnego wynosiła 10 mg/kg mc. u myszy i 0,6 mg/kg mc. u szczurów. W badaniu z zastosowaniem pojedynczej dawki w infuzji u psów, dawka 1,0 mg/kg mc. (6-krotność zalecanych wartości AUC u ludzi) podawana w 15-minutowej infuzji była dobrze tolerowana, bez żadnego wpływu na nerki.

Toksyczność podchroniczna i toksyczność przewlekła

W badaniach z zastosowaniem leku w infuzji dożylniej, obserwowano tolerancję kwasu zoledronowego przez nerki szczurów, którym podawano dawkę 0,6 mg/kg mc. w 15-minutowej infuzji podawanej w odstępach 3-dniowych ogółem 6 razy (dawka skumulowana odpowiadała wartościom AUC stanowiącym około 6-krotność wartości AUC u ludzi), natomiast pięć 15-minutowych infuzji dawki 0,25 mg/kg mc. podawanych w odstępach 2–3 tygodniowych (dawka skumulowana odpowiadająca 7-krotności wartości AUC u ludzi) było dobrze tolerowanych u psów. W badaniach, w których zwierzętom podawano dożylnie dawkę uderzeniową, dawki dobrze tolerowane miały wraz z wydłużeniem czasu trwania badania: szczury i psy przez 4 tygodnie dobrze tolerowały dawki odpowiednio 0,2 i 0,02 mg/kg mc./dobę, ale gdy podawano lek przez 52 tygodnie szczury i psy tolerowały tylko dawki odpowiednio 0,01 i 0,005 mg/kg mc.

Długotrwałe badania z zastosowaniem wielokrotnych dawek leku przy skumulowanych wartościach AUC przekraczających maksymalne analogiczne wartości u ludzi spowodowały wystąpienie działań toksycznych w innych narządach, w tym w układzie pokarmowym i wątrobie, oraz w miejscu dożylnego podania leku. Znaczenie kliniczne tych wyników nie jest znane. Do najczęściej obserwowanych zmian w badaniach z zastosowaniem wielokrotnych dawek kwasu zoledronowego należało zwiększenie pierwotnej warstwy gąbczastej w przynasadach kości długich u rosnących osobników zwierzęcych po podaniu niemal wszystkich dawek, co potwierdzało przeciwwresorpcyjne działanie kwasu zoledronowego.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Badania wpływu teratogennego przeprowadzono na dwóch gatunkach zwierząt, którym kwas zoledronowy podawano podskórnie. Działanie teratogenne obserwowano u szczurów po dawkach $\geq 0,2$ mg/kg mc., a objawiało się ono wadami wrodzonymi narządów zewnętrznych, wewnętrznych i kośćca. Trudne porody występowały po podaniu szczurom najmniejszej dawki (0,01 mg/kg mc.). Działania teratogenne, ani toksycznego wpływu na zarodek i płód nie obserwowano u królików, jednak znaczne działanie na matkę występowało po zastosowaniu dawki 0,1 mg/kg mc. i miało związek ze zmniejszonym stężeniem wapnia w surowicy.

Działanie mutagenne i rakotwórcze

Kwas zoledronowy nie miał działania mutagennego w testach mutagenności, a badania rakotwórczości nie wykazały istnienia dowodów potwierdzających możliwość rakotwórczości leku.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol
Sodu cytrynian
Woda do wstrzykiwań

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w 100 ml roztworu znajdujących się w fiolce, tzn., że zasadniczo jest „wolny od sodu”.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Należy uważać, by nie doszło do kontaktu tego produktu leczniczego z żadnymi roztworami zawierającymi wapń. Tego produktu leczniczego nie należy mieszać lub podawać dożylnie z żadnymi innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

18 miesięcy

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną przez okres 24 godzin w temperaturze 2°C - 8°C i 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia roztwór należy natychmiast wykorzystać. W przeciwnym razie użytkownik ponosi odpowiedzialność za warunki i czas przechowywania roztworu, który nie powinien zazwyczaj przekraczać 24 godzin w temperaturze 2 do 8°.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Wielowarstwowy worek z poliolefiny/styrenu-etylenu-butyleny (SEB), z polipropylenowym portem infuzyjnym (SFC) zamkniętym gumowym korkiem i zatyczką.

Każdy worek zawiera 100 ml roztworu.

Produkt leczniczy Zoledronic acid Teva Generics dostępny jest w opakowaniu zbiorczym zawierającym 5 lub 10 worków.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami. Należy stosować tylko klarowne roztwory, pozbawione nierozpuszczonych cząstek lub przebarwień.

W przypadku przechowywania roztworu w lodówce, przed podaniem należy odczekać, aż roztwór osiągnie temperaturę pokojową. Podczas przygotowywania infuzji należy postępować zgodnie z zasadami aseptyki.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holandia

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

01/04/2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

08.2014r.

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holandia

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania. (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

W chwili przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu nie jest wymagane składanie okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania niniejszego produktu. Jeżeli jednak produkt znajduje się w wykazie unijnych dat referencyjnych, o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków, podmiot odpowiedzialny będzie przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania produktu

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

• Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka

Podmiot odpowiedzialny (ang. MAH – Marketing Authorisation Holder) powinien zapewnić, że program edukacyjny wprowadzony w zarejestrowanych wskazaniach leczenia osteoporozy u kobiet po

menopauzie i u mężczyzn, u których występuje zwiększone ryzyko złamań kości, w tym pacjentów, którzy przebyli ostatnio niskoenergetyczne złamanie szyjki kości udowej i leczenie osteoporozy związanej z długotrwałą terapią glikokortykosteroidami stosowanymi ogólnoustrojowo u kobiet po menopauzie i u mężczyzn, u których występuje zwiększone ryzyko złamań, jest uaktualniony.

Program edukacyjny zawiera następujące elementy:

- Materiały edukacyjne dla lekarzy
- Zestaw materiałów informacyjnych dla pacjenta

Materiały edukacyjne dla lekarzy powinny zawierać następujące elementy:

- Charakterystykę Produktu Leczniczego
- Kartę przypominającą z następującymi kluczowymi informacjami:
 - Konieczność obliczenia klirensu kreatyniny z uwzględnieniem rzeczywistej masy ciała stosując wzór Cockcroft- Gaulta przed każdym rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Zoledronic acid Teva Generics.
 - Przeciwwskazanie do stosowania u pacjentów z klirensem kreatyniny <35 ml/min
 - Przeciwwskazanie do stosowania u kobiet w okresie ciąży i karmienia piersią ze względu na potencjalną teratogenność
 - Konieczność zapewnienia odpowiedniego nawodnienia pacjenta szczególnie ważne u pacjentów w zaawansowanym wieku i u pacjentów przyjmujących leki moczopędne.
 - Konieczność wykonywania infuzji produktu Zoledronic acid Teva Generics powoli, przez okres nie krótszy niż 15 minut
 - Schemat dawkowania raz na rok
 - Zalecenie przyjmowania odpowiednich dawek wapnia i witaminy D w związku z podawaniem kwasu zoledronowego
 - Konieczność odpowiedniej aktywności fizycznej, niepalenia i zdrowej diety
- Zestaw materiałów informacyjnych dla pacjenta

Należy dostarczyć zestaw materiałów informacyjnych dla pacjenta zawierający następujące kluczowe informacje:

- Ulotkę dla pacjenta
- Przeciwwskazanie do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek
- Przeciwwskazanie do stosowania u kobiet w okresie ciąży i karmienia piersią
- Konieczność odpowiedniego uzupełniania niedoboru wapnia i witaminy D, odpowiedniej aktywności fizycznej, niepalenia i zdrowej diety
- Kluczowe oznaki i objawy ciężkich działań niepożądanych
- Kiedy należy zasięgnąć porady ze strony personelu opieki medycznej

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**KARTONOWE PUDEŁKO (nie zawierające 'blue box')****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Zoledronic acid Teva Generics 5 mg roztwór do infuzji w butelkach
kwas zoledronowy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda butelka zawiera 5 mg kwasu zoledronowego (jednowodnego).
Każdy ml roztworu zawiera 0,05 mg kwasu zoledronowego (jednowodnego).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: mannitol, sodu cytrynian i woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do infuzji

1 butelka x 100 ml

Składnik opakowania zbiorczego, nie może być sprzedawany oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie dożylnie.

Produkt przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności:

Po otwarciu: 24 godziny w temperaturze 2°C - 8°C.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO**

**PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holandia

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii:

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZBIORCZE (zawierające 'blue box')****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Zoledronic acid Teva Generics 5 mg roztwór do infuzji w butelkach
kwas zoledronowy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda butelka zawiera 5 mg kwasu zoledronowego (jednowodnego).
Każdy ml roztworu zawiera 0,05 mg kwasu zoledronowego (jednowodnego).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: mannitol, sodu cytrynian i woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do infuzji

opakowanie zbiorcze: 5 butelek x 100 ml

opakowanie zbiorcze: 10 butelek x 100 ml

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie dożylnie.

Produkt przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności:

Po otwarciu: 24 godziny w temperaturze 2°C - 8°C.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holandia

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii:

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**KARTONOWE PUDEŁKO (zawierające 'blue box')****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Zoledronic acid Teva Generics 5 mg roztwór do infuzji w butelkach
kwas zoledronowy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda butelka zawiera 5 mg kwasu zoledronowego (jednowodnego).
Każdy ml roztworu zawiera 0,05 mg kwasu zoledronowego (jednowodnego).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: mannitol, sodu cytrynian i woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do infuzji
1 butelka x 100 ml

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie dożylnie.
Produkt przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności:
Po otwarciu: 24 godziny w temperaturze 2°C - 8°C.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI**

WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holandia

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii:

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**ETYKIETA NA BUTELCE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Zoledronic acid Teva Generics 5 mg roztwór do infuzji
kwas zoledronowy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

1 butelka zawiera 5 mg kwasu zoledronowego (jednowodnego)
Każdy ml roztworu zawiera 0,05 mg kwasu zoledronowego (jednowodnego).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: mannitol, sodu cytrynian i woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do infuzji
100 ml

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie dożylnie.
Produkt przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności:
Po otwarciu: 24 godziny w temperaturze 2°C - 8°C.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI**

WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holandia

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii:

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**Worek****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Zoledronic acid Teva Generics 5 mg roztwór do infuzji
kwas zoledronowy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każdy worek zawiera 5 mg kwasu zoledronowego (jednowodnego).
Każdy ml roztworu zawiera 0,05 mg kwasu zoledronowego (jednowodnego).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: mannitol, sodu cytrynian i woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do infuzji
100 ml

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie dożylnie.
Produkt przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności:
Po otwarciu: 24 godziny w temperaturze 2°C - 8°C.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holandia

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii:

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

SASZETKA ZEWNĘTRZNA (nie zawierająca 'blue box')

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zoledronic acid Teva Generics 5 mg roztwór do infuzji
kwas zoledronowy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jeden worek zawiera 5 mg kwasu zoledronowego (jednowodnego).
Każdy ml roztworu zawiera 0,05 mg kwasu zoledronowego (jednowodnego).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: mannitol, sodu cytrynian i woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do infuzji

1 worek zawierający 100 ml

Składnik opakowania zbiorczego, nie może być sprzedawany oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie dożylnie.

Produkt przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

Po otwarciu: 24 godziny w temperaturze 2°C - 8°C.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holandia

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii:

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKTUROWE PUDEŁKO (zawierające 'blue box')****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Zoledronic acid Teva Generics 5 mg roztwór do infuzji
kwas zoledronowy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jeden worek zawiera 5 mg kwasu zoledronowego (jednowodnego).
Każdy ml roztworu zawiera 0,05 mg kwasu zoledronowego (jednowodnego).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: mannitol, sodu cytrynian i woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do infuzji

opakowanie zbiorcze: 5 x 100 ml

opakowanie zbiorcze: 10 x 100 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podania dożylnie.
Wyłącznie do jednorazowego użytku.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności:
Po otwarciu: 24 godziny w temperaturze 2°C – 8°C

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA
NIEUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z
NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holandia

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii:

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dla pacjenta: Informacja dla użytkownika

Zoledronic acid Teva Generics 5 mg roztwór do infuzji w butelce Kwas zoledronowy

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Zoledronic acid Teva Generics i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed podaniem leku Zoledronic acid Teva Generics
3. Jak jest podawany lek Zoledronic acid Teva Generics
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Zoledronic acid Teva Generics
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Zoledronic acid Teva Generics i w jakim celu się go stosuje

Lek Zoledronic acid Teva Generics zawiera substancję czynną - kwas zoledronowy. Należy on do grupy leków zwanych bisfosfonianami i stosuje się go u kobiet po menopauzie i dorosłych mężczyzn z osteoporozą lub w osteoporozie wywołanej leczeniem steroidami oraz w chorobie Pageta kości u dorosłych.

Osteoporoza

Osteoporoza jest chorobą przebiegającą ze ścięnczeniem i osłabieniem kości, która występuje często u kobiet po menopauzie, ale może również wystąpić u mężczyzn. W okresie menopauzy kobiece jajniki przestają produkować hormon żeński estrogen, który korzystnie wpływa na kości. Po menopauzie następuje utrata masy kostnej, kości stają się słabsze i łatwiej ulegają złamaniom. Osteoporoza może także wystąpić u mężczyzn i kobiet długo przyjmujących steroidy, które mogą wpłynąć na wytrzymałość kości. U wielu pacjentów osteoporoza nie daje żadnych objawów, jednak mimo to podlegają oni ryzyku złamań kości, które są osłabione przez osteoporozę. Zmniejszenie stężenia krążących hormonów płciowych, głównie estrogenów pochodzących od androgenów, również odgrywa pewną rolę w bardziej stopniowej utracie tkanki kostnej obserwowanej u mężczyzn. Zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn, lek Zoledronic acid Teva Generics wzmacnia kości czyniąc je mniej podatnymi na złamania. Lek Zoledronic acid Teva Generics stosuje się u pacjentów, którzy niedawno złamali szyjkę kości udowej w następstwie niewielkiego urazu, takiego jak upadek i stąd są narażeni na kolejne złamania kości.

Choroba Pageta kości

W normalnych warunkach stare tkanki kostne są usuwane i zastępowane przez nowy materiał kostny. Proces ten nazywamy przebudową kości. W chorobie Pageta, proces przebudowy kości jest zbyt szybki, a nowe kości powstają w sposób nieuporządkowany, co sprawia, że są słabsze niż u osób zdrowych. Jeśli choroba nie jest leczona, kości mogą zostać zniekształcone, mogą sprawiać ból, a także mogą się łamać. Działanie leku Zoledronic acid Teva Generics polega na normalizacji procesu przebudowy kości, zapewnieniu procesu formowania kości o prawidłowej budowie i w ten sposób przywróceniu siły kości.

2. Informacje ważne przed podaniem leku Zoledronic acid Teva Generics

Zanim otrzyma się lek Zoledronic acid Teva Generics należy ściśle przestrzegać wszystkich zaleceń lekarza prowadzącego, pielęgniarki lub farmaceuty.

Leku Zoledronic acid Teva Generics nie wolno podawać:

- jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na kwas zoledronowy, inne bisfosfoniany lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku Zoledronic acid Teva Generics (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli u pacjenta występuje hipokalcemia (zbyt małe stężenie wapnia we krwi).
- jeśli u pacjenta występują ciężkie zaburzenia czynności nerek.
- jeśli pacjentka jest w ciąży.
- jeśli pacjentka karmi piersią.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed zastosowaniem leku Zoledronic acid Teva Generics należy omówić to z lekarzem:

- jeśli pacjent jest leczony innymi lekami zawierającymi bisfosfoniany, ponieważ łączne skutki działania tych leków przyjmowanych z lekiem Zoledronic acid Teva Generics nie są znane. Dotyczy to np. leków Zometa lub Aclasta (leków zawierających również kwas zoledronowy i stosowanych w leczeniu tej samej choroby lub osteoporozy i innych nienowotworowych chorób kości).
- jeśli u pacjenta występują lub występowały choroby nerek.
- jeśli pacjent nie jest w stanie przyjmować codziennie leków uzupełniających wapń.
- jeśli pacjentowi usunięto wcześniej część lub wszystkie gruczoły przytarczyc znajdujące się w szyi.
- jeśli pacjentowi usunięto fragment jelita.

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Zoledronic acid Teva Generics, należy powiedzieć lekarzowi o występowaniu (lub występowaniu w przeszłości) bólu, obrzęku lub drętwieniu dławi lub szczęk bądź dławi i szczęk, jeżeli szczeka wydaje się być ciężka lub jeżeli pacjentowi wypadły zęby. Przed leczeniem stomatologicznym lub zabiegiem chirurgii szczękowej, należy powiedzieć dentyście o stosowaniu leku Zoledronic acid Teva Generics.

Badanie kontrolne

Przed podaniem każdej dawki leku Zoledronic acid Teva Generics lekarz prowadzący powinien zlecić badanie krwi w celu sprawdzenia czynności nerek (stężenie kreatyniny). Ważne jest, by w ciągu kilku godzin przed podaniem produktu leczniczego Zoledronic acid Teva Generics pacjent wypił co najmniej 2 szklanki płynu (np. wody), zgodnie ze wskazówkami personelu medycznego.

Dzieci i młodzież

Lek Zoledronic acid Teva Generics nie jest zalecany do stosowania u osób w wieku poniżej 18 lat. Stosowanie leku Zoledronic acid Teva Generics u dzieci i młodzieży nie było badane.

Lek Zoledronic acid Teva Generics a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Szczególnie ważne jest, by doktor wiedział o wszystkich lekach, które przyjmuje pacjent, szczególnie jeśli pacjent przyjmuje jakiegokolwiek leki o szkodliwym wpływie na nerki (np. aminoglikozydy) lub leki moczopędne, które mogą spowodować odwodnienie.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, nie wolno jej przyjmować leku Zoledronic acid Teva Generics.

Przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Zoledronic acid Teva Generics nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jeżeli podczas stosowania leku Zoledronic acid Teva Generics występują u pacjenta zawroty głowy, nie może on prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn do czasu aż poczuje się lepiej.

Zoledronic acid Teva Generics zawiera sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na 100 ml, tzn. jest zasadniczo "wolny od sodu".

3. Jak jest podawany lek Zoledronic acid Teva Generics

Należy ściśle przestrzegać wszystkich wskazówek lekarza prowadzącego lub pielęgniarki. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

Osteoporoza

Zazwyczaj stosowana dawka leku Zoledronic acid Teva Generics to 5 mg, podawana przez lekarza lub pielęgniarkę w czasie jednej infuzji dożylną raz na rok. Czas trwania infuzji wynosi co najmniej 15 minut.

Jeśli pacjent niedawno złamał szyjkę kości udowej, zaleca się podanie leku Zoledronic acid Teva Generics nie wcześniej niż po dwóch lub więcej tygodniach od operacyjnego zabiegu szyjki kości udowej.

Ważne jest, by zażywać leki uzupełniające stężenie wapnia i witaminy D w organizmie (na przykład w postaci tabletek), zgodnie z zaleceniami lekarza.

W przypadku osteoporozy, Zoledronic acid Teva Generics działa przez rok. Lekarz poinformuje pacjenta, kiedy powinien przyjąć kolejną dawkę leku.

Choroba Pageta

Zazwyczaj stosowana dawka leku Zoledronic acid Teva Generics to 5 mg, podawana jako początkowa infuzja dożylna przez lekarza prowadzącego lub pielęgniarkę. Infuzja powinna trwać co najmniej 15 minut. Lek Zoledronic acid Teva Generics może działać dłużej niż rok, dlatego lekarz poinformuje pacjenta, kiedy powinien przyjąć kolejną dawkę leku.

Lekarz prowadzący może zdecydować o konieczności podania leków uzupełniających stężenie wapnia i witaminy D w organizmie (np. tabletek), co najmniej przez pierwsze 10 dni po podaniu leku Zoledronic acid Teva Generics. Ważne jest dokładne przestrzeganie tego zalecenia tak, by stężenie wapnia we krwi nie stało się zbyt małe w czasie po infuzji. Lekarz prowadzący poinformuje o objawach związanych z hipokalcemią.

Stosowanie leku Zoledronic acid Teva Generics z jedzeniem i piciem

Należy przyjmować dostateczną ilość płynów (co najmniej jedną lub dwie szklanki) przed i po leczeniu lekiem Zoledronic acid Teva Generics, zgodnie z zaleceniami lekarza. Można dzięki temu uniknąć odwodnienia. W dniu przyjęcia leku można spożywać normalne posiłki. Jest to szczególnie ważne w przypadku pacjentów, którzy stosują leki moczopędne oraz pacjentów w podeszłym wieku.

W przypadku pominięcia dawki leku Zoledronic acid Teva Generics

Należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem lub szpitalem, aby ponownie ustalić datę wizyty.

Przed przerwaniem stosowania leku Zoledronic acid Teva Generics

Jeśli pacjent rozważa przerwanie stosowania leku Zoledronic acid Teva Generics, należy zgłosić się na kolejną wizytę i przedyskutować to z lekarzem prowadzącym. Lekarz prowadzący doradzi jak postąpić i zdecyduje jak długo pacjent powinien być leczony lekiem Zoledronic acid Teva Generics.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Działania niepożądane związane z pierwszą infuzją są bardzo częste (występują u więcej niż 30% pacjentów) jednakże po podaniu kolejnych infuzji są mniej częste. Większość z działań niepożądanych, takich jak gorączka i dreszcze, ból mięśni lub stawów, oraz ból głowy występuje w ciągu pierwszych trzech dni po przyjęciu dawki leku Zoledronic acid Teva Generics. Objawy mają zazwyczaj charakter łagodny do umiarkowanego i ustępują w ciągu trzech dni. W celu zmniejszenia tych działań niepożądanych, lekarz może zalecić łagodny lek przeciwbólowy, taki jak ibuprofen lub paracetamol. Prawdopodobieństwo wystąpienia tych działań niepożądanych zmniejsza się po przyjęciu kolejnych dawek leku Zoledronic acid Teva Generics.

Niektóre działania niepożądane mogą być poważne

Często (może dotyczyć mniej niż 1 pacjenta na 10)

U pacjentek otrzymujących lek Zoledronic acid Teva Generics w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej obserwowano nieregularny rytm serca (migotanie przedsionków). W chwili obecnej nie wiadomo czy Zoledronic acid Teva Generics powoduje ten nieregularny rytm serca, jednakże pacjent powinien powiadomić lekarza jeśli po przyjęciu leku Zoledronic acid Teva Generics wystąpią u niego takie objawy.

Obrzęk i (lub) ból w miejscu podania infuzji.

Niezbędnie często (może dotyczyć mniej niż 1 pacjenta na 100)

Reakcje skórne takie, jak zaczerwienienie.

Obrzęk, zaczerwienienie, ból i swędzenie oczu lub wrażliwość oczu na światło.

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Ból w obrębie jamy ustnej, zębów i szczęki, obrzmienie lub owrzodzenia w jamie ustnej, drętwienie lub uczucie ciężkości szczęki bądź poczucie obłuzowania się zębów. Mogą to być objawy uszkodzenia kości szczęki (martwicy kości szczęki). Jeśli u pacjenta wystąpią takie objawy, powinien natychmiast poinformować o tym swojego dentystę.

Mogą wystąpić zaburzenia czynności nerek (np. zmniejszenie ilości wydalanego moczu). Przed podaniem każdej dawki leku Zoledronic acid Teva Generics lekarz powinien zlecić badanie krwi w celu sprawdzenia czynności nerek. Ważne jest, by w ciągu kilku godzin przed podaniem leku Zoledronic acid Teva Generics pacjent wypił co najmniej 2 szklanki płynu (np. wody), zgodnie ze wskazówkami personelu medycznego.

Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z wyżej wymienionych objawów, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Zoledronic acid Teva Generics może powodować również inne działania niepożądane

Bardzo często (może dotyczyć więcej niż 1 pacjenta na 10)

Gorączka

Często (może dotyczyć mniej niż 1 pacjenta na 10)

Ból głowy, zawroty głowy, nudności, wymioty, biegunka, ból mięśni, ból kości i (lub) stawów, ból pleców, ramion lub nóg, objawy grypopodobne (np. zmęczenie, dreszcze, ból stawów i mięśni), dreszcze, uczucie zmęczenia i braku zainteresowania, osłabienie, ból, złe samopoczucie.

U pacjentów z chorobą Pageta, zgłaszano objawy spowodowane małym poziomem wapnia we krwi, takie jak kurcze mięśni lub drętwienie lub uczucie mrowienia, zwłaszcza w okolicy ust.

Niezbyt często (może dotyczyć mniej niż 1 pacjenta na 100)

Grypa, zakażenie górnych dróg oddechowych, zmniejszenie ilości czerwonych krwinek, utrata apetytu, bezsenność, senność (która może obejmować zaburzenia uwagi i świadomości), uczucie mrowienia lub drętwienie, drżenie, częściowa utrata świadomości, zakażenie oka lub podrażnienie lub stan zapalny z bólem i zaczerwienieniem, uczucie wirowania, zwiększone ciśnienie tętnicze krwi, nagle zaczerwienienie twarzy, kaszel, duszność, rozstrój żołądka, ból brzucha, zaparcie, suchość błony śluzowej jamy ustnej, zgaga, wysypka skórna, nadmierne pocenie się, świąd, zaczerwienienie skóry, ból szyi, sztywność mięśni, kości i (lub) stawów, obrzęk stawów, skurcze mięśni, ból barku, ból mięśni w klatce piersiowej i klatki piersiowej, zapalenie stawów, osłabienie mięśni, nieprawidłowe wyniki badań czynności nerek, nieprawidłowo częste oddawanie moczu, opuchlizna rąk, kostek lub stóp, uczucie pragnienia, ból zęba, zaburzenia smaku.

Rzadko (może dotyczyć mniej niż 1 pacjenta na 1 000)

Nietypowe złamania kości udowej szczególnie u pacjentów długotrwale leczonych z powodu osteoporozy. Należy zwrócić się do lekarza w przypadku pojawienia się bólu, osłabienia lub uczucia dyskomfortu w okolicy uda, biodra lub w pachwinie, ponieważ może to już wcześniej wskazywać na prawdopodobieństwo wystąpienia złamania kości udowej.

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Ciężkie reakcje alergiczne w tym zawroty głowy i trudności w oddychaniu, obrzęk głównie twarzy i gardła, obniżone ciśnienie tętnicze krwi, odwodnienie wtórne do objawów pojawiających się po podaniu leku, takich jak gorączka, wymioty lub biegunka.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi prowadzącemu, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Zoledronic acid Teva Generics

Warunki przechowywania leku Zoledronic acid Teva Generics znane są lekarzowi prowadzącemu, farmaceucie i pielęgniarce.

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i butelce. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Butelka nie otwarta: brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania. Po otwarciu butelki wykazano stabilność chemiczną i fizyczną przez okres 24 godzin w temperaturze 2°C - 8°C i 25°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt powinien być zużyty natychmiast. Jeśli produkt nie zostanie natychmiast zużyty, użytkownik ponosi odpowiedzialność za warunki i czas przechowywania roztworu, który nie powinien zazwyczaj przekraczać 24 godzin w temperaturze od 2 do 8°C. Należy pozwolić, aby roztwór przechowywany w lodówce osiągnął temperaturę pokojową przed tym nim zostanie podany pacjentowi.
- Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się zabarwienia i wytrącone cząstki.
- Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Zoledronic acid Teva Generics

- Substancją czynną leku jest kwas zoledronowy. Jedna butelka zawiera 5 mg kwasu zoledronowego (jednowodnego).
- Każdy mililitr roztworu zawiera 0,05 mg kwasu zoledronowego (jednowodnego).
- Pozostałe składniki to: mannitol, sodu cytrynian i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Zoledronic acid Teva Generics i co zawiera opakowanie

Lek Zoledronic acid Teva Generics to przejrzysty i bezbarwny roztwór do infuzji. Lek dostępny jest w przezroczystej plastikowej butelce. Każda butelka zawiera 100 ml roztworu. Lek jest dostarczany w opakowaniach wielkości 1, 5 lub 10. Wielkości opakowań 5 i 10 są dostępne wyłącznie w opakowaniach zbiorczych składających się z 5 lub 10 opakowań z których każde zawiera 1 butelkę.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holandia

Wytwórca

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Ísland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628 500

Data ostatniej aktualizacji ulotki: 08.2014r.

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>

INFORMACJE DLA PRACOWNIKÓW SŁUŻBY ZDROWIA

Informacje przeznaczone wyłącznie dla pracowników służby zdrowia (patrz punkt 3):

Jak przygotować i podać produkt Zoledronic acid Teva Generics

- Zoledronic acid Teva Generics 5 mg roztwór do infuzji jest gotowy do użytku.

Produkt przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku. Wszelkie niewykorzystane pozostałości roztworu należy wyrzucić. Można używać jedynie klarownych roztworów, bez wytrąconych cząstek i przebarwień. Produktu Zoledronic acid Teva Generics nie należy mieszać ani podawać dożylnie z innymi produktami leczniczymi, a do infuzji należy używać zestawu do infuzji wyposażonego w otwór wentylacyjny podając lek ze stałą prędkością. Czas infuzji nie powinien być krótszy niż 15 minut. Należy uważać, by nie doszło do kontaktu produktu Zoledronic acid Teva Generics z żadnymi roztworami zawierającymi wapń. W przypadku przechowywania roztworu w lodówce, należy przed podaniem odczekać, aż osiągnie on temperaturę pokojową. Podczas przygotowywania infuzji należy postępować zgodnie z zasadami aseptyki. Infuzję należy prowadzić zgodnie ze standardową praktyką medyczną.

Jak przechowywać produkt Zoledronic acid Teva Generics

- Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i butelce.
- Butelka nieotwarta: brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.
- Po otwarciu butelki produkt należy natychmiast zużyć, aby uniknąć ryzyka zakażenia mikrobiologicznego. W przeciwnym razie użytkownik ponosi odpowiedzialność za warunki i czas przechowywania roztworu, który nie powinien zazwyczaj przekraczać 24 godzin w temperaturze 2°C - 8°C. Przed zastosowaniem należy odczekać, aż roztwór przechowywany w lodówce osiągnie temperaturę pokojową.

Ulotka dla pacjenta: Informacja dla użytkownika

Zoledronic acid Teva Generics 5 mg roztwór do infuzji w worku Kwas zoledronowy

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Zoledronic acid Teva Generics i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed podaniem leku Zoledronic acid Teva Generics
3. Jak jest podawany lek Zoledronic acid Teva Generics
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Zoledronic acid Teva Generics
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Zoledronic acid Teva Generics i w jakim celu się go stosuje

Lek Zoledronic acid Teva Generics zawiera substancję czynną - kwas zoledronowy. Należy on do grupy leków zwanych bisfosfonianami i stosuje się go u kobiet po menopauzie i dorosłych mężczyzn z osteoporozą lub w osteoporozie wywołanej leczeniem steroidami oraz w chorobie Pageta kości u dorosłych.

Osteoporoza

Osteoporoza jest chorobą przebiegającą ze ścięnczeniem i osłabieniem kości, która występuje często u kobiet po menopauzie, ale może również wystąpić u mężczyzn. W okresie menopauzy kobiece jajniki przestają produkować hormon żeński estrogen, który korzystnie wpływa na kości. Po menopauzie następuje utrata masy kostnej, kości stają się słabsze i łatwiej ulegają złamaniom. Osteoporoza może także wystąpić u mężczyzn i kobiet długo przyjmujących steroidy, które mogą wpłynąć na wytrzymałość kości. U wielu pacjentów osteoporoza nie daje żadnych objawów, jednak mimo to podlegają oni ryzyku złamań kości, które są osłabione przez osteoporozę. Zmniejszenie stężenia krążących hormonów płciowych, głównie estrogenów pochodzących od androgenów, również odgrywa pewną rolę w bardziej stopniowej utracie tkanki kostnej obserwowanej u mężczyzn. Zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn, lek Zoledronic acid Teva Generics wzmacnia kości czyniąc je mniej podatnymi na złamania. Lek Zoledronic acid Teva Generics stosuje się u pacjentów, którzy niedawno złamali szyjkę kości udowej w następstwie niewielkiego urazu, takiego jak upadek i stąd są narażeni na kolejne złamania kości.

Choroba Pageta kości

W normalnych warunkach stare tkanki kostne są usuwane i zastępowane przez nowy materiał kostny. Proces ten nazywamy przebudową kości. W chorobie Pageta, proces przebudowy kości jest zbyt szybki, a nowe kości powstają w sposób nieuporządkowany, co sprawia, że są słabsze niż u osób zdrowych. Jeśli choroba nie jest leczona, kości mogą zostać zniekształcone, mogą sprawiać ból, a także mogą się łamać. Działanie leku Zoledronic acid Teva Generics polega na normalizacji procesu przebudowy kości, zapewnieniu procesu formowania kości o prawidłowej budowie i w ten sposób przywróceniu siły kości.

2. Informacje ważne przed podaniem leku Zoledronic acid Teva Generics

Zanim otrzyma się lek Zoledronic acid Teva Generics należy ściśle przestrzegać wszystkich zaleceń lekarza prowadzącego, pielęgniarki lub farmaceuty.

Leku Zoledronic acid Teva Generics nie wolno podawać:

- jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na kwas zoledronowy, inne bisfosfoniany lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku Zoledronic acid Teva Generics (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli u pacjenta występuje hipokalcemia (zbyt małe stężenie wapnia we krwi).
- jeśli u pacjenta występują ciężkie zaburzenia czynności nerek.
- jeśli pacjentka jest w ciąży.
- jeśli pacjentka karmi piersią.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed zastosowaniem leku Zoledronic acid Teva Generics należy omówić to z lekarzem:

- jeśli pacjent jest leczony innymi lekami zawierającymi bisfosfoniany, ponieważ łączne skutki działania tych leków przyjmowanych z lekiem Zoledronic acid Teva Generics nie są znane. Dotyczy to np. leków Zometa lub Aclasta (leków zawierających również kwas zoledronowy i stosowanych w leczeniu tej samej choroby lub osteoporozy i innych nienowotworowych chorób kości).
- jeśli u pacjenta występują lub występowały choroby nerek.
- jeśli pacjent nie jest w stanie przyjmować codziennie leków uzupełniających wapń.
- jeśli pacjentowi usunięto wcześniej część lub wszystkie gruczoły przytarczyc znajdujące się w szyi.
- jeśli pacjentowi usunięto fragment jelita.

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Zoledronic acid Teva Generics, należy powiedzieć lekarzowi o występowaniu (lub występowaniu w przeszłości) bólu, obrzęku lub drętwieniu dławi lub szczęk bądź dławi i szczęk, jeżeli szczeka wydaje się być ciężka lub jeżeli pacjentowi wypadły zęby. Przed leczeniem stomatologicznym lub zabiegiem chirurgii szczękowej, należy powiedzieć dentyście o stosowaniu leku Zoledronic acid Teva Generics.

Badanie kontrolne

Przed podaniem każdej dawki leku Zoledronic acid Teva Generics lekarz prowadzący powinien zlecić badanie krwi w celu sprawdzenia czynności nerek (stężenie kreatyniny). Ważne jest, by w ciągu kilku godzin przed podaniem produktu leczniczego Zoledronic acid Teva Generics pacjent wypił co najmniej 2 szklanki płynu (np. wody), zgodnie ze wskazówkami personelu medycznego.

Dzieci i młodzież

Lek Zoledronic acid Teva Generics nie jest zalecany do stosowania u osób w wieku poniżej 18 lat. Stosowanie leku Zoledronic acid Teva Generics u dzieci i młodzieży nie było badane.

Lek Zoledronic acid Teva Generics a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Szczególnie ważne jest, by doktor wiedział o wszystkich lekach, które przyjmuje pacjent, szczególnie jeśli pacjent przyjmuje jakiegokolwiek leki o szkodliwym wpływie na nerki (np. aminoglikozydy) lub leki moczopędne, które mogą spowodować odwodnienie.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, nie wolno jej przyjmować leku Zoledronic acid Teva Generics.

Przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Zoledronic acid Teva Generics nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jeżeli podczas stosowania leku Zoledronic acid Teva Generics występują u pacjenta zawroty głowy, nie może on prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn do czasu aż poczuje się lepiej.

Zoledronic acid Teva Generics zawiera sól

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na 100 ml, tzn. jest zasadniczo "wolny od sodu".

3. Jak jest podawany lek Zoledronic acid Teva Generics

Należy ściśle przestrzegać wszystkich wskazówek lekarza prowadzącego lub pielęgniarki. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

Osteoporoza

Zazwyczaj stosowana dawka leku Zoledronic acid Teva Generics to 5 mg, podawana przez lekarza lub pielęgniarkę w czasie jednej infuzji dożylną raz na rok. Czas trwania infuzji wynosi co najmniej 15 minut.

Jeśli pacjent niedawno złamał szyjkę kości udowej, zaleca się podanie leku Zoledronic acid Teva Generics nie wcześniej niż po dwóch lub więcej tygodniach od operacyjnego zabiegu szyjki kości udowej.

Ważne jest, by zażywać leki uzupełniające stężenie wapnia i witaminy D w organizmie (na przykład w postaci tabletek), zgodnie z zaleceniami lekarza.

W przypadku osteoporozy, Zoledronic acid Teva Generics działa przez rok. Lekarz poinformuje pacjenta, kiedy powinien przyjąć kolejną dawkę leku.

Choroba Pageta

Zazwyczaj stosowana dawka leku Zoledronic acid Teva Generics to 5 mg, podawana jako początkowa infuzja dożylna przez lekarza prowadzącego lub pielęgniarkę. Infuzja powinna trwać co najmniej 15 minut. Lek Zoledronic acid Teva Generics może działać dłużej niż rok, dlatego lekarz poinformuje pacjenta, kiedy powinien przyjąć kolejną dawkę leku.

Lekarz prowadzący może zdecydować o konieczności podania leków uzupełniających stężenie wapnia i witaminy D w organizmie (np. tabletek), co najmniej przez pierwsze 10 dni po podaniu leku Zoledronic acid Teva Generics. Ważne jest dokładne przestrzeganie tego zalecenia tak, by stężenie wapnia we krwi nie stało się zbyt małe w czasie po infuzji. Lekarz prowadzący poinformuje o objawach związanych z hipokalcemią.

Stosowanie leku Zoledronic acid Teva Generics z jedzeniem i piciem

Należy przyjmować dostateczną ilość płynów (co najmniej jedną lub dwie szklanki) przed i po leczeniu lekiem Zoledronic acid Teva Generics, zgodnie z zaleceniami lekarza. Można dzięki temu uniknąć odwodnienia. W dniu przyjęcia leku można spożywać normalne posiłki. Jest to szczególnie ważne w przypadku pacjentów, którzy stosują leki moczopędne oraz pacjentów w podeszłym wieku.

W przypadku pominięcia dawki leku Zoledronic acid Teva Generics

Należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem lub szpitalem, aby ponownie ustalić datę wizyty.

Przed przerwaniem stosowania leku Zoledronic acid Teva Generics

Jeśli pacjent rozważa przerwanie stosowania leku Zoledronic acid Teva Generics, należy zgłosić się na kolejną wizytę i przedyskutować to z lekarzem prowadzącym. Lekarz prowadzący doradzi jak postąpić i zdecyduje jak długo pacjent powinien być leczony lekiem Zoledronic acid Teva Generics.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Działania niepożądane związane z pierwszą infuzją są bardzo częste (występują u więcej niż 30% pacjentów) jednakże po podaniu kolejnych infuzji są mniej częste. Większość z działań niepożądanych, takich jak gorączka i dreszcze, ból mięśni lub stawów, oraz ból głowy występuje w ciągu pierwszych trzech dni po przyjęciu dawki leku Zoledronic acid Teva Generics. Objawy mają zazwyczaj charakter łagodny do umiarkowanego i ustępują w ciągu trzech dni. W celu zmniejszenia tych działań niepożądanych, lekarz może zalecić łagodny lek przeciwbólowy, taki jak ibuprofen lub paracetamol. Prawdopodobieństwo wystąpienia tych działań niepożądanych zmniejsza się po przyjęciu kolejnych dawek leku Zoledronic acid Teva Generics.

Niektóre działania niepożądane mogą być poważne

Często (może dotyczyć mniej niż 1 pacjenta na 10)

U pacjentek otrzymujących lek Zoledronic acid Teva Generics w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej obserwowano nieregularny rytm serca (migotanie przedsionków). W chwili obecnej nie wiadomo czy Zoledronic acid Teva Generics powoduje ten nieregularny rytm serca, jednakże pacjent powinien powiadomić lekarza jeśli po przyjęciu leku Zoledronic acid Teva Generics wystąpią u niego takie objawy.

Obrzęk i (lub) ból w miejscu podania infuzji.

Niezbędnie często (może dotyczyć mniej niż 1 pacjenta na 100)

Reakcje skórne takie, jak zaczerwienienie.

Obrzęk, zaczerwienienie, ból i swędzenie oczu lub wrażliwość oczu na światło.

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Ból w obrębie jamy ustnej, zębów i szczęki, obrzmienie lub owrzodzenia w jamie ustnej, drętwienie lub uczucie ciężkości szczęki bądź poczucie obłuzowania się zębów. Mogą to być objawy uszkodzenia kości szczęki (martwicy kości szczęki). Jeśli u pacjenta wystąpią takie objawy, powinien natychmiast poinformować o tym swojego dentystę.

Mogą wystąpić zaburzenia czynności nerek (np. zmniejszenie ilości wydalanego moczu). Przed podaniem każdej dawki leku Zoledronic acid Teva Generics lekarz powinien zlecić badanie krwi w celu sprawdzenia czynności nerek. Ważne jest, by w ciągu kilku godzin przed podaniem leku Zoledronic acid Teva Generics pacjent wypił co najmniej 2 szklanki płynu (np. wody), zgodnie ze wskazówkami personelu medycznego.

Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z wyżej wymienionych objawów, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Zoledronic acid Teva Generics może powodować również inne działania niepożądane

Bardzo często (może dotyczyć więcej niż 1 pacjenta na 10)

Gorączka

Często (może dotyczyć mniej niż 1 pacjenta na 10)

Ból głowy, zawroty głowy, nudności, wymioty, biegunka, ból mięśni, ból kości i (lub) stawów, ból pleców, ramion lub nóg, objawy grypopodobne (np. zmęczenie, dreszcze, ból stawów i mięśni), dreszcze, uczucie zmęczenia i braku zainteresowania, osłabienie, ból, złe samopoczucie.

U pacjentów z chorobą Pageta, zgłaszano objawy spowodowane małym poziomem wapnia we krwi, takie jak kurcze mięśni lub drętwienie lub uczucie mrowienia, zwłaszcza w okolicy ust.

Niezbyt często (może dotyczyć mniej niż 1 pacjenta na 100)

Grypa, zakażenie górnych dróg oddechowych, zmniejszenie ilości czerwonych krwinek, utrata apetytu, bezsenność, senność (która może obejmować zaburzenia uwagi i świadomości), uczucie mrowienia lub drętwienie, drżenie, częściowa utrata świadomości, zakażenie oka lub podrażnienie lub stan zapalny z bólem i zaczerwienieniem, uczucie wirowania, zwiększone ciśnienie tętnicze krwi, nagle zaczerwienienie twarzy, kaszel, duszność, rozstrój żołądka, ból brzucha, zaparcie, suchość błony śluzowej jamy ustnej, zgaga, wysypka skórna, nadmierne pocenie się, świąd, zaczerwienienie skóry, ból szyi, sztywność mięśni, kości i (lub) stawów, obrzęk stawów, skurcze mięśni, ból barku, ból mięśni w klatce piersiowej i klatki piersiowej, zapalenie stawów, osłabienie mięśni, nieprawidłowe wyniki badań czynności nerek, nieprawidłowo częste oddawanie moczu, opuchlizna rąk, kostek lub stóp, uczucie pragnienia, ból zęba, zaburzenia smaku.

Rzadko (może dotyczyć mniej niż 1 pacjenta na 1 000)

Nietypowe złamania kości udowej szczególnie u pacjentów długotrwale leczonych z powodu osteoporozy. Należy zwrócić się do lekarza w przypadku pojawienia się bólu, osłabienia lub uczucia dyskomfortu w okolicy uda, biodra lub w pachwinie, ponieważ może to już wcześniej wskazywać na prawdopodobieństwo wystąpienia złamania kości udowej.

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Ciężkie reakcje alergiczne w tym zawroty głowy i trudności w oddychaniu, obrzęk głównie twarzy i gardła, obniżone ciśnienie tętnicze krwi, odwodnienie wtórne do objawów pojawiających się po podaniu leku, takich jak gorączka, wymioty lub biegunka.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi prowadzącemu, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Zoledronic acid Teva Generics

Warunki przechowywania leku Zoledronic acid Teva Generics znane są lekarzowi prowadzącemu, farmaceucie i pielęgniarce.

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i worku. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
- Po otwarciu wykazano stabilność chemiczną i fizyczną przez okres 24 godzin w temperaturze 2°C - 8°C i 25°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt powinien być zużyty natychmiast. Jeśli produkt nie zostanie natychmiast zużyty, użytkownik ponosi odpowiedzialność za warunki i czas przechowywania roztworu, który nie powinien zazwyczaj przekraczać 24 godzin w temperaturze od 2 do 8°C. Należy pozwolić, aby roztwór przechowywany w lodówce osiągnął temperaturę pokojową przed tym nim zostanie podany pacjentowi.
- Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się zabarwienia i wytrącone cząstki.
- Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Zoledronic acid Teva Generics

- Substancją czynną leku jest kwas zoledronowy. Jedna butelka zawiera 5 mg kwasu zoledronowego (jednowodnego).
- Każdy mililitr roztworu zawiera 0,05 mg kwasu zoledronowego (jednowodnego).
- Pozostałe składniki to: mannitol, sodu cytrynian i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Zoledronic acid Teva Generics i co zawiera opakowanie

Lek Zoledronic acid Teva Generics to przejrzysty i bezbarwny roztwór. Dostępny jest w foliowym worku z poliolefiny/styrenu-etylenu-butylenu (SEB), z foliową szaszetką zewnętrzną. Każdy worek zawiera 100 ml roztworu. Dostarczany jest w opakowaniach zbiorczych zawierających 5 lub 10 worków.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holandia

Wytwórca

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Ísland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666

Data ostatniej aktualizacji ulotki: 08.2014r.

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628 500

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>

INFORMACJE DLA PRACOWNIKÓW SŁUŻBY ZDROWIA

Informacje przeznaczone wyłącznie dla pracowników służby zdrowia (patrz punkt 3):

Jak przygotować i podać produkt Zoledronic acid Teva Generics w worku

- Zoledronic acid Teva Generics 5 mg roztwór do infuzji w worku jest gotowy do użytku.

Produkt przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku. Wszelkie niewykorzystane pozostałości roztworu należy wyrzucić. Można używać jedynie klarownych roztworów, bez wytrąconych cząstek i przebarwień. Produktu Zoledronic acid Teva Generics nie należy mieszać ani podawać dożylnie z innymi produktami leczniczymi, a do infuzji należy używać zestawu do infuzji wyposażonego w otwór wentylacyjny podając lek ze stałą prędkością. Czas infuzji nie powinien być krótszy niż 15 minut. Należy uważać, by nie doszło do kontaktu produktu Zoledronic acid Teva Generics z żadnymi roztworami zawierającymi wapń. W przypadku przechowywania roztworu w lodówce, należy przed podaniem odczekać, aż osiągnie on temperaturę pokojową. Podczas przygotowywania infuzji należy postępować zgodnie z zasadami aseptyki. Infuzję należy prowadzić zgodnie ze standardową praktyką medyczną.

Jak przechowywać produkt Zoledronic acid Teva Generics

- Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i worku.
- Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.
- Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną przez okres 24 godzin w temperaturze 2°C - 8°C i 25°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt należy natychmiast zużyć. W przeciwnym razie użytkownik ponosi odpowiedzialność za warunki i czas przechowywania roztworu, który nie powinien zazwyczaj przekraczać 24 godzin w temperaturze od 2 do 8°C.