

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Kyselina zoledrónová Teva Generics 5 mg infúzny roztok vo fľašiach

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá fľaša obsahuje 5 mg kyseliny zoledrónovej (ako monohydrátu).

Každý ml roztoku obsahuje 0,05 mg kyseliny zoledrónovej (ako monohydrátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny roztok.

Číry a bezfarebný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba osteoporózy

- u postmenopauzálnych žien
- u dospelých mužov

pri zvýšenom riziku zlomenín, vrátane tých s nedávnou zlomeninou krčka stehnovej kosti následkom minimálnej traumy.

Liečba osteoporózy spojennej s dlhodobou systémovou liečbou glukokortikoidmi

- u postmenopauzálnych žien
- u dospelých mužov

u ktorých je zvýšené riziko zlomenín.

Liečba Pagetovej choroby kostí u dospelých.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Pacienti musia byť dostatočne hydratovaní pred podaním kyseliny zoledrónovej. Toto je zvlášť dôležité u starších osôb a u pacientov, ktorí dostávajú diuretickú liečbu.

V súvislosti s podaním kyseliny zoledrónovej sa odporúča dostatočný prívod vápnika a vitamínu D.

Osteoporóza

Odporúčaná dávka na liečbu postmenopauzálnnej osteoporózy, osteoporózy u mužov a na liečbu osteoporózy spojennej s dlhodobou systémovou liečbou glukokortikoidmi je jednorazová intravenózna infúzia 5 mg kyseliny zoledrónovej podávaná raz ročne.

Optimálna dĺžka liečby osteoporózy bisfosfonátmi sa nestanovila. Potreba pokračovať v liečbe sa má u jednotlivých pacientov pravidelne prehodnocovať na základe prínosov a možných rizík kyseliny zoledrónovej, najmä po 5 alebo viacerých rokoch používania.

U pacientov s nedávnou zlomeninou krčka stehnovej kosti následkom minimálnej traumy sa odporúča podať infúziu kyseliny zoledrónovej najmenej dva týždne po ošetrení zlomeniny krčka stehnovej kosti

(pozri časť 5.1). U pacientov s nedávnou zlomeninou krčka stehnovej kosti následkom minimálnej traumy sa odporúča podať perorálne alebo intramuskulárne saturačnú dávku 50 000 až 125 000 IU vitamínu D pred prvou infúziou kyseliny zoledrónovej.

Pagetova choroba

Na liečbu Pagetovej choroby kyselinu zoledrónovú majú predpisovať len lekári, ktorí majú skúsenosti s liečbou Pagetovej choroby kostí. Odporúčaná dávka je jednorazová intravenózna infúzia 5 mg kyseliny zoledrónovej. U pacientov s Pagetovou chorobou sa naliehavo odporúča zabezpečiť dostatočnú suplementáciu vápnika, zodpovedajúcu najmenej 500 mg elementárneho vápnika dvakrát denne, počas najmenej 10 dní po podaní kyseliny zoledrónovej (pozri časť 4.4).

Opakovanie liečby Pagetovej choroby: Po iniciálnej liečbe kyselinou zoledrónovou sa pri Pagetovej chorobe pozoruje u pacientov s odpoveďou na liečbu obdobie dlhšej remisie. Opakovanie liečby pozostáva z ďalšej intravenózne infúzie 5 mg kyseliny zoledrónovej s intervalom jedného roka alebo dlhším po iniciálnej liečbe u pacientov, u ktorých dôjde k relapsu. Dostupné sú obmedzené údaje o opakovaní liečby Pagetovej choroby kostí (pozri časť 5.1).

Osobitné populácie

Pacienti s poškodením funkcie obličiek

Kyselina zoledrónová je kontraindikovaná u pacientov s klírensom kreatinínu < 35 ml/min (pozri časti 4.3 a 4.4).

Úprava dávky nie je potrebná u pacientov s klírensom kreatinínu ≥ 35 ml/min.

Pacienti s poškodením funkcie pečene

Úprava dávky sa nevyžaduje (pozri časť 5.2).

Starší ľudia (≥ 65 rokov)

Úprava dávky nie je potrebná, pretože biologická dostupnosť, distribúcia a eliminácia boli podobné u starších pacientov a u mladších osôb.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť kyseliny zoledrónovej u detí a dospievajúcich vo veku menej ako 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Intravenózne podanie.

Kyselina zoledrónová (5 mg v 100 ml infúzneho roztoku pripraveného na použitie) sa podáva cez infúziu súpravu s odyzdušením konštantnou rýchlosťou. Infúzia nesmie trvať menej ako 15 minút. Informácie o infúzii kyseliny zoledrónovej, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo, na akékoľvek bisfosfonáty alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Pacienti s hypokalciémiou (pozri časť 4.4).
- Závažná porucha funkcie obličiek s klírensom kreatinínu < 35 ml/min (pozri časť 4.4).
- Gravidita a laktácia (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Funkcia obličiek

Použitie kyseliny zoledrónovej u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 35 ml/min) je kontraindikované pre zvýšené riziko zlyhania obličiek u tejto skupiny.

Po podaní kyseliny zoledrónovej sa pozorovalo poškodenie funkcie obličiek (pozri časť 4.8), najmä u pacientov s už prítomnou dysfunkciou obličiek alebo inými rizikami vrátane pokročilého veku, súbežného podania nefrotoxických liekov, súbežnej diuretickej liečby (pozri časť 4.5) alebo dehydratácie, ku ktorej došlo po podaní kyseliny zoledrónovej. Porucha funkcie obličiek sa pozorovala u pacientov po jednom podaní. Zlyhanie obličiek vyžadujúce dialýzu alebo končiace sa smrťou sa zriedka vyskytlo u pacientov so základným poškodením funkcie obličiek alebo s ktorýmkoľvek z rizikových faktorov opísaných vyššie.

Je potrebné vziať do úvahy nasledujúce bezpečnostné opatrenia, aby sa minimalizovalo riziko nežiaducich reakcií týkajúcich sa obličiek:

- Klírens kreatinínu sa má vypočítať na základe aktuálnej telesnej hmotnosti pomocou Cockcroftovho-Gaultovho vzorca pred každou dávkou kyseliny zoledrónovej.
- Prechodné zvýšenie kreatinínu v sére môže byť väčšie u pacientov so základným poškodením funkcie obličiek.
- Monitorovanie kreatinínu v sére sa má zvážiť u rizikových pacientov.
- Kyselina zoledrónová sa má používať opatrne pri súbežnom použití s inými liekmi, ktoré môžu ovplyvniť funkciu obličiek (pozri časť 4.5).
- Pacientov, najmä starších pacientov a tých, ktorí dostávajú diuretickú liečbu, je potrebné pred podaním kyseliny zoledrónovej primerane hydratovať.
- Jednorazová dávka kyseliny zoledrónovej nemá byť väčšia ako 5 mg a podanie infúzie má trvať najmenej 15 minút (pozri časť 4.2).

Hypokalcémia

Prítomná hypokalcémia sa musí liečiť dostatočným prívodom vápnika a vitamínu D pred začatím liečby kyselinou zoledrónovou (pozri časť 4.3). Iné poruchy metabolizmu minerálnych látok sa tiež musia účinne liečiť (napr. znížená tvorba parathormónu, intestinálna malabsorpcia vápnika). Lekári majú zvážiť klinické sledovanie týchto pacientov.

Pre Pagetovu chorobu kostí je charakteristický zvýšený kostný obrat. V dôsledku rýchleho nástupu účinku kyseliny zoledrónovej na kostný obrat sa môže vyvinúť prechodná hypokalcémia, niekedy symptomatická, ktorá zvyčajne dosahuje maximum počas prvých 10 dní po infúzii kyseliny zoledrónovej (pozri časť 4.8).

V súvislosti s podaním kyseliny zoledrónovej sa odporúča dostatočný prívod vápnika a vitamínu D. Okrem toho sa u pacientov s Pagetovou chorobou naľhavo odporúča zabezpečiť dostatočnú suplementáciu vápnika, zodpovedajúcu najmenej 500 mg elementárneho vápnika dvakrát denne, počas najmenej 10 dní po podaní kyseliny zoledrónovej (pozri časť 4.2).

Pacientov je potrebné informovať o symptómoch hypokalcémie a primerane klinicky sledovať počas rizikového obdobia. U pacientov s Pagetovou chorobou sa pred infúziou kyseliny zoledrónovej odporúča stanoviť vápnik v sére.

U pacientov liečených bisfosfonátmi vrátane kyseliny zoledrónovej bola zriedkavo hlásená silná bolesť kostí, kĺbov a/alebo svalov, príležitostne znemožňujúca pohyblivosť (pozri časť 4.8).

Osteonekróza čeľuste

Osteonekróza čeľuste sa zaznamenala u pacientov liečených kyselinou zoledrónovou. Mnohé hlásené prípady súviseli s dentálnymi zákrokmi, ako je extrakcia zuba. Prehliadka chrupu s náležitými preventívnymi dentálnymi zákrokmi sa má uvažovať pred liečbou bisfosfonátmi u pacientov so sprievodnými rizikovými faktormi (napr. malignitou, chemoterapiou, antiangiogénymi liekmi, kortikosteroidmi, nedostatočnou hygienou ústnej dutiny). Ak je to možné, títo pacienti sa majú počas liečby vyvarovať invazívnych dentálnych zákrokov. Dentálny chirurgický zákrok môže zhoršiť stav pacientov, u ktorých počas liečby bisfosfonátom vznikne osteonekróza čeľuste. Nie sú dostupné údaje, ktoré by ukázali, či prerušenie liečby bisfosfonátom znižuje riziko osteonekrózy čeľuste u pacientov, ktorí potrebujú dentálne zákroky. Klinický úsudok ošetrojúceho lekára založený na vyhodnotení individuálneho pomeru prospešnosti a rizika má byť určujúci pri plánovaní liečby každého pacienta.

Atypické zlomeniny stehennej kosti

Pri liečbe bisfosfonátmi boli hlásené atypické subtrochanterické a diafyzárne zlomeniny stehennej kosti, predovšetkým u pacientov, ktorí sa dlhodobo liečili na osteoporózu. Tieto priečne alebo krátke šikmé zlomeniny môžu vzniknúť kdekoľvek pozdĺž stehennej kosti, tesne pod malým trochanterom až po suprakondylickú časť. K týmto zlomeninám dochádza po minimálnej alebo žiadnej traume a u niektorých pacientov sa niekoľko týždňov až mesiacov pred vznikom úplnej zlomeniny stehennej kosti vyskytne bolesť v stehne alebo slabine, pri zobrazovacom vyšetrení často spojená s charakteristikami únavovej zlomeniny. Zlomeniny sú často bilaterálne, preto sa má u pacientov liečených bisfosfonátmi, ktorí utrpeli zlomeninu stehennej kosti, vyšetriť aj kontralaterálna stehenná kosť. Hlásené bolo tiež nedostatočné hojenie týchto zlomenín. U pacientov s podozrením na atypickú zlomeninu stehennej kosti sa má na základe individuálneho zhodnotenia prínosu a rizika pre pacienta zvážiť prerušenie liečby bisfosfonátmi.

Počas liečby bisfosfonátmi treba pacientov poučiť, aby hlásili akúkoľvek bolesť v stehne, bedre alebo slabine a každého pacienta s takýmito príznakmi je potrebné vyšetriť na prítomnosť neúplnej zlomeniny stehennej kosti.

Všeobecné

Iné lieky, ktoré ako liečivo obsahujú kyselinu zoledrónovú, sú k dispozícii na použitie v onkologických indikáciách. Pacienti liečení kyselinou zoledrónovou sa nemajú súbežne liečiť takýmito liekmi ani žiadnymi inými bisfosfonátmi, pretože kombinované účinky týchto liekov nie sú známe.

Incidenciu symptómov po dávke kyseliny zoledrónovej, ktoré sa vyskytujú počas prvých troch dní po podaní, možno znížiť podaním paracetamolu alebo ibuprofénu krátko po podaní kyseliny zoledrónovej.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 100 ml, t.j. prakticky „neobsahuje“ sodík.

4.5 Liekové a iné interakcie

Štúdie interakcií s inými liekmi sa nevykonali. Kyselina zoledrónová sa systémovo nemetabolizuje a neovplyvňuje ľudské enzýmy cytochrómu P450 *in vitro* (pozri časť 5.2). Kyselina zoledrónová sa neviaže vo veľkej miere na bielkoviny plazmy (viaže sa približne 43-55%), a preto sú nepravdepodobné interakcie následkom vytiesnenia liečiv s vysokou väzbou na bielkoviny.

Kyselina zoledrónová sa eliminuje vylučovaním obličkami. Opatrnosť je potrebná, keď sa kyselina zoledrónová podáva spolu s liekmi, ktoré môžu významne ovplyvniť funkciu obličiek (napr. aminoglykozidy alebo diuretiká, ktoré môžu spôsobiť dehydratáciu) (pozri časť 4.4).

U pacientov s poškodením funkcie obličiek sa môže zvýšiť systémová expozícia súbežne podávaným liekom, ktoré sa vylučujú primárne obličkami.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Kyselina zoledrónová je kontraindikovaná počas gravidity (pozri časť 4.3). Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití kyseliny zoledrónovej u gravidných žien. Štúdie s kyselinou zoledrónovou na zvieratách preukázali toxické účinky na reprodukciu vrátane malformácií (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí.

Laktácia

Kyselina zoledrónová je kontraindikovaná počas laktácie (pozri časť 4.3). Nie je známe, či sa kyselina zoledrónová vylučuje do materského mlieka u ľudí.

Ženy v reprodukčnom veku

Použitie kyseliny zoledrónovej sa neodporúča u žien v reprodukčnom veku.

Fertilita

Možné nežiaduce účinky kyseliny zoledrónovej na fertilitu parentálnej generácie a F1 sa hodnotili u potkanov. Prejavili sa vystupňované farmakologické účinky, pri ktorých sa predpokladá súvislosť s inhibíciou mobilizácie kostrového vápnika vyvolanou touto látkou, ktorá viedla k hypokalciémii v období okolo pôrodu, čo je účinok bisfosfonátov ako skupiny, dystokii a predčasnému ukončeniu štúdie. Tieto výsledky tak znemožnili určenie jednoznačného účinku kyseliny zoledrónovej na fertilitu u ľudí.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Kyselina zoledrónová Teva Generics nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Nežiaduce reakcie, napr. závraty, môžu ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, hoci klinické štúdie tohto účinku sa s kyselinou zoledrónovou nevykonali.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie profilu bezpečnosti

Celkový percentuálny podiel pacientov, u ktorých sa vyskytli nežiaduce reakcie, bol 44,7% po prvej, 16,7% po druhej a 10,2% po tretej infúzii. Incidencia jednotlivých nežiaducich reakcií po prvej infúzii bola: horúčka (17,1%), myalgia (7,8%), príznaky podobné chrípke (6,7%), artralgia (4,8%) a bolesť hlavy (5,1%). Incidencia týchto reakcií sa výrazne znižovala pri ďalších každoročných dávkach kyseliny zoledrónovej. Väčšina týchto reakcií sa vyskytla počas prvých troch dní po podaní kyseliny zoledrónovej. Väčšina týchto reakcií bola mierna až stredne závažná a zmizla do troch dní od ich nástupu. Percentuálny podiel pacientov, u ktorých sa vyskytli nežiaduce reakcie, bol nižší v menšom klinickom skúšaní (19,5% po prvej, 10,4% po druhej a 10,7% po tretej infúzii), v ktorom sa použila profylaxia proti nežiaducim reakciám.

V klinickom skúšaní HORIZON – Pivotal Fracture Trial [PFT] (pozri časť 5.1) celková incidencia fibrilácie predsiení bola 2,5% (96 z 3 862) u pacientok, ktoré dostávali kyselinu zoledrónovú, a 1,9% (75 z 3 852) u pacientok, ktoré dostávali placebo. Výskyt fibrilácie predsiení ako závažnej nežiaducej udalosti bol zvýšený u pacientok, ktoré dostávali kyselinu zoledrónovú (1,3%) (51 z 3 862) v porovnaní s pacientkami, ktoré dostávali placebo (0,6%) (22 z 3 852). Mechanizmus, ktorý spôsobuje toto zvýšenie incidence fibrilácie predsiení, nie je známy. V klinických skúšaniach pri osteoporóze (PFT, HORIZON – Recurrent Fracture Trial [RFT]) boli súhrnné incidence fibrilácie predsiení porovnateľné pri kyseline zoledrónovej (2,6%) a placebe (2,1%). Súhrnné incidence fibrilácie predsiení ako závažnej nežiaducej udalosti boli 1,3% pri kyseline zoledrónovej a 0,8% pri placebe.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie v Tabuľke 1 sú zatriedené podľa orgánových systémov MedDRA a kategórie frekvencií. Kategórie frekvencií sú definované pomocou nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1

Infekcie a nákazy	<i>Menej časté</i>	Chrípka, nazofaryngitída
Poruchy krvi a lymfatického systému	<i>Menej časté</i>	Anémia
Poruchy imunitného systému	<i>Neznáme**</i>	Reakcie z precitlivenosti vrátane zriedkavých prípadov bronchokonstrikcie, urtikárie a angioedému a veľmi zriedkavých prípadov anafylaktickej reakcie/šoku
Poruchy metabolizmu a výživy	<i>Časté</i>	Hypokalcémia*
	<i>Menej časté</i>	Anorexia, znížená chuť do jedenia
Psychické poruchy	<i>Menej časté</i>	Nespavosť
Poruchy nervového systému	<i>Časté</i>	Bolesť hlavy, závraty
	<i>Menej časté</i>	Letargia, parestézie, somnolencia, tremor, synkopa, dysgeúzia
Poruchy oka	<i>Časté</i>	Hyperémia očí
	<i>Menej časté</i>	Konjunktivitída, bolesť očí
	<i>Zriedkavé</i>	Uveitída, episkleritída, iritída
	<i>Neznáme**</i>	Skleritída a zápal orbity
Poruchy ucha a labyrintu	<i>Menej časté</i>	Vertigo
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	<i>Časté</i>	Fibrilácia predsiení
	<i>Menej časté</i>	Palpitácie
Poruchy ciev	<i>Menej časté</i>	Hypertenzia, návaly tepla
	<i>Neznáme**</i>	Hypotenzia (niektorí z pacientov mali základné rizikové faktory)
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	<i>Menej časté</i>	Kašeľ, dyspnoe
Poruchy gastrointestinálneho traktu	<i>Časté</i>	Nauzea, vracanie, hnačka
	<i>Menej časté</i>	Dyspepsia, bolesť v hornej časti brucha, bolesť brucha, gastroezofágový reflux, zápcha, suchosť v ústach, ezofagitída, bolesť zubov, gastritída [#]
Poruchy kože a podkožného tkaniva	<i>Menej časté</i>	Exantém, hyperhidróza, svrbenie, erytém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	<i>Časté</i>	Myalgia, artralgia, bolesť kostí, bolesť chrbta, bolesť končatín
	<i>Menej časté</i>	Bolesť šije, stuhnutosť svalstva a kostry, opuch kĺbov, svalové kŕče, bolesť pliec, bolesť svalov a kostry hrudníka, bolesť svalstva a kostry, stuhnutosť kĺbov, artritída, svalová slabosť
	<i>Zriedkavé</i>	Atypické subtrochanterické a diafyzárne zlomeniny stehennej kosti† (skupinová nežiaduca reakcia na bisfosfonáty)
	<i>Neznáme**</i>	Osteonekróza čeľuste (pozri časti 4.4 a 4.8 Skupinové účinky)

Poruchy obličiek a močových ciest	<i>Menej časté</i>	Zvýšená hladina kreatinínu v krvi, polakizúria, proteinúria
	<i>Neznáme**</i>	Poškodenie funkcie obličiek. Zriedkavé prípady zlyhania obličiek vyžadujúce dialýzu a zriedkavé prípady končiace sa smrťou sa zaznamenali u pacientov s už prítomnou dysfunkciou obličiek alebo inými rizikovými faktormi, napr. pokročilým vekom, pri súbežnom podávaní nefrotoxických liekov, súbežnej diuretickej liečbe alebo pri dehydratácii v období po infúzii (pozri časti 4.4 a 4.8 Skupinové účinky)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	<i>Veľmi časté</i>	Horúčka
	<i>Časté</i>	Príznaky podobné chrípke, zimnica, únava, asténia, bolesť, celková nevoľnosť, reakcia v mieste podania infúzie
	<i>Menej časté</i>	Periférny edém, smäd, reakcia akútnej fázy, nekardiálna bolesť v hrudníku
	<i>Neznáme**</i>	Sekundárna dehydratácia pri symptómoch po podaní, napr. horúčke, vracaní a hnačke
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	<i>Časté</i>	Zvýšenie C-reaktívneho proteínu
	<i>Menej časté</i>	Zníženie vápnika v krvi

Pozorované u pacientov súbežne užívajúcich glukokortikoidy.

* Časté iba pri Pagetovej chorobe.

** Založené na hláseniach po uvedení na trh. Frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov.

† Zistené pri používaní po uvedení lieku na trh.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Skupinové účinky:

Poškodenie funkcie obličiek

Kyselina zoledrónová sa spájala s poškodením funkcie obličiek, ktoré sa prejavilo ako zhoršenie funkcie obličiek (t.j. zvýšenie kreatinínu v sére) a v zriedkavých prípadoch ako akútne zlyhanie obličiek. Poškodenie funkcie obličiek sa pozorovalo po podaní kyseliny zoledrónovej najmä u pacientov s už prítomnou dysfunkciou obličiek alebo s ďalšími rizikovými faktormi (napr. pokročilým vekom, u onkologických pacientov s chemoterapiou, pri súčasnom užívaní nefrotoxických liekov, pri súbežnej diuretickej liečbe, pri ťažkej dehydratácii), z ktorých väčšina dostávala dávku 4 mg každé 3-4 týždne, ale pozorovala sa u pacientov po jedinom podaní.

V klinických skúšaní pri osteoporóze bola zmena klírensu kreatinínu (stanovený každý rok pred podaním dávky) a incidencia zlyhania a zhoršenia funkcie obličiek porovnateľná počas troch rokov v skupinách liečby kyselinou zoledrónovou aj placebom. Prechodné zvýšenie kreatinínu v sére sa pozorovalo počas 10 dní u 1,8% pacientok liečených kyselinou zoledrónovou oproti 0,8% pacientok, ktoré dostali placebo.

Hypokalciémia

V klinických skúšaní pri osteoporóze približne 0,2% pacientok malo zreteľný pokles hladiny vápnika v sére (menej než 1,87 mmol/l) po podaní kyseliny zoledrónovej. Nepozorovali sa prípady symptomatickej hypokalciémie.

V klinických skúšaní pri Pagetovej chorobe sa symptomatická hypokalciémia pozorovala u približne 1% pacientov a u všetkých sa upravila.

Podľa laboratórnych hodnotení došlo k prechodnému asymptomatickému poklesu hladín vápnika pod rozmedzie normálnych referenčných hodnôt (menej ako 2,10 mmol/l) u 2,3% pacientok liečených kyselinou zoledrónovou v jednom veľkom klinickom skúšaní v porovnaní s 21% pacientov liečených kyselinou zoledrónovou v klinických skúšaníach pri Pagetovej chorobe. Frekvencia hypokalciémie bola oveľa nižšia po ďalších infúziách.

Všetky pacientky v klinickom skúšaní pri postmenopauzálnnej osteoporóze, pacienti v klinickom skúšaní prevencie klinických zlomenín po zlomenine krčka stehnej kosti a v klinických skúšaníach pri Pagetovej chorobe dostávali dostatočnú suplementáciu vitamínu D a vápnika (pozri tiež časť 4.2). V klinickom skúšaní prevencie klinických zlomenín po nedávnej zlomenine krčka stehnej kosti sa hladiny vitamínu D bežne nestanovovali, ale väčšina pacientov dostala saturačnú dávku vitamínu D pred podaním kyseliny zoledrónovej (pozri časť 4.2).

Miestne reakcie

V jednom veľkom klinickom skúšaní boli hlásené po podaní kyseliny zoledrónovej miestne reakcie v mieste podania infúzie (0,7%), napr. sčervenenie, opuch a/alebo bolesť.

Osteonekróza čeľuste

Prevažne u pacientov s malignitami liečených bisfosfonátmi vrátane kyseliny zoledrónovej sa menej často zaznamenali prípady osteonekrózy (najmä čeľuste). Mnohí z týchto pacientov mali prejavy lokálnej infekcie vrátane osteomyelitídy a väčšina hlásení sa týka pacientov s malignitami po extrakcii zubov alebo iných dentálnych chirurgických zákrokoch. Osteonekróza čeľuste má viaceré dobre zdokumentované rizikové faktory vrátane diagnózy malignity, súčasne podanej liečby (napr. chemoterapie, antiangiogénnych liekov, rádioterapie, kortikosteroidov) a sprievodných ochorení (napr. anémie, koagulopatií, infekcie, už prítomného ochorenia zubov). Je vhodné vyvarovať sa dentálnych chirurgických zákrokov, pretože sa môže predĺžiť obdobie zotavenia (pozri časť 4.4). V jednom veľkom klinickom skúšaní so 7 736 pacientkami bola osteonekróza čeľuste hlásená u jednej pacientky liečenej kyselinou zoledrónovou a u jednej pacientky, ktorá dostávala placebo. V oboch prípadoch sa stav upravil.

Atypické zlomeniny stehennej kosti

V rámci skúseností po uvedení lieku na trh boli hlásené nasledujúce reakcie (s frekvenciou zriedkavé): atypické subtrochanterické a diafyzárne zlomeniny stehennej kosti (skupinová nežiaduca reakcia na bisfosfonáty).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Klinické skúsenosti s akútnym predávkovaním sú obmedzené. Pacientov, ktorí dostali vyššie ako odporúčané dávky, je potrebné starostlivo sledovať. V prípade predávkovania, ktoré má za následok klinicky významnú hypokalciémiu, možno dosiahnuť zvrat perorálnou suplementáciou vápnika a/alebo intravenóznou infúziou glukonanu vápenatého.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Liečivá na liečbu ochorení kostí, bisfosfonáty, ATC kód: M05BA08

Mechanizmus účinku

Kyselina zoledrónová patrí do skupiny bisfosfonátov obsahujúcich dusík a účinkuje primárne na kosti. Je to inhibítor resorpcie kostí sprostredkovannej osteoklastami.

Farmakodynamické účinky

Selektívny účinok bisfosfonátov na kosť je založený na ich vysokej afinite k mineralizovanej kosti.

Hlavným molekulárnym cieľom kyseliny zoledrónovej v osteoklaste je enzým farnezylypyrofosfátsyntáza. Dlhé trvanie účinku kyseliny zoledrónovej možno pripísať jej vysokej väzbovej afinite k aktívnemu miestu farnezylypyrofosfátsyntázy (FPP) a jej silnej väzbovej afinite ku kostnému minerálu.

Liečba kyselinou zoledrónovou prudko znížila rýchlosť kostného obratu zo zvýšenej postmenopauzálnnej hladiny na dolnú hranicu markerov resorpcie pozorovaných na 7. deň a markerov tvorby kosti v 12. týždni. Potom sa kostné markery ustálili v predmenopauzálnom rozmedzí hodnôt. Pri opakovanom každoročnom podávaní nedošlo k progresívnemu zníženiu markerov kostného obratu.

Klinická účinnosť v liečbe postmenopauzálnnej osteoporózy (PFT)

Účinnosť a bezpečnosť kyseliny zoledrónovej 5 mg raz ročne počas 3 po sebe nasledujúcich rokov sa preukázali u postmenopauzálnych žien (7 736 žien vo veku 65–89 rokov), ktoré mali buď: T-skóre minerálnej denzity kostí (BMD) krčka stehnovej kosti $\leq -1,5$ a najmenej dve malé alebo jednu stredne ťažkú existujúcu zlomeninu stavca; alebo T-skóre BMD krčka stehnovej kosti $\leq -2,5$, s preukázanou existujúcou zlomeninou stavca alebo bez nej. 85% pacientok nedostalo predtým žiadny bisfosfonát. Ženy, u ktorých sa hodnotila incidencia zlomenín stavcov, nedostávali súbežnú liečbu osteoporózy, ktorá bola povolená u žien, ktoré sa zúčastnili na vyhodnotení zlomenín krčka stehnovej kosti a všetkých klinických zlomenín. Súbežná liečba osteoporózy pozostávala z kalcitonínu, raloxifénu, tamoxifénu, hormonálnej substitučnej liečby a tibolónu, ale vylúčené boli iné bisfosfonáty. Všetky ženy dostávali denne suplementy s 1 000 až 1 500 mg elementárneho vápnika a 400 až 1 200 IU vitamínu D denne.

Účinok na morfolometrické zlomeniny stavcov

Kyselina zoledrónová významne znížila incidencia jednej alebo viacerých nových zlomenín stavcov počas troch rokov, a to už po prvom roku (pozri Tabuľku 2).

Tabuľka 2 Zhrnutie účinnosti pri zlomeninách stavcov po 12, 24 a 36 mesiacoch

Výsledok	Kyselina zoledrónová (%)	Placebo (%)	Absolútne zníženie incidence zlomenín % (IS)	Relatívne zníženie incidence zlomenín % (IS)
Najmenej jedna nová zlomenina stavca (0-1 rok)	1,5	3,7	2,2 (1,4, 3,1)	60 (43, 72)**
Najmenej jedna nová zlomenina stavca (0-2 roky)	2,2	7,7	5,5 (4,4, 6,6)	71 (62, 78)**
Najmenej jedna nová zlomenina stavca (0-3 roky)	3,3	10,9	7,6 (6,3, 9,0)	70 (62, 76)**
** p <0,0001				

U pacientov vo veku 75 rokov a starších liečených kyselinou zoledrónovou sa znížilo riziko zlomenín stavcov o 60% v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo ($p < 0,0001$).

Účinnosť na zlomeniny krčka stehnovej kosti

Pri kyseline zoledrónovej sa preukázal účinok pretrvávajúci počas 3 rokov, ktorý viedol k zníženiu rizika zlomenín krčka stehnovej kosti o 41% (95% IS, 17% až 58%). Výskyt zlomenín krčka stehnovej kosti bol 1,44% u pacientok liečených kyselinou zoledrónovou v porovnaní s 2,49% u pacientok, ktoré dostávali placebo. Riziko sa znížilo o 51% u pacientok, ktoré v minulosti nedostávali bisfosfonáty, a o 42% u žien, ktoré mali povolenú súbežnú liečbu osteoporózy.

Účinnosť na všetky klinické zlomeniny

Všetky klinické zlomeniny boli dokázané rádiograficky a/alebo klinicky. Zhrnutie výsledkov sa uvádza v Tabuľke 3.

Tabuľka 3 Porovnania incidencie kľúčových klinických ukazovateľov zlomenín medzi druhmi liečby počas 3 rokov

Výsledok	Kyselina zoledrónová (N=3 875) výskyt udalostí (%)	Placebo (N=3 861) výskyt udalostí (%)	Absolútne zníženie výskytu zlomenín % (IS)	Relatívne zníženie rizika incidencie zlomenín % (IS)
Akokoľvek klinická zlomenina (1)	8,4	12,8	4,4 (3,0, 5,8)	33 (23, 42)**
Klinická zlomenina stavca (2)	0,5	2,6	2,1 (1,5, 2,7)	77 (63, 86)**
Zlomenina inej kosti ako stavca (1)	8,0	10,7	2,7 (1,4, 4,0)	25 (13, 36)*
*hodnota $p < 0,001$, **hodnota $p < 0,0001$ (1) Okrem zlomenín prstov a kostí tváre (2) Vrátane klinických zlomenín hrudníka a klinických zlomenín lumbálnych stavcov				

Účinnosť na minerálnu densitu kostí (BMD)

Kyselina zoledrónová významne zvýšila BMD v lumbálnej chrbtici, bedrovom kĺbe a distálnej vretennej kosti v porovnaní s liečbou placebom vo všetkých sledovaných časoch (6, 12, 24 a 36 mesiacov). V porovnaní s placebom liečba kyselinou zoledrónovou za 3 roky viedla k zvýšeniu BMD v lumbálnej chrbtici o 6,7%, v celom bedrovom kĺbe o 6,0%, v krčku stehnovej kosti o 5,1% a v distálnej vretennej kosti o 3,2%.

Histológia kostí

Biopsie kosti z bedrového hrebeňa sa získali 1 rok po podaní tretej ročnej dávky od 152 postmenopauzálnych pacientok s osteoporózou, ktoré dostávali kyselinu zoledrónovú (N=82) alebo placebo (N=70). Histomorfometrická analýza ukázala zníženie kostného obratu o 63%. U pacientok liečených kyselinou zoledrónovou sa nezistila osteomalácia, fibróza kostnej drene ani tvorba vláknitej kosti. Značenie tetracyklínom bolo detegovateľné vo všetkých 82 biopsiách získaných od pacientok liečených kyselinou zoledrónovou, okrem jednej. Analýza pomocou mikropočítačovej tomografie (μ CT) ukázala zvýšený objem trabekulárnej kosti a zachovanie stavby trabekulárnej kosti u pacientok liečených kyselinou zoledrónovou v porovnaní s placebom.

Markery kostného obratu

V pravidelných intervaloch počas klinického skúšania sa hodnotila alkalická fosfatáza špecifická pre kosť (BSAP), N-koncový propeptid kolagénu typu I v sére (P1NP) a beta-C-telopeptidy v sére (b-CTX) v podsúboroch s počtom od 517 do 1 246 pacientok. Liečba kyselinou zoledrónovou v dávke 5 mg raz ročne významne znížila BSAP o 30% oproti východiskovej hodnote po 12 mesiacoch a pokles pretrval na 28% pod východiskovou hodnotou po 36 mesiacoch. P1NP sa významne znížil o 61% oproti východiskovej hodnote po 12 mesiacoch a pokles pretrval na 52% pod východiskovou hodnotou po 36 mesiacoch. B-CTX sa významne znížili o 61% oproti východiskovej hodnote po 12 mesiacoch a pokles pretrval na 55% pod východiskovou hodnotou po 36 mesiacoch. Počas celého tohto obdobia markery kostného obratu na konci každého roka boli v predmenopauzálnom rozmedzí. Opakované podávanie nevedlo k ďalšiemu zníženiu markerov kostného obratu.

Účinok na telesnú výšku

V trojročnom klinickom skúšaní sa pri osteoporóze každoročne merala výška v stojacom pomoci výškomeru. V skupine kyseliny zoledrónovej bola strata telesnej výšky približne o 2,5 mm menšia v porovnaní s placebom (95% IS: 1,6 mm, 3,5 mm) [$p < 0,0001$].

Počet dní nespôsobilosti

Kyselina zoledrónová významne znížila priemerný počet dní obmedzenej aktivity o 17,9 dní a pokoja na lôžku pre bolesť chrbta o 11,3 dní v porovnaní s placebom a významne znížila priemerný počet dní obmedzenej aktivity o 2,9 dní a pokoja na lôžku pre zlomeniny o 0,5 dňa v porovnaní s placebom (všetky $p < 0,01$).

Klinická účinnosť v liečbe osteoporózy u pacientov so zvýšeným rizikom zlomenín po nedávnej zlomenine krčka stehnovej kosti (RFT)

Incidenca klinických zlomenín vrátane zlomenín stavcov, zlomenín iných kostí ako stavcov a zlomenín krčka stehnovej kosti sa vyhodnotila u 2 127 mužov a žien vo veku 50-95 rokov (priemerný vek 74,5 rokov) s nedávnou (počas uplynulých 90 dní) zlomeninou krčka stehnovej kosti následkom minimálnej traumy, ktorí boli sledovaní v priemere 2 roky počas podávania skúšaného lieku. Približne 42% pacientov malo T-skóre BMD krčka stehnovej kosti nižšie ako -2,5 a približne 45% pacientov malo T-skóre BMD krčka stehnovej kosti vyššie ako -2,5. Kyselina zoledrónová sa podávala raz za rok, kým najmenej 211 pacientov z populácie v klinickom skúšaní potvrdilo klinické zlomeniny. Hladiny vitamínu D sa bežne nestanovovali, ale väčšina pacientov dostala 2 týždne pred infúziou saturačnú dávku vitamínu D (50 000 až 125 000 IU perorálne alebo intramuskulárne). Všetci účastníci dostávali suplementáciu 1 000 až 1 500 mg elementárneho vápnika a 800 až 1 200 IU vitamínu D denne. 95% pacientov dostalo infúziu dva alebo viac týždňov po ošetrení zlomeniny krčka stehnovej kosti a medián času podania infúzie bol približne šesť týždňov po ošetrení zlomeniny krčka stehnovej kosti. Primárna premenná účinnosti bola incidencia klinických zlomenín počas trvania klinického skúšania.

Účinok na všetky klinické zlomeniny

Incidenzie kľúčových klinických ukazovateľov zlomenín uvádza Tabuľka 4.

Tabuľka 4 Porovnania incidencie kľúčových klinických ukazovateľov zlomenín medzi druhmi liečby

Výsledok	Kyselina zoledrónová (N=1 065) výskyt udalostí (%)	Placebo (N=1 062) výskyt udalostí (%)	Absolútne zníženie výskytu zlomenín % (IS)	Relatívne zníženie rizika incidencie zlomenín % (IS)
Akákoľvek klinická zlomenina (1)	8,6	13,9	5,3 (2,3, 8,3)	35 (16, 50)**
Klinická zlomenina stavca (2)	1,7	3,8	2,1 (0,5, 3,7)	46 (8, 68)*
Zlomenina inej kosti ako stavca (1)	7,6	10,7	3,1 (0,3, 5,9)	27 (2, 45)*
*hodnota $p < 0,05$, **hodnota $p < 0,01$ (1) Okrem zlomenín prstov a kostí tváre (2) Vrátane klinických zlomenín hrudníka a klinických zlomenín lumbálnych stavcov				

Klinické skúšanie nebolo navrhnuté na stanovenie významných rozdielov v počte zlomenín krčka stehnovej kosti, ale pozorovala sa tendencia k zníženiu nových zlomenín krčka stehnovej kosti.

Mortalita zo všetkých príčin bola 10% (101 pacientov) v skupine liečenej kyselinou zoledrónovou v porovnaní s 13% (141 pacientov) v skupine placeba. Zodpovedá to zníženiu rizika mortality zo všetkých príčin o 28% ($p=0,01$).

Incidencia spomaleného hojenia zlomeniny krčka stehnovej kosti bola porovnateľná pri kyseline zoledrónovej (34 [3,2%]) a placebe (29 [2,7%]).

Účinnok na minerálnu densitu kosti (BMD)

V klinickom skúšaní HORIZON-RFT liečba kyselinou zoledrónovou významne zvýšila BMD celého bedrového kĺbu a krčka stehnovej kosti oproti liečbe placebom v každom čase. Liečba kyselinou zoledrónovou viedla v porovnaní s placebom počas 24 mesiacov k zvýšeniu BMD o 5,4% v celom bedrovom kĺbe a o 4,3% v krčku stehnovej kosti.

Klinická účinnosť u mužov

V klinickom skúšaní HORIZON-RFT bolo do štúdie randomizovaných 508 mužov a u 185 pacientov sa stanovila BMD po 24 mesiacoch. V porovnaní s účinkami pozorovanými u postmenopauzálnych žien v klinickom skúšaní HORIZON-PFT sa po 24 mesiacoch u pacientov liečených kyselinou zoledrónovou pozorovalo podobné významné zvýšenie BMD v celom bedrovom kĺbe o 3,6%. Klinické skúšanie nebolo určené na preukázanie poklesu klinických zlomenín u mužov; incidencia klinických zlomenín bola 7,5% u mužov liečených kyselinou zoledrónovou oproti 8,7% pri placebe.

V ďalšom klinickom skúšaní u mužov (štúdia CZOL446M2308) bola infúzia kyseliny zoledrónovej raz za rok noninferiorna alendronátu raz týždenne vzhľadom na percentuálnu zmenu BMD v lumbálnej chrbtici v 24. mesiaci oproti východiskovej hodnote.

Klinická účinnosť pri osteoporóze spojennej s dlhodobou systémovou liečbou glukokortikoidmi

Účinnosť a bezpečnosť kyseliny zoledrónovej v liečbe a prevencii osteoporózy spojennej s dlhodobou systémovou liečbou glukokortikoidmi sa hodnotila v randomizovanom, multicentrickom, dvojito slepom, stratifikovanom klinickom skúšaní kontrolovanom účinným liekom u 833 mužov a žien vo veku 18-85 rokov (priemerný vek u mužov 56,4 rokov; u žien 53,5 rokov), ktorí dostávali perorálne > 7,5 mg/deň prednizónu (alebo ekvivalent). Pacienti boli stratifikovaní podľa dĺžky používania glukokortikoidov pred randomizáciou (≤ 3 mesiace oproti > 3 mesiace). Klinické skúšanie trvalo jeden rok. Pacienti boli randomizovaní buď na podanie jednorazovej infúzie kyseliny zoledrónovej 5 mg,

alebo na perorálnu liečbu risedronátom 5 mg denne počas jedného roka. Všetci účastníci dostávali denne suplementy 1 000 mg elementárneho vápnika a 400 až 1 000 IU vitamínu D. Účinnosť sa preukázala, ak sa noninferiorita oproti risedronátu následne prejavila v percentuálnej zmene BMD v lumbálnej chrbtici po 12 mesiacoch oproti východiskovým hodnotám v subpopuláciách prevencie aj liečby. Väčšina pacientov naďalej dostávala glukokortikoidy počas jedného roka trvania klinického skúšania.

Účinok na minerálnu denzitu kostí (BMD)

Zvýšenie BMD bolo významne väčšie v skupine liečenej kyselinou zoledrónovou v lumbálnej chrbtici a v krčku stehnej kosti po 12 mesiacoch v porovnaní s risedronátom (všetky $p < 0,03$).

V subpopulácii pacientov, ktorí dostávali glukokortikoidy pred randomizáciou dlhšie ako 3 mesiace, kyselina zoledrónová zvýšila BMD lumbálnej chrbtice o 4,06% oproti 2,71% pri risedronáte (priemerný rozdiel: 1,36%; $p < 0,001$). V subpopulácii pacientov, ktorí dostávali glukokortikoidy pred randomizáciou 3 mesiace alebo kratšie, kyselina zoledrónová zvýšila BMD lumbálnej chrbtice o 2,60% oproti 0,64% pri risedronáte (priemerný rozdiel: 1,96%; $p < 0,001$). Klinické skúšanie nebolo zamerané na preukázanie poklesu počtu klinických zlomenín v porovnaní s risedronátom. Incidencia zlomenín bola 8 u pacientov liečených kyselinou zoledrónovou oproti 7 u pacientov liečených risedronátom ($p = 0,8055$).

Klinická účinnosť v liečbe Pagetovej choroby kostí

Kyselina zoledrónová sa sledovala u pacientov a pacientok vo veku nad 30 rokov s primárne ľahkou až stredne ťažkou Pagetovou chorobou kostí (v čase zaradenia do klinického skúšania bol medián ich hladiny alkalickéj fosfatázy v sére 2,6– až 3,0-násobkom hornej hranice vekovo špecifického normálneho referenčného rozmedzia), potvrdenou rádiografickými dôkazmi.

Účinnosť jednej infúzie 5 mg kyseliny zoledrónovej v porovnaní s dennými dávkami 30 mg risedronátu počas 2 mesiacov sa preukázala v dvoch porovnávacích klinických skúšaniach trvajúcich 6 mesiacov. Po 6 mesiacoch sa pri kyseline zoledrónovej preukázala odpoveď na liečbu 96% (169/176) a podiel normalizácie sérovej alkalickéj fosfatázy (SAP) 89% (156/176) v porovnaní so 74% (127/171) a 58% (99/171) pri risedronáte (všetky $p < 0,001$).

Pri spojení výsledkov sa pozoroval podobný pokles skóre intenzity bolesti a rušenia bolesťou po 6 mesiacoch oproti východiskovým hodnotám pri kyseline zoledrónovej a risedronáte.

Pacienti s odpoveďou na liečbu na konci základného klinického skúšania trvajúceho 6 mesiacov boli vhodní pre zaradenie do dlhšieho obdobia následného sledovania. Zo 153 pacientov liečených kyselinou zoledrónovou a 115 pacientov liečených risedronátom, ktorí sa zúčastnili predĺženého observačného klinického skúšania trvajúceho v priemere 3,8 rokov od podania, bol podiel pacientov, ktorí ukončili predĺžené observačné obdobie pre nutnosť opakovania liečby (klinické posúdenie), vyšší pri risedronáte (48 pacientov, alebo 41,7%) v porovnaní s kyselinou zoledrónovou (11 pacientov, alebo 7,2%). Priemerný čas do ukončenia predĺženého observačného obdobia pre nutnosť opakovania liečby Pagetovej choroby od iniciálnej dávky bol dlhší pri kyseline zoledrónovej (7,7 rokov) ako pri risedronáte (5,1 rokov).

Šiesti pacienti, u ktorých sa dosiahla terapeutická odpoveď 6 mesiacov po podaní kyseliny zoledrónovej a neskôr u nich došlo k relapsu choroby počas dlhšieho obdobia následného sledovania, boli opakovane liečení kyselinou zoledrónovou po priemernom čase 6,5 rokov od iniciálnej liečby do opakovania liečby. Piaty zo 6 pacientov mali SAP v rozmedzí normálnych hodnôt po 6 mesiacoch (posledné pozorovanie prenesené, LOCF).

Histológia kosti sa vyhodnotila u 7 pacientov s Pagetovou chorobou 6 mesiacov po liečbe 5 mg kyseliny zoledrónovej. Výsledky biopsie kosti ukázali kosť normálnej kvality bez dôkazu zhoršenej prestavby kosti a bez dôkazu porúch mineralizácie. Tieto výsledky boli v súlade s normalizáciou kostného obratu dokázanou biochemickými markerami.

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s referenčným liekom obsahujúcim kyselinu zoledrónovú vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre Pagetovu chorobu kostí, osteoporózu u postmenopauzálnych žien pri zvýšenom riziku zlomenín, osteoporózu u mužov pri zvýšenom riziku zlomenín a pre prevenciu klinických zlomenín po zlomenine krčka stehrovej kosti u mužov a žien (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Pri jednorazových a opakovaných infúziách trvajúcich 5 a 15 minút, ktorými sa podalo 2, 4, 8 a 16 mg kyseliny zoledrónovej 64 pacientom, sa zistili nasledujúce farmakokinetické údaje, ktoré nezáviseli od dávky.

Distribúcia

Po začatí infúzie kyseliny zoledrónovej sa plazmatické koncentrácie liečiva rýchlo zvýšili a dosiahli maximum na konci podania infúzie, po ktorom nasledoval rýchly pokles na < 10% maxima po 4 hodinách a < 1% maxima po 24 hodinách, s následným dlhým obdobím veľmi nízkych koncentrácií nepresahujúcich 0,1% maximálnych hladín.

Eliminácia

Intravenózne podaná kyselina zoledrónová sa eliminuje trojfázovým procesom: rýchle dvojfázové vymiznutie zo systémového obehu s polčasmi $t_{1/2\alpha}$ 0,24 a $t_{1/2\beta}$ 1,87 hodiny, po ktorých nasleduje dlhá eliminačná fáza s konečným polčasom eliminácie $t_{1/2\gamma}$ 146 hodín. Po opakovanom podávaní každých 28 dní nedošlo k akumulácii liečiva v plazme. Fázy včasnej distribúcie (α a β s hodnotami $t_{1/2}$ uvedenými vyššie) pravdepodobne predstavujú rýchle vychytávanie do kosti a vylučovanie obličkami.

Kyselina zoledrónová sa nemetabolizuje a vylučuje sa nezmenená obličkami. Počas prvých 24 hodín sa v moči nájde $39 \pm 16\%$ podanej dávky, zatiaľ čo zvyšok sa v zásade viaže na tkanivo kostí. Toto vychytávanie do kosti je spoločné pre všetky bisfosfonáty a pravdepodobne je dôsledkom štruktúrnej analógie s pyrofosfátom. Tak ako aj pri iných bisfosfonátoch je retenčný čas kyseliny zoledrónovej v kostiach veľmi dlhý. Z kostného tkaniva sa veľmi pomaly uvoľňuje späť do systémového obehu a vylučuje sa obličkami. Celkový telesný klírens je $5,04 \pm 2,5$ l/hod., a to nezávisle od dávky a bez ovplyvnenia pohlavím, vekom, rasou a telesnou hmotnosťou. Ukázalo sa, že odchýlky plazmatického klírensu kyseliny zoledrónovej medzi jedincami sú 36% a u jedincov 34%. Predĺženie infúzie z 5 na 15 minút znížilo koncentráciu kyseliny zoledrónovej na konci infúzie o 30%, ale neovplyvnilo plochu pod krivkou koncentrácie v plazme oproti času.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Štúdie interakcií kyseliny zoledrónovej s inými liekmi sa nevykonali. Pretože kyselina zoledrónová sa u ľudí nemetabolizuje a zistilo sa, že látka má malú alebo žiadnu schopnosť účinkovať ako priamy a/alebo ireverzibilný inhibítor enzýmov P450 závislý od metabolizmu, nie je pravdepodobné, že kyselina zoledrónová zníži metabolický klírens látok metabolizovaných prostredníctvom enzýmových systémov cytochrómu P450. Kyselina zoledrónová sa neviaže vo veľkej miere na bielkoviny plazmy (viaže sa približne 43-55%) a väzba nezávisí od koncentrácie. Preto sú nepravdepodobné interakcie následkom vytiesnenia liečiv s vysokou väzbou na bielkoviny.

Osobitné populácie (pozri časť 4.2)

Porucha funkcie obličiek

Určil sa vzťah medzi obličkovým klírensom kyseliny zoledrónovej a klírensom kreatinínu, pričom obličkový klírens predstavoval $75 \pm 33\%$ klírensu kreatinínu, ktorého priemerná hodnota u 64 sledovaných pacientov bola 84 ± 29 ml/min (rozmedzie 22 až 143 ml/min). Malé pozorované zvýšenia $AUC_{(0-24\text{hod})}$, približne o 30% až 40% pri ľahkom až stredne ťažkom poškodení funkcie obličiek v porovnaní s pacientom s normálnou funkciou obličiek, a skutočnosť, že pri opakovanom podávaní nedochádza k akumulácii liečiva bez ohľadu na funkciu obličiek, naznačujú, že úpravy dávky kyseliny zoledrónovej pri ľahkom ($Cl_{cr} = 50\text{--}80$ ml/min) a stredne ťažkom poškodení funkcie obličiek po hodnotu klírensu kreatinínu 35 ml/min nie sú potrebné. Použitie kyseliny zoledrónovej u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 35 ml/min) je kontraindikované pre zvýšené riziko zlyhania obličiek u tejto skupiny.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Akútna toxicita

Najvyššia neletálna jednorazová intravenózna dávka bola 10 mg/kg telesnej hmotnosti u myší a 0,6 mg/kg u potkanov. V štúdiách jednorazovej dávky v infúzii podanej počas 15 minút psy dobre znášali bez účinkov na obličky 1,0 mg/kg (6-násobok odporúčanej terapeutickej expozície u ľudí založenej na AUC).

Subchronická a chronická toxicita

V štúdiách intravenózných infúzií sa stanovila znášanlivosť kyseliny zoledrónovej v obličkách potkanov, ktorým sa podalo 0,6 mg/kg ako 15 minút trvajúca infúzia v 3-dňových intervaloch celkovo šesťkrát (do kumulatívnej dávky, ktorá zodpovedala hladinám AUC predstavujúcim asi 6-násobok terapeutickej expozície u ľudí), zatiaľ čo päť infúzií 0,25 mg/kg trvajúcich 15 minút podaných v intervaloch 2–3 týždňov (kumulatívna dávka, ktorá zodpovedala 7-násobku terapeutickej expozície u ľudí) dobre znášali psy. V štúdiách podania ako intravenózneho bolus sa dobre znášané dávky znižovali s predĺžujúcim sa trvaním štúdie: počas 4 týždňov dobre znášali potkany 0,2 a psy 0,02 mg/kg denne, ale pri podávaní počas 52 týždňov potkany len 0,01 mg/kg a psy 0,005 mg/kg.

Dlhodobejšie opakované podávanie pri kumulatívnych expozíciách dostatočne prevyšujúcich maximum plánované pre expozíciu u ľudí vyvolalo toxické účinky v iných orgánoch, vrátane gastrointestinálneho traktu a pečene, a v mieste intravenózneho podania. Klinická významnosť týchto nálezov nie je známa. Najčastejší nález v štúdiách opakovaného podávania predstavovalo zväčšovanie primárnej spongiozy v metafýzách dlhých kostí u rastúcich zvierat pri takmer všetkých dávkach, čo je nález, ktorý je v súlade s farmakologickou antiresorpčnou aktivitou zlúčeniny.

Reprodukčná toxicita

Teratologické štúdie sa vykonali na dvoch živočíšnych druhoch, v oboch prípadoch pri subkutánnom podaní. Teratogenita sa pozorovala u potkanov pri dávkach $\geq 0,2$ mg/kg a prejavila sa vonkajšími, vnútornými a kostrovými malformáciami. Dystokia sa pozorovala pri najnižšej dávke (0,01 mg/kg telesnej hmotnosti) skúšanej u potkanov. Žiadne teratogénne účinky alebo účinky na embryo/fétus sa nepozorovali u králikov, hoci toxicita pre matky bola výrazná pri 0,1 mg/kg následkom znížených hladín vápnika v sére.

Mutagenita a karcinogénny potenciál

Kyselina zoledrónová nebola mutagénna vo vykonaných testoch mutagenity a testy na karcinogenitu neposkytli žiadne dôkazy o karcinogénnom potenciále.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Manitol
Trinátriumcitrát
Voda na injekciu

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 100 ml fľaši, t.j. prakticky „neobsahuje“ sodík.

6.2 Inkompatibility

Tento liek nesmie prísť do styku so žiadnymi roztokmi obsahujúcimi vápnik. Tento liek sa nesmie miešať alebo podať intravenózne so žiadnymi inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

18 mesiacov

Chemická a fyzikálna stabilita otvoreného lieku je preukázaná na 24 hodín pri teplote 2 až 8°C a 25°C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, používateľ zodpovedá za čas do použitia a podmienky pred použitím, čo normálne nemá byť dlhšie ako 24 hodín pri 2°C až 8°C.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie. Podmienky na uchovávanie po prvom otvorení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Cyklická olefinová polymérová (COP) plastová fľaša uzavretá zátkou z chlórbutylovej/butylovej gumy a utesnená hliníkovým viečkom, na ktorom je fialový plastový otvárací disk. Každá fľaša obsahuje 100 ml roztoku.

Kyselina zoledrónová Teva Generics sa dodáva v baleniach obsahujúcich 1, 5 alebo 10 fliaš. Veľkosti balenia obsahujúce 5 a 10 fliaš sú dostupné iba v spoločných baleniach.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Len na jednorazové použitie.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne. Má sa použiť len číry, nesfarbený roztok bez cudzorodých častíc.

Ak je roztok schladený, nechajte ho pred podaním zohriať na izbovú teplotu. Počas prípravy infúzie sa musia dodržiavať aseptické postupy.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031GA Haarlem

Holandsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/14/912/001

EU/1/14/912/002

EU/1/14/912/003

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

01/04/2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Kyselina zoledrónová Teva Generics 5 mg infúzny roztok vo vakoch

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý vak obsahuje 5 mg kyseliny zoledrónovej (ako monohydrátu).

Každý ml roztoku obsahuje 0,05 mg kyseliny zoledrónovej (ako monohydrátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny roztok.

Číry a bezfarebný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba osteoporózy

- u postmenopauzálnych žien
- u dospelých mužov

pri zvýšenom riziku zlomenín, vrátane tých s nedávnou zlomeninou krčka stehnovej kosti následkom minimálnej traumy.

Liečba osteoporózy spojennej s dlhodobou systémovou liečbou glukokortikoidmi

- u postmenopauzálnych žien
- u dospelých mužov

u ktorých je zvýšené riziko zlomenín.

Liečba Pagetovej choroby kostí u dospelých.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Pacienti musia byť dostatočne hydratovaní pred podaním kyseliny zoledrónovej. Toto je zvlášť dôležité u starších osôb a u pacientov, ktorí dostávajú diuretickú liečbu.

V súvislosti s podaním kyseliny zoledrónovej sa odporúča dostatočný prívod vápnika a vitamínu D.

Osteoporóza

Odporúčaná dávka na liečbu postmenopauzálnnej osteoporózy, osteoporózy u mužov a na liečbu osteoporózy spojennej s dlhodobou systémovou liečbou glukokortikoidmi je jednorazová intravenózna infúzia 5 mg kyseliny zoledrónovej podávaná raz ročne.

Optimálna dĺžka liečby osteoporózy bisfosfonátmi sa nestanovila. Potreba pokračovať v liečbe sa má u jednotlivých pacientov pravidelne prehodnocovať na základe prínosov a možných rizík kyseliny zoledrónovej, najmä po 5 alebo viacerých rokoch používania.

U pacientov s nedávnou zlomeninou krčka stehnovej kosti následkom minimálnej traumy sa odporúča podať infúziu kyseliny zoledrónovej najmenej dva týždne po ošetrení zlomeniny krčka stehnovej kosti

(pozri časť 5.1). U pacientov s nedávnou zlomeninou krčka stehnovej kosti následkom minimálnej traumy sa odporúča podať perorálne alebo intramuskulárne saturačnú dávku 50 000 až 125 000 IU vitamínu D pred prvou infúziou kyseliny zoledrónovej.

Pagetova choroba

Na liečbu Pagetovej choroby kyselinu zoledrónovú majú predpisovať len lekári, ktorí majú skúsenosti s liečbou Pagetovej choroby kostí. Odporúčaná dávka je jednorazová intravenózna infúzia 5 mg kyseliny zoledrónovej. U pacientov s Pagetovou chorobou sa naliehavo odporúča zabezpečiť dostatočnú suplementáciu vápnika, zodpovedajúcu najmenej 500 mg elementárneho vápnika dvakrát denne, počas najmenej 10 dní po podaní kyseliny zoledrónovej (pozri časť 4.4).

Opakovanie liečby Pagetovej choroby: Po iniciálnej liečbe kyselinou zoledrónovou sa pri Pagetovej chorobe pozoruje u pacientov s odpoveďou na liečbu obdobie dlhšej remisie. Opakovanie liečby pozostáva z ďalšej intravenózne infúzie 5 mg kyseliny zoledrónovej s intervalom jedného roka alebo dlhším po iniciálnej liečbe u pacientov, u ktorých dôjde k relapsu. Dostupné sú obmedzené údaje o opakovaní liečby Pagetovej choroby kostí (pozri časť 5.1).

Osobitné populácie

Pacienti s poškodením funkcie obličiek

Kyselina zoledrónová je kontraindikovaná u pacientov s klírensom kreatinínu < 35 ml/min (pozri časti 4.3 a 4.4).

Úprava dávky nie je potrebná u pacientov s klírensom kreatinínu ≥ 35 ml/min.

Pacienti s poškodením funkcie pečene

Úprava dávky sa nevyžaduje (pozri časť 5.2).

Starší ľudia (≥ 65 rokov)

Úprava dávky nie je potrebná, pretože biologická dostupnosť, distribúcia a eliminácia boli podobné u starších pacientov a u mladších osôb.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť kyseliny zoledrónovej u detí a dospievajúcich vo veku menej ako 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Intravenózne podanie.

Kyselina zoledrónová (5 mg v 100 ml infúzneho roztoku pripraveného na použitie) sa podáva cez infúznú súpravu s odyzdušením konštantnou rýchlosťou. Infúzia nesmie trvať menej ako 15 minút. Informácie o infúzii kyseliny zoledrónovej, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo, na akékoľvek bisfosfonáty alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Pacienti s hypokalciémiou (pozri časť 4.4).
- Závažná porucha funkcie obličiek s klírensom kreatinínu < 35 ml/min (pozri časť 4.4).
- Gravidita a laktácia (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Funkcia obličiek

Použitie kyseliny zoledrónovej u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 35 ml/min) je kontraindikované pre zvýšené riziko zlyhania obličiek u tejto skupiny.

Po podaní kyseliny zoledrónovej sa pozorovalo poškodenie funkcie obličiek (pozri časť 4.8), najmä u pacientov s už prítomnou dysfunkciou obličiek alebo inými rizikami vrátane pokročilého veku, súbežného podania nefrotoxických liekov, súbežnej diuretickej liečby (pozri časť 4.5) alebo dehydratácie, ku ktorej došlo po podaní kyseliny zoledrónovej. Porucha funkcie obličiek sa pozorovala u pacientov po jednom podaní. Zlyhanie obličiek vyžadujúce dialýzu alebo končiace sa smrťou sa zriedka vyskytlo u pacientov so základným poškodením funkcie obličiek alebo s ktorýmkoľvek z rizikových faktorov opísaných vyššie.

Je potrebné vziať do úvahy nasledujúce bezpečnostné opatrenia, aby sa minimalizovalo riziko nežiaducich reakcií týkajúcich sa obličiek:

- Klírens kreatinínu sa má vypočítať na základe aktuálnej telesnej hmotnosti pomocou Cockcroftovho-Gaultovho vzorca pred každou dávkou kyseliny zoledrónovej.
- Prechodné zvýšenie kreatinínu v sére môže byť väčšie u pacientov so základným poškodením funkcie obličiek.
- Monitorovanie kreatinínu v sére sa má zvážiť u rizikových pacientov.
- Kyselina zoledrónová sa má používať opatrne pri súbežnom použití s inými liekmi, ktoré môžu ovplyvniť funkciu obličiek (pozri časť 4.5).
- Pacientov, najmä starších pacientov a tých, ktorí dostávajú diuretickú liečbu, je potrebné pred podaním kyseliny zoledrónovej primerane hydratovať.
- Jednorazová dávka kyseliny zoledrónovej nemá byť väčšia ako 5 mg a podanie infúzie má trvať najmenej 15 minút (pozri časť 4.2).

Hypokalcémia

Prítomná hypokalcémia sa musí liečiť dostatočným prívodom vápnika a vitamínu D pred začatím liečby kyselinou zoledrónovou (pozri časť 4.3). Iné poruchy metabolizmu minerálnych látok sa tiež musia účinne liečiť (napr. znížená tvorba parathormónu, intestinálna malabsorpcia vápnika). Lekári majú zvážiť klinické sledovanie týchto pacientov.

Pre Pagetovu chorobu kostí je charakteristický zvýšený kostný obrat. V dôsledku rýchleho nástupu účinku kyseliny zoledrónovej na kostný obrat sa môže vyvinúť prechodná hypokalcémia, niekedy symptomatická, ktorá zvyčajne dosahuje maximum počas prvých 10 dní po infúzii kyseliny zoledrónovej (pozri časť 4.8).

V súvislosti s podaním kyseliny zoledrónovej sa odporúča dostatočný prívod vápnika a vitamínu D. Okrem toho sa u pacientov s Pagetovou chorobou naliehavo odporúča zabezpečiť dostatočnú suplementáciu vápnika, zodpovedajúcu najmenej 500 mg elementárneho vápnika dvakrát denne, počas najmenej 10 dní po podaní kyseliny zoledrónovej (pozri časť 4.2).

Pacientov je potrebné informovať o symptómoch hypokalcémie a primerane klinicky sledovať počas rizikového obdobia. U pacientov s Pagetovou chorobou sa pred infúziou kyseliny zoledrónovej odporúča stanoviť vápnik v sére.

U pacientov liečených bisfosfonátmi vrátane kyseliny zoledrónovej bola zriedkavo hlásená silná bolesť kostí, kĺbov a/alebo svalov, príležitostne znemožňujúca pohyblivosť (pozri časť 4.8).

Osteonekróza čeľuste

Osteonekróza čeľuste sa zaznamenala u pacientov liečených kyselinou zoledrónovou. Mnohé hlásené prípady súviseli s dentálnymi zákrokmi, ako je extrakcia zuba. Prehliadka chrupu s náležitými preventívnymi dentálnymi zákrokmi sa má uvažovať pred liečbou bisfosfonátmi u pacientov so sprievodnými rizikovými faktormi (napr. malignitou, chemoterapiou, antiangiogénymi liekmi, kortikosteroidmi, nedostatočnou hygienou ústnej dutiny). Ak je to možné, títo pacienti sa majú počas liečby vyvarovať invazívnych dentálnych zákrokov. Dentálny chirurgický zákrok môže zhoršiť stav pacientov, u ktorých počas liečby bisfosfonátom vznikne osteonekróza čeľuste. Nie sú dostupné údaje, ktoré by ukázali, či prerušenie liečby bisfosfonátom znižuje riziko osteonekrózy čeľuste u pacientov, ktorí potrebujú dentálne zákroky. Klinický úsudok ošetrojúceho lekára založený na vyhodnotení individuálneho pomeru prospešnosti a rizika má byť určujúci pri plánovaní liečby každého pacienta.

Atypické zlomeniny stehennej kosti

Pri liečbe bisfosfonátmi boli hlásené atypické subtrochanterické a diafyzárne zlomeniny stehennej kosti, predovšetkým u pacientov, ktorí sa dlhodobo liečili na osteoporózu. Tieto priečne alebo krátke šikmé zlomeniny môžu vzniknúť kdekoľvek pozdĺž stehennej kosti, tesne pod malým trochanterom až po suprakondylickú časť. K týmto zlomeninám dochádza po minimálnej alebo žiadnej traume a u niektorých pacientov sa niekoľko týždňov až mesiacov pred vznikom úplnej zlomeniny stehennej kosti vyskytne bolesť v stehne alebo slabine, pri zobrazovacom vyšetrení často spojená s charakteristikami únavovej zlomeniny. Zlomeniny sú často bilaterálne, preto sa má u pacientov liečených bisfosfonátmi, ktorí utrpeli zlomeninu stehennej kosti, vyšetriť aj kontralaterálna stehenná kosť. Hlásené bolo tiež nedostatočné hojenie týchto zlomenín. U pacientov s podozrením na atypickú zlomeninu stehennej kosti sa má na základe individuálneho zhodnotenia prínosu a rizika pre pacienta zvážiť prerušenie liečby bisfosfonátmi.

Počas liečby bisfosfonátmi treba pacientov poučiť, aby hlásili akúkoľvek bolesť v stehne, bedre alebo slabine a každého pacienta s takýmito príznakmi je potrebné vyšetriť na prítomnosť neúplnej zlomeniny stehennej kosti.

Všeobecné

Iné lieky, ktoré ako liečivo obsahujú kyselinu zoledrónovú, sú k dispozícii na použitie v onkologických indikáciách. Pacienti liečení kyselinou zoledrónovou sa nemajú súbežne liečiť takýmito liekmi ani žiadnymi inými bisfosfonátmi, pretože kombinované účinky týchto liekov nie sú známe.

Incidenciu symptómov po dávke kyseliny zoledrónovej, ktoré sa vyskytujú počas prvých troch dní po podaní, možno znížiť podaním paracetamolu alebo ibuprofenu krátko po podaní kyseliny zoledrónovej.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 100 ml, t.j. prakticky „neobsahuje“ sodík.

4.5 Liekové a iné interakcie

Štúdie interakcií s inými liekmi sa nevykonali. Kyselina zoledrónová sa systémovo nemetabolizuje a neovplyvňuje ľudské enzýmy cytochrómu P450 *in vitro* (pozri časť 5.2). Kyselina zoledrónová sa neviaže vo veľkej miere na bielkoviny plazmy (viaže sa približne 43-55%), a preto sú nepravdepodobné interakcie následkom vytiesnenia liečiv s vysokou väzbou na bielkoviny.

Kyselina zoledrónová sa eliminuje vylučovaním obličkami. Opatrnosť je potrebná, keď sa kyselina zoledrónová podáva spolu s liekmi, ktoré môžu významne ovplyvniť funkciu obličiek (napr. aminoglykozidy alebo diuretiká, ktoré môžu spôsobiť dehydratáciu) (pozri časť 4.4).

U pacientov s poškodením funkcie obličiek sa môže zvýšiť systémová expozícia súbežne podávaným liekom, ktoré sa vylučujú primárne obličkami.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Kyselina zoledrónová je kontraindikovaná počas gravidity (pozri časť 4.3). Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití kyseliny zoledrónovej u gravidných žien. Štúdie s kyselinou zoledrónovou na zvieratách preukázali toxické účinky na reprodukciu vrátane malformácií (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí.

Laktácia

Kyselina zoledrónová je kontraindikovaná počas laktácie (pozri časť 4.3). Nie je známe, či sa kyselina zoledrónová vylučuje do materského mlieka u ľudí.

Ženy v reprodukčnom veku

Použitie kyseliny zoledrónovej sa neodporúča u žien v reprodukčnom veku.

Fertilita

Možné nežiaduce účinky kyseliny zoledrónovej na fertilitu parentálnej generácie a F1 sa hodnotili u potkanov. Prejavili sa vystupňované farmakologické účinky, pri ktorých sa predpokladá súvislosť s inhibíciou mobilizácie kostrového vápnika vyvolanou touto látkou, ktorá viedla k hypokalcémii v období okolo pôrodu, čo je účinok bisfosfonátov ako skupiny, dystokii a predčasnému ukončeniu štúdie. Tieto výsledky tak znemožnili určenie jednoznačného účinku kyseliny zoledrónovej na fertilitu u ľudí.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Kyselina zoledrónová Teva Generics nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Nežiaduce reakcie, napr. závraty, môžu ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, hoci klinické štúdie tohto účinku sa s kyselinou zoledrónovou nevykonali.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie profilu bezpečnosti

Celkový percentuálny podiel pacientov, u ktorých sa vyskytli nežiaduce reakcie, bol 44,7% po prvej, 16,7% po druhej a 10,2% po tretej infúzii. Incidencia jednotlivých nežiaducich reakcií po prvej infúzii bola: horúčka (17,1%), myalgia (7,8%), príznaky podobné chrípke (6,7%), artralgia (4,8%) a bolesť hlavy (5,1%). Incidencia týchto reakcií sa výrazne znižovala pri ďalších každoročných dávkach kyseliny zoledrónovej. Väčšina týchto reakcií sa vyskytla počas prvých troch dní po podaní kyseliny zoledrónovej. Väčšina týchto reakcií bola mierna až stredne závažná a zmizla do troch dní od ich nástupu. Percentuálny podiel pacientov, u ktorých sa vyskytli nežiaduce reakcie, bol nižší v menšom klinickom skúšaní (19,5% po prvej, 10,4% po druhej a 10,7% po tretej infúzii), v ktorom sa použila profylaxia proti nežiaducim reakciám.

V klinickom skúšaní HORIZON – Pivotal Fracture Trial [PFT] (pozri časť 5.1) celková incidencia fibrilácie predsiení bola 2,5% (96 z 3 862) u pacientok, ktoré dostávali kyselinu zoledrónovú, a 1,9% (75 z 3 852) u pacientok, ktoré dostávali placebo. Výskyt fibrilácie predsiení ako závažnej nežiaducej udalosti bol zvýšený u pacientok, ktoré dostávali kyselinu zoledrónovú (1,3%) (51 z 3 862) v porovnaní s pacientkami, ktoré dostávali placebo (0,6%) (22 z 3 852). Mechanizmus, ktorý spôsobuje toto zvýšenie incidence fibrilácie predsiení, nie je známy. V klinických skúšaniach pri osteoporóze (PFT, HORIZON – Recurrent Fracture Trial [RFT]) boli súhrnné incidence fibrilácie predsiení porovnateľné pri kyseline zoledrónovej (2,6%) a placebe (2,1%). Súhrnné incidence fibrilácie predsiení ako závažnej nežiaducej udalosti boli 1,3% pri kyseline zoledrónovej a 0,8% pri placebe.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie v Tabuľke 1 sú zatriedené podľa orgánových systémov MedDRA a kategórie frekvencií. Kategórie frekvencií sú definované pomocou nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1

Infekcie a nákazy	<i>Menej časté</i>	Chrípka, nazofaryngitída
Poruchy krvi a lymfatického systému	<i>Menej časté</i>	Anémia
Poruchy imunitného systému	<i>Neznáme**</i>	Reakcie z precitlivenosti vrátane zriedkavých prípadov bronchokonstrikcie, urtikárie a angioedému a veľmi zriedkavých prípadov anafylaktickej reakcie/šoku
Poruchy metabolizmu a výživy	<i>Časté</i>	Hypokalcémia*
	<i>Menej časté</i>	Anorexia, znížená chuť do jedenia
Psychické poruchy	<i>Menej časté</i>	Nespavosť
Poruchy nervového systému	<i>Časté</i>	Bolesť hlavy, závraty
	<i>Menej časté</i>	Letargia, parestézie, somnolencia, tremor, synkopa, dysgeúzia
Poruchy oka	<i>Časté</i>	Hyperémia očí
	<i>Menej časté</i>	Konjunktivitída, bolesť očí
	<i>Zriedkavé</i>	Uveitída, episkleritída, iritída
	<i>Neznáme**</i>	Skleritída a zápal orbity
Poruchy ucha a labirintu	<i>Menej časté</i>	Vertigo
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	<i>Časté</i>	Fibrilácia predsiení
	<i>Menej časté</i>	Palpitácie
Poruchy ciev	<i>Menej časté</i>	Hypertenzia, návaly tepla
	<i>Neznáme**</i>	Hypotenzia (niektorí z pacientov mali základné rizikové faktory)
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	<i>Menej časté</i>	Kašeľ, dyspnoe
Poruchy gastrointestinálneho traktu	<i>Časté</i>	Nauzea, vracanie, hnačka
	<i>Menej časté</i>	Dyspepsia, bolesť v hornej časti brucha, bolesť brucha, gastroezofágový reflux, zápcha, suchosť v ústach, ezofagitída, bolesť zubov, gastritída [#]
Poruchy kože a podkožného tkaniva	<i>Menej časté</i>	Exantém, hyperhidróza, svrbenie, erytém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	<i>Časté</i>	Myalgia, artralgia, bolesť kostí, bolesť chrbta, bolesť končatín
	<i>Menej časté</i>	Bolesť šije, stuhnutosť svalstva a kostry, opuch kĺbov, svalové kŕče, bolesť pliec, bolesť svalov a kostry hrudníka, bolesť svalstva a kostry, stuhnutosť kĺbov, artritída, svalová slabosť
	<i>Zriedkavé</i>	Atypické subtrochanterické a diafyzárne zlomeniny stehennej kosti† (skupinová nežiaduca reakcia na bisfosfonáty)
	<i>Neznáme**</i>	Osteonekróza čeľuste (pozri časti 4.4 a 4.8 Skupinové účinky)

Poruchy obličiek a močových ciest	<i>Menej časté</i>	Zvýšená hladina kreatinínu v krvi, polakizúria, proteinúria
	<i>Neznáme**</i>	Poškodenie funkcie obličiek. Zriedkavé prípady zlyhania obličiek vyžadujúce dialýzu a zriedkavé prípady končiace sa smrťou sa zaznamenali u pacientov s už prítomnou dysfunkciou obličiek alebo inými rizikovými faktormi, napr. pokročilým vekom, pri súbežnom podávaní nefrotoxických liekov, súbežnej diuretickej liečbe alebo pri dehydratácii v období po infúzii (pozri časti 4.4 a 4.8 Skupinové účinky)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	<i>Veľmi časté</i>	Horúčka
	<i>Časté</i>	Príznaky podobné chrípke, zimnica, únava, asténia, bolesť, celková nevoľnosť, reakcia v mieste podania infúzie
	<i>Menej časté</i>	Periférny edém, smäd, reakcia akútnej fázy, nekardiálna bolesť v hrudníku
	<i>Neznáme**</i>	Sekundárna dehydratácia pri symptómoch po podaní, napr. horúčke, vracaní a hnačke
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	<i>Časté</i>	Zvýšenie C-reaktívneho proteínu
	<i>Menej časté</i>	Zníženie vápnika v krvi

Pozorované u pacientov súbežne užívajúcich glukokortikoidy.

* Časté iba pri Pagetovej chorobe.

** Založené na hláseniach po uvedení na trh. Frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov.

† Zistené pri používaní po uvedení lieku na trh.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Skupinové účinky:

Poškodenie funkcie obličiek

Kyselina zoledrónová sa spájala s poškodením funkcie obličiek, ktoré sa prejavilo ako zhoršenie funkcie obličiek (t.j. zvýšenie kreatinínu v sére) a v zriedkavých prípadoch ako akútne zlyhanie obličiek. Poškodenie funkcie obličiek sa pozorovalo po podaní kyseliny zoledrónovej najmä u pacientov s už prítomnou dysfunkciou obličiek alebo s ďalšími rizikovými faktormi (napr. pokročilým vekom, u onkologických pacientov s chemoterapiou, pri súčasnom užívaní nefrotoxických liekov, pri súbežnej diuretickej liečbe, pri ťažkej dehydratácii), z ktorých väčšina dostávala dávku 4 mg každé 3-4 týždne, ale pozorovala sa u pacientov po jedinom podaní.

V klinických skúšaní pri osteoporóze bola zmena klírensu kreatinínu (stanovený každý rok pred podaním dávky) a incidencia zlyhania a zhoršenia funkcie obličiek porovnateľná počas troch rokov v skupinách liečby kyselinou zoledrónovou aj placebo. Prechodné zvýšenie kreatinínu v sére sa pozorovalo počas 10 dní u 1,8% pacientok liečených kyselinou zoledrónovou oproti 0,8% pacientok, ktoré dostali placebo.

Hypokalciémia

V klinických skúšaní pri osteoporóze približne 0,2% pacientok malo zreteľný pokles hladiny vápnika v sére (menej než 1,87 mmol/l) po podaní kyseliny zoledrónovej. Nepozorovali sa prípady symptomatickej hypokalciémie.

V klinických skúšaní pri Pagetovej chorobe sa symptomatická hypokalciémia pozorovala u približne 1% pacientov a u všetkých sa upravila.

Podľa laboratórnych hodnotení došlo k prechodnému asymptomatickému poklesu hladín vápnika pod rozmedzie normálnych referenčných hodnôt (menej ako 2,10 mmol/l) u 2,3% pacientok liečených kyselinou zoledrónovou v jednom veľkom klinickom skúšaní v porovnaní s 21% pacientov liečených kyselinou zoledrónovou v klinických skúšaníach pri Pagetovej chorobe. Frekvencia hypokalciémie bola oveľa nižšia po ďalších infúziách.

Všetky pacientky v klinickom skúšaní pri postmenopauzálnnej osteoporóze, pacienti v klinickom skúšaní prevencie klinických zlomenín po zlomenine krčka stehnej kosti a v klinických skúšaníach pri Pagetovej chorobe dostávali dostatočnú suplementáciu vitamínu D a vápnika (pozri tiež časť 4.2). V klinickom skúšaní prevencie klinických zlomenín po nedávnej zlomenine krčka stehnej kosti sa hladiny vitamínu D bežne nestanovovali, ale väčšina pacientov dostala saturačnú dávku vitamínu D pred podaním kyseliny zoledrónovej (pozri časť 4.2).

Miestne reakcie

V jednom veľkom klinickom skúšaní boli hlásené po podaní kyseliny zoledrónovej miestne reakcie v mieste podania infúzie (0,7%), napr. sčervenenie, opuch a/alebo bolesť.

Osteonekróza čeľuste

Prevažne u pacientov s malignitami liečených bisfosfonátmi vrátane kyseliny zoledrónovej sa menej často zaznamenali prípady osteonekrózy (najmä čeľuste). Mnohí z týchto pacientov mali prejavy lokálnej infekcie vrátane osteomyelitídy a väčšina hlásení sa týka pacientov s malignitami po extrakcii zubov alebo iných dentálnych chirurgických zákrokoch. Osteonekróza čeľuste má viaceré dobre zdokumentované rizikové faktory vrátane diagnózy malignity, súčasne podanej liečby (napr. chemoterapie, antiangiogénnych liekov, rádioterapie, kortikosteroidov) a sprievodných ochorení (napr. anémie, koagulopatií, infekcie, už prítomného ochorenia zubov). Je vhodné vyvarovať sa dentálnych chirurgických zákrokov, pretože sa môže predĺžiť obdobie zotavenia (pozri časť 4.4). V jednom veľkom klinickom skúšaní so 7 736 pacientkami bola osteonekróza čeľuste hlásená u jednej pacientky liečenej kyselinou zoledrónovou a u jednej pacientky, ktorá dostávala placebo. V oboch prípadoch sa stav upravil.

Atypické zlomeniny stehennej kosti

V rámci skúseností po uvedení lieku na trh boli hlásené nasledujúce reakcie (s frekvenciou zriedkavé): atypické subtrochanterické a diafyzárne zlomeniny stehennej kosti (skupinová nežiaduca reakcia na bisfosfonáty).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Klinické skúsenosti s akútnym predávkovaním sú obmedzené. Pacientov, ktorí dostali vyššie ako odporúčané dávky, je potrebné starostlivo sledovať. V prípade predávkovania, ktoré má za následok klinicky významnú hypokalciémiu, možno dosiahnuť zvrat perorálnou suplementáciou vápnika a/alebo intravenóznou infúziou glukonanu vápenatého.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Liečivá na liečbu ochorení kostí, bisfosfonáty, ATC kód: M05BA08

Mechanizmus účinku

Kyselina zoledrónová patrí do skupiny bisfosfonátov obsahujúcich dusík a účinkuje primárne na kosti. Je to inhibítor resorpcie kostí sprostredkovanvej osteoklastami.

Farmakodynamické účinky

Selektívny účinok bisfosfonátov na kosť je založený na ich vysokej afinite k mineralizovanej kosti.

Hlavným molekulárnym cieľom kyseliny zoledrónovej v osteoklaste je enzým farnezylypyrofosfátsyntáza. Dlhé trvanie účinku kyseliny zoledrónovej možno pripísať jej vysokej väzbovej afinite k aktívnemu miestu farnezylypyrofosfátsyntázy (FPP) a jej silnej väzbovej afinite ku kostnému minerálu.

Liečba kyselinou zoledrónovou prudko znížila rýchlosť kostného obratu zo zvýšenej postmenopauzálnnej hladiny na dolnú hranicu markerov resorpcie pozorovaných na 7. deň a markerov tvorby kosti v 12. týždni. Potom sa kostné markery ustálili v predmenopauzálnom rozmedzí hodnôt. Pri opakovanom každoročnom podávaní nedošlo k progresívnemu zníženiu markerov kostného obratu.

Klinická účinnosť v liečbe postmenopauzálnnej osteoporózy (PFT)

Účinnosť a bezpečnosť kyseliny zoledrónovej 5 mg raz ročne počas 3 po sebe nasledujúcich rokov sa preukázali u postmenopauzálnych žien (7 736 žien vo veku 65–89 rokov), ktoré mali buď: T-skóre minerálnej denzity kostí (BMD) krčka stehnovej kosti $\leq -1,5$ a najmenej dve malé alebo jednu stredne ťažkú existujúcu zlomeninu stavca; alebo T-skóre BMD krčka stehnovej kosti $\leq -2,5$, s preukázanou existujúcou zlomeninou stavca alebo bez nej. 85% pacientok nedostalo predtým žiadny bisfosfonát. Ženy, u ktorých sa hodnotila incidencia zlomenín stavcov, nedostávali súbežnú liečbu osteoporózy, ktorá bola povolená u žien, ktoré sa zúčastnili na vyhodnotení zlomenín krčka stehnovej kosti a všetkých klinických zlomenín. Súbežná liečba osteoporózy pozostávala z kalcitonínu, raloxifénu, tamoxifénu, hormonálnej substitučnej liečby a tibolónu, ale vylúčené boli iné bisfosfonáty. Všetky ženy dostávali denne suplementy s 1 000 až 1 500 mg elementárneho vápnika a 400 až 1 200 IU vitamínu D denne.

Účinok na morfolometrické zlomeniny stavcov

Kyselina zoledrónová významne znížila incidencia jednej alebo viacerých nových zlomenín stavcov počas troch rokov, a to už po prvom roku (pozri Tabuľku 2).

Tabuľka 2 Zhrnutie účinnosti pri zlomeninách stavcov po 12, 24 a 36 mesiacoch

Výsledok	Kyselina zoledrónová (%)	Placebo (%)	Absolútne zníženie incidence zlomenín % (IS)	Relatívne zníženie incidence zlomenín % (IS)
Najmenej jedna nová zlomenina stavca (0-1 rok)	1,5	3,7	2,2 (1,4, 3,1)	60 (43, 72)**
Najmenej jedna nová zlomenina stavca (0-2 roky)	2,2	7,7	5,5 (4,4, 6,6)	71 (62, 78)**
Najmenej jedna nová zlomenina stavca (0-3 roky)	3,3	10,9	7,6 (6,3, 9,0)	70 (62, 76)**
** p <0,0001				

U pacientov vo veku 75 rokov a starších liečených kyselinou zoledrónovou sa znížilo riziko zlomenín stavcov o 60% v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo ($p < 0,0001$).

Účinnosť na zlomeniny krčka stehnovej kosti

Pri kyseline zoledrónovej sa preukázal účinok pretrvávajúci počas 3 rokov, ktorý viedol k zníženiu rizika zlomenín krčka stehnovej kosti o 41% (95% IS, 17% až 58%). Výskyt zlomenín krčka stehnovej kosti bol 1,44% u pacientok liečených kyselinou zoledrónovou v porovnaní s 2,49% u pacientok, ktoré dostávali placebo. Riziko sa znížilo o 51% u pacientok, ktoré v minulosti nedostávali bisfosfonáty, a o 42% u žien, ktoré mali povolenú súbežnú liečbu osteoporózy.

Účinnosť na všetky klinické zlomeniny

Všetky klinické zlomeniny boli dokázané rádiograficky a/alebo klinicky. Zhrnutie výsledkov sa uvádza v Tabuľke 3.

Tabuľka 3 Porovnania incidencie kľúčových klinických ukazovateľov zlomenín medzi druhmi liečby počas 3 rokov

Výsledok	Kyselina zoledrónová (N=3 875) výskyt udalostí (%)	Placebo (N=3 861) výskyt udalostí (%)	Absolútne zníženie výskytu zlomenín % (IS)	Relatívne zníženie rizika incidencie zlomenín % (IS)
Akokoľvek klinická zlomenina (1)	8,4	12,8	4,4 (3,0, 5,8)	33 (23, 42)**
Klinická zlomenina stavca (2)	0,5	2,6	2,1 (1,5, 2,7)	77 (63, 86)**
Zlomenina inej kosti ako stavca (1)	8,0	10,7	2,7 (1,4, 4,0)	25 (13, 36)*
*hodnota $p < 0,001$, **hodnota $p < 0,0001$ (1) Okrem zlomenín prstov a kostí tváre (2) Vrátane klinických zlomenín hrudníka a klinických zlomenín lumbálnych stavcov				

Účinnosť na minerálnu densitu kostí (BMD)

Kyselina zoledrónová významne zvýšila BMD v lumbálnej chrbtici, bedrovom kĺbe a distálnej vretennej kosti v porovnaní s liečbou placebom vo všetkých sledovaných časoch (6, 12, 24 a 36 mesiacov). V porovnaní s placebom liečba kyselinou zoledrónovou za 3 roky viedla k zvýšeniu BMD v lumbálnej chrbtici o 6,7%, v celom bedrovom kĺbe o 6,0%, v krčku stehnovej kosti o 5,1% a v distálnej vretennej kosti o 3,2%.

Histológia kostí

Biopsie kosti z bedrového hrebeňa sa získali 1 rok po podaní tretej ročnej dávky od 152 postmenopauzálnych pacientok s osteoporózou, ktoré dostávali kyselinu zoledrónovú (N=82) alebo placebo (N=70). Histomorfometrická analýza ukázala zníženie kostného obratu o 63%. U pacientok liečených kyselinou zoledrónovou sa nezistila osteomalácia, fibróza kostnej drene ani tvorba vláknitej kosti. Značenie tetracyklínom bolo detegovateľné vo všetkých 82 biopsiách získaných od pacientok liečených kyselinou zoledrónovou, okrem jednej. Analýza pomocou mikropočítačovej tomografie (μ CT) ukázala zvýšený objem trabekulárnej kosti a zachovanie stavby trabekulárnej kosti u pacientok liečených kyselinou zoledrónovou v porovnaní s placebom.

Markery kostného obratu

V pravidelných intervaloch počas klinického skúšania sa hodnotila alkalická fosfatáza špecifická pre kosť (BSAP), N-koncový propeptid kolagénu typu I v sére (P1NP) a beta-C-telopeptidy v sére (b-CTX) v podsúboroch s počtom od 517 do 1 246 pacientok. Liečba kyselinou zoledrónovou v dávke 5 mg raz ročne významne znížila BSAP o 30% oproti východiskovej hodnote po 12 mesiacoch a pokles pretrval na 28% pod východiskovou hodnotou po 36 mesiacoch. P1NP sa významne znížil o 61% oproti východiskovej hodnote po 12 mesiacoch a pokles pretrval na 52% pod východiskovou hodnotou po 36 mesiacoch. B-CTX sa významne znížili o 61% oproti východiskovej hodnote po 12 mesiacoch a pokles pretrval na 55% pod východiskovou hodnotou po 36 mesiacoch. Počas celého tohto obdobia markery kostného obratu na konci každého roka boli v predmenopauzálnom rozmedzí. Opakované podávanie nevedlo k ďalšiemu zníženiu markerov kostného obratu.

Účinok na telesnú výšku

V trojročnom klinickom skúšaní sa pri osteoporóze každoročne merala výška v stojacom pomoci výškomeru. V skupine kyseliny zoledrónovej bola strata telesnej výšky približne o 2,5 mm menšia v porovnaní s placebom (95% IS: 1,6 mm, 3,5 mm) [$p < 0,0001$].

Počet dní nespôsobilosti

Kyselina zoledrónová významne znížila priemerný počet dní obmedzenej aktivity o 17,9 dní a pokoja na lôžku pre bolesť chrbta o 11,3 dní v porovnaní s placebom a významne znížila priemerný počet dní obmedzenej aktivity o 2,9 dní a pokoja na lôžku pre zlomeniny o 0,5 dňa v porovnaní s placebom (všetky $p < 0,01$).

Klinická účinnosť v liečbe osteoporózy u pacientov so zvýšeným rizikom zlomenín po nedávnej zlomenine krčka stehnovej kosti (RFT)

Incidenca klinických zlomenín vrátane zlomenín stavcov, zlomenín iných kostí ako stavcov a zlomenín krčka stehnovej kosti sa vyhodnotila u 2 127 mužov a žien vo veku 50-95 rokov (priemerný vek 74,5 rokov) s nedávnou (počas uplynulých 90 dní) zlomeninou krčka stehnovej kosti následkom minimálnej traumy, ktorí boli sledovaní v priemere 2 roky počas podávania skúšaného lieku. Približne 42% pacientov malo T-skóre BMD krčka stehnovej kosti nižšie ako -2,5 a približne 45% pacientov malo T-skóre BMD krčka stehnovej kosti vyššie ako -2,5. Kyselina zoledrónová sa podávala raz za rok, kým najmenej 211 pacientov z populácie v klinickom skúšaní potvrdilo klinické zlomeniny. Hladiny vitamínu D sa bežne nestanovovali, ale väčšina pacientov dostala 2 týždne pred infúziou saturačnú dávku vitamínu D (50 000 až 125 000 IU perorálne alebo intramuskulárne). Všetci účastníci dostávali suplementáciu 1 000 až 1 500 mg elementárneho vápnika a 800 až 1 200 IU vitamínu D denne. 95% pacientov dostalo infúziu dva alebo viac týždňov po ošetrení zlomeniny krčka stehnovej kosti a medián času podania infúzie bol približne šesť týždňov po ošetrení zlomeniny krčka stehnovej kosti. Primárna premenná účinnosti bola incidencia klinických zlomenín počas trvania klinického skúšania.

Účinok na všetky klinické zlomeniny

Incidenzie kľúčových klinických ukazovateľov zlomenín uvádza Tabuľka 4.

Tabuľka 4 Porovnania incidencie kľúčových klinických ukazovateľov zlomenín medzi druhmi liečby

Výsledok	Kyselina zoledrónová (N=1 065) výskyt udalostí (%)	Placebo (N=1 062) výskyt udalostí (%)	Absolútne zníženie výskytu zlomenín % (IS)	Relatívne zníženie rizika incidencie zlomenín % (IS)
Akákkoľvek klinická zlomenina (1)	8,6	13,9	5,3 (2,3, 8,3)	35 (16, 50)**
Klinická zlomenina stavca (2)	1,7	3,8	2,1 (0,5, 3,7)	46 (8, 68)*
Zlomenina inej kosti ako stavca (1)	7,6	10,7	3,1 (0,3, 5,9)	27 (2, 45)*
*hodnota $p < 0,05$, **hodnota $p < 0,01$ (1) Okrem zlomenín prstov a kostí tváre (2) Vrátane klinických zlomenín hrudníka a klinických zlomenín lumbálnych stavcov				

Klinické skúšanie nebolo navrhnuté na stanovenie významných rozdielov v počte zlomenín krčka stehnovej kosti, ale pozorovala sa tendencia k zníženiu nových zlomenín krčka stehnovej kosti.

Mortalita zo všetkých príčin bola 10% (101 pacientov) v skupine liečenej kyselinou zoledrónovou v porovnaní s 13% (141 pacientov) v skupine placeba. Zodpovedá to zníženiu rizika mortality zo všetkých príčin o 28% ($p=0,01$).

Incidencia spomaleného hojenia zlomeniny krčka stehnovej kosti bola porovnateľná pri kyseline zoledrónovej (34 [3,2%]) a placebe (29 [2,7%]).

Účinnok na minerálnu densitu kosti (BMD)

V klinickom skúšaní HORIZON-RFT liečba kyselinou zoledrónovou významne zvýšila BMD celého bedrového kĺbu a krčka stehnovej kosti oproti liečbe placebom v každom čase. Liečba kyselinou zoledrónovou viedla v porovnaní s placebom počas 24 mesiacov k zvýšeniu BMD o 5,4% v celom bedrovom kĺbe a o 4,3% v krčku stehnovej kosti.

Klinická účinnosť u mužov

V klinickom skúšaní HORIZON-RFT bolo do štúdie randomizovaných 508 mužov a u 185 pacientov sa stanovila BMD po 24 mesiacoch. V porovnaní s účinkami pozorovanými u postmenopauzálnych žien v klinickom skúšaní HORIZON-PFT sa po 24 mesiacoch u pacientov liečených kyselinou zoledrónovou pozorovalo podobné významné zvýšenie BMD v celom bedrovom kĺbe o 3,6%. Klinické skúšanie nebolo určené na preukázanie poklesu klinických zlomenín u mužov; incidencia klinických zlomenín bola 7,5% u mužov liečených kyselinou zoledrónovou oproti 8,7% pri placebe.

V ďalšom klinickom skúšaní u mužov (štúdia CZOL446M2308) bola infúzia kyseliny zoledrónovej raz za rok noninferiorna alendronátu raz týždenne vzhľadom na percentuálnu zmenu BMD v lumbálnej chrbtici v 24. mesiaci oproti východiskovej hodnote.

Klinická účinnosť pri osteoporóze spojenjej s dlhodobou systémovou liečbou glukokortikoidmi

Účinnosť a bezpečnosť kyseliny zoledrónovej v liečbe a prevencii osteoporózy spojenjej s dlhodobou systémovou liečbou glukokortikoidmi sa hodnotila v randomizovanom, multicentrickom, dvojito slepom, stratifikovanom klinickom skúšaní kontrolovanom účinným liekom u 833 mužov a žien vo veku 18-85 rokov (priemerný vek u mužov 56,4 rokov; u žien 53,5 rokov), ktorí dostávali perorálne > 7,5 mg/deň prednizónu (alebo ekvivalent). Pacienti boli stratifikovaní podľa dĺžky používania glukokortikoidov pred randomizáciou (≤ 3 mesiace oproti > 3 mesiace). Klinické skúšanie trvalo jeden rok. Pacienti boli randomizovaní buď na podanie jednorazovej infúzie kyseliny zoledrónovej 5 mg,

alebo na perorálnu liečbu risedronátom 5 mg denne počas jedného roka. Všetci účastníci dostávali denne suplementy 1 000 mg elementárneho vápnika a 400 až 1 000 IU vitamínu D. Účinnosť sa preukázala, ak sa noninferiorita oproti risedronátu následne prejavila v percentuálnej zmene BMD v lumbálnej chrbtici po 12 mesiacoch oproti východiskovým hodnotám v subpopuláciách prevencie aj liečby. Väčšina pacientov naďalej dostávala glukokortikoidy počas jedného roka trvania klinického skúšania.

Účinok na minerálnu denzitu kostí (BMD)

Zvýšenie BMD bolo významne väčšie v skupine liečenej kyselinou zoledrónovou v lumbálnej chrbtici a v krčku stehnovej kosti po 12 mesiacoch v porovnaní s risedronátom (všetky $p < 0,03$).

V subpopulácii pacientov, ktorí dostávali glukokortikoidy pred randomizáciou dlhšie ako 3 mesiace, kyselina zoledrónová zvýšila BMD lumbálnej chrbtice o 4,06% oproti 2,71% pri risedronáte (priemerný rozdiel: 1,36%; $p < 0,001$). V subpopulácii pacientov, ktorí dostávali glukokortikoidy pred randomizáciou 3 mesiace alebo kratšie, kyselina zoledrónová zvýšila BMD lumbálnej chrbtice o 2,60% oproti 0,64% pri risedronáte (priemerný rozdiel: 1,96%; $p < 0,001$). Klinické skúšanie nebolo zamerané na preukázanie poklesu počtu klinických zlomenín v porovnaní s risedronátom. Incidencia zlomenín bola 8 u pacientov liečených kyselinou zoledrónovou oproti 7 u pacientov liečených risedronátom ($p = 0,8055$).

Klinická účinnosť v liečbe Pagetovej choroby kostí

Kyselina zoledrónová sa sledovala u pacientov a pacientok vo veku nad 30 rokov s primárne ľahkou až stredne ťažkou Pagetovou chorobou kostí (v čase zaradenia do klinického skúšania bol medián ich hladiny alkalickéj fosfatázy v sére 2,6– až 3,0-násobkom hornej hranice vekovo špecifického normálneho referenčného rozmedzia), potvrdenou rádiografickými dôkazmi.

Účinnosť jednej infúzie 5 mg kyseliny zoledrónovej v porovnaní s dennými dávkami 30 mg risedronátu počas 2 mesiacov sa preukázala v dvoch porovnávacích klinických skúšaniach trvajúcich 6 mesiacov. Po 6 mesiacoch sa pri kyseline zoledrónovej preukázala odpoveď na liečbu 96% (169/176) a podiel normalizácie sérovej alkalickéj fosfatázy (SAP) 89% (156/176) v porovnaní so 74% (127/171) a 58% (99/171) pri risedronáte (všetky $p < 0,001$).

Pri spojení výsledkov sa pozoroval podobný pokles skóre intenzity bolesti a rušenia bolesťou po 6 mesiacoch oproti východiskovým hodnotám pri kyseline zoledrónovej a risedronáte.

Pacienti s odpoveďou na liečbu na konci základného klinického skúšania trvajúceho 6 mesiacov boli vhodní pre zaradenie do dlhšieho obdobia následného sledovania. Zo 153 pacientov liečených kyselinou zoledrónovou a 115 pacientov liečených risedronátom, ktorí sa zúčastnili predĺženého observačného klinického skúšania trvajúceho v priemere 3,8 rokov od podania, bol podiel pacientov, ktorí ukončili predĺžené observačné obdobie pre nutnosť opakovania liečby (klinické posúdenie), vyšší pri risedronáte (48 pacientov, alebo 41,7%) v porovnaní s kyselinou zoledrónovou (11 pacientov, alebo 7,2%). Priemerný čas do ukončenia predĺženého observačného obdobia pre nutnosť opakovania liečby Pagetovej choroby od iniciálnej dávky bol dlhší pri kyseline zoledrónovej (7,7 rokov) ako pri risedronáte (5,1 rokov).

Šiesti pacienti, u ktorých sa dosiahla terapeutická odpoveď 6 mesiacov po podaní kyseliny zoledrónovej a neskôr u nich došlo k relapsu choroby počas dlhšieho obdobia následného sledovania, boli opakovane liečení kyselinou zoledrónovou po priemernom čase 6,5 rokov od iniciálnej liečby do opakovania liečby. Piaty zo 6 pacientov mali SAP v rozmedzí normálnych hodnôt po 6 mesiacoch (posledné pozorovanie prenesené, LOCF).

Histológia kosti sa vyhodnotila u 7 pacientov s Pagetovou chorobou 6 mesiacov po liečbe 5 mg kyseliny zoledrónovej. Výsledky biopsie kostí ukázali kosť normálnej kvality bez dôkazu zhoršenej prestavby kosti a bez dôkazu porúch mineralizácie. Tieto výsledky boli v súlade s normalizáciou kostného obratu dokázanou biochemickými markermi.

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s referenčným liekom obsahujúcim kyselinu zoledrónovú vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre Pagetovu chorobu kostí, osteoporózu u postmenopauzálnych žien pri zvýšenom riziku zlomenín, osteoporózu u mužov pri zvýšenom riziku zlomenín a pre prevenciu klinických zlomenín po zlomenine krčka stehrovej kosti u mužov a žien (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Pri jednorazových a opakovaných infúziách trvajúcich 5 a 15 minút, ktorými sa podalo 2, 4, 8 a 16 mg kyseliny zoledrónovej 64 pacientom, sa zistili nasledujúce farmakokinetické údaje, ktoré nezáviseli od dávky.

Distribúcia

Po začatí infúzie kyseliny zoledrónovej sa plazmatické koncentrácie liečiva rýchlo zvýšili a dosiahli maximum na konci podania infúzie, po ktorom nasledoval rýchly pokles na < 10% maxima po 4 hodinách a < 1% maxima po 24 hodinách, s následným dlhým obdobím veľmi nízkych koncentrácií nepresahujúcich 0,1% maximálnych hladín.

Eliminácia

Intravenózne podaná kyselina zoledrónová sa eliminuje trojfázovým procesom: rýchle dvojfázové vymiznutie zo systémového obehu s polčasmi $t_{1/2\alpha}$ 0,24 a $t_{1/2\beta}$ 1,87 hodiny, po ktorých nasleduje dlhá eliminačná fáza s konečným polčasom eliminácie $t_{1/2\gamma}$ 146 hodín. Po opakovanom podávaní každých 28 dní nedošlo k akumulácii liečiva v plazme. Fázy včasnej distribúcie (α a β s hodnotami $t_{1/2}$ uvedenými vyššie) pravdepodobne predstavujú rýchle vychytávanie do kosti a vylučovanie obličkami.

Kyselina zoledrónová sa nemetabolizuje a vylučuje sa nezmenená obličkami. Počas prvých 24 hodín sa v moči nájde $39 \pm 16\%$ podanej dávky, zatiaľ čo zvyšok sa v zásade viaže na tkanivo kostí. Toto vychytávanie do kosti je spoločné pre všetky bisfosfonáty a pravdepodobne je dôsledkom štruktúrnej analógie s pyrofosfátom. Tak ako aj pri iných bisfosfonátoch je retenčný čas kyseliny zoledrónovej v kostiach veľmi dlhý. Z kostného tkaniva sa veľmi pomaly uvoľňuje späť do systémového obehu a vylučuje sa obličkami. Celkový telesný klírens je $5,04 \pm 2,5$ l/hod., a to nezávisle od dávky a bez ovplyvnenia pohlavím, vekom, rasou a telesnou hmotnosťou. Ukázalo sa, že odchýlky plazmatického klírensu kyseliny zoledrónovej medzi jedincami sú 36% a u jedincov 34%. Predĺženie infúzie z 5 na 15 minút znížilo koncentráciu kyseliny zoledrónovej na konci infúzie o 30%, ale neovplyvnilo plochu pod krivkou koncentrácie v plazme oproti času.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Štúdie interakcií kyseliny zoledrónovej s inými liekmi sa nevykonali. Pretože kyselina zoledrónová sa u ľudí nemetabolizuje a zistilo sa, že látka má malú alebo žiadnu schopnosť účinkovať ako priamy a/alebo ireverzibilný inhibítor enzýmov P450 závislý od metabolizmu, nie je pravdepodobné, že kyselina zoledrónová zníži metabolický klírens látok metabolizovaných prostredníctvom enzýmových systémov cytochrómu P450. Kyselina zoledrónová sa neviaže vo veľkej miere na bielkoviny plazmy (viaže sa približne 43-55%) a väzba nezávisí od koncentrácie. Preto sú nepravdepodobné interakcie následkom vytiesnenia liečiv s vysokou väzbou na bielkoviny.

Osobitné populácie (pozri časť 4.2)

Porucha funkcie obličiek

Určil sa vzťah medzi obličkovým klírensom kyseliny zoledrónovej a klírensom kreatinínu, pričom obličkový klírens predstavoval $75 \pm 33\%$ klírensu kreatinínu, ktorého priemerná hodnota u 64 sledovaných pacientov bola 84 ± 29 ml/min (rozmedzie 22 až 143 ml/min). Malé pozorované zvýšenia $AUC_{(0-24\text{hod})}$, približne o 30% až 40% pri ľahkom až stredne ťažkom poškodení funkcie obličiek v porovnaní s pacientom s normálnou funkciou obličiek, a skutočnosť, že pri opakovanom podávaní nedochádza k akumulácii liečiva bez ohľadu na funkciu obličiek, naznačujú, že úpravy dávky kyseliny zoledrónovej pri ľahkom ($Cl_{cr} = 50\text{--}80$ ml/min) a stredne ťažkom poškodení funkcie obličiek po hodnotu klírensu kreatinínu 35 ml/min nie sú potrebné. Použitie kyseliny zoledrónovej u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 35 ml/min) je kontraindikované pre zvýšené riziko zlyhania obličiek u tejto skupiny.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Akútna toxicita

Najvyššia neletálna jednorazová intravenózna dávka bola 10 mg/kg telesnej hmotnosti u myši a 0,6 mg/kg u potkanov. V štúdiách jednorazovej dávky v infúzii podanej počas 15 minút psy dobre znášali bez účinkov na obličky 1,0 mg/kg (6-násobok odporúčanej terapeutickej expozície u ľudí založenej na AUC).

Subchronická a chronická toxicita

V štúdiách intravenózných infúzií sa stanovila znášanlivosť kyseliny zoledrónovej v obličkách potkanov, ktorým sa podalo 0,6 mg/kg ako 15 minút trvajúca infúzia v 3-dňových intervaloch celkovo šesťkrát (do kumulatívnej dávky, ktorá zodpovedala hladinám AUC predstavujúcim asi 6-násobok terapeutickej expozície u ľudí), zatiaľ čo päť infúzií 0,25 mg/kg trvajúcich 15 minút podaných v intervaloch 2–3 týždňov (kumulatívna dávka, ktorá zodpovedala 7-násobku terapeutickej expozície u ľudí) dobre znášali psy. V štúdiách podania ako intravenózne bolus sa dobre znášané dávky znižovali s predĺžujúcim sa trvaním štúdie: počas 4 týždňov dobre znášali potkany 0,2 a psy 0,02 mg/kg denne, ale pri podávaní počas 52 týždňov potkany len 0,01 mg/kg a psy 0,005 mg/kg.

Dlhodobejšie opakované podávanie pri kumulatívnych expozíciách dostatočne prevyšujúcich maximum plánované pre expozíciu u ľudí vyvolalo toxické účinky v iných orgánoch, vrátane gastrointestinálneho traktu a pečene, a v mieste intravenózneho podania. Klinická významnosť týchto nálezov nie je známa. Najčastejší nález v štúdiách opakovaného podávania predstavovalo zväčšovanie primárnej spongiózy v metafázach dlhých kostí u rastúcich zvierat pri takmer všetkých dávkach, čo je nález, ktorý je v súlade s farmakologickou antiresorpčnou aktivitou zlúčeniny.

Reprodukčná toxicita

Teratologické štúdie sa vykonali na dvoch živočíšnych druhoch, v oboch prípadoch pri subkutánnom podaní. Teratogenita sa pozorovala u potkanov pri dávkach $\geq 0,2$ mg/kg a prejavila sa vonkajšími, vnútornými a kostrovými malformáciami. Dystokia sa pozorovala pri najnižšej dávke (0,01 mg/kg telesnej hmotnosti) skúšanej u potkanov. Žiadne teratogénne účinky alebo účinky na embryo/fétus sa nepozorovali u králikov, hoci toxicita pre matky bola výrazná pri 0,1 mg/kg následkom znížených hladín vápnika v sére.

Mutagenita a karcinogénny potenciál

Kyselina zoledrónová nebola mutagénna vo vykonaných testoch mutagenity a testy na karcinogenitu neposkytli žiadne dôkazy o karcinogénnom potenciále.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Manitol
Trinátriumcitrát
Voda na injekciu

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 100 ml vaku, t.j. prakticky „neobsahuje“ sodík.

6.2 Inkompatibility

Tento liek nesmie prísť do styku so žiadnymi roztokmi obsahujúcimi vápnik. Tento liek sa nesmie miešať alebo podať intravenózne so žiadnymi inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

18 mesiacov

Chemická a fyzikálna stabilita otvoreného lieku je preukázaná na 24 hodín pri teplote 2 až 8°C a 25°C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, používateľ zodpovedá za čas do použitia a podmienky pred použitím, čo normálne nemá byť dlhšie ako 24 hodín pri 2°C až 8°C.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 30°C. Podmienky na uchovávanie po prvom otvorení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Viacvrstvový polyolefínový/styrén-etylén-butylénový (SEB) vak s SFC polypropylénovým infúznym portom uzavretý gumennou zátkou a vyklápacím viečkom.
Každý vak obsahuje 100 ml roztoku.

Kyselina zoledrónová Teva Generics sa dodáva v spoločných baleniach obsahujúcich 5 alebo 10 vakov.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Len na jednorazové použitie.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne. Má sa použiť len číry, nesfarbený roztok bez cudzorodých častíc.

Ak je roztok schladený, nechajte ho pred podaním zohriať na izbovú teplotu.
Počas prípravy infúzie sa musia dodržiavať aseptické postupy.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/14/912/004

EU/1/14/912/005

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

01/04/2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holandsko

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Táncsics Mihály út 82.,
Gödöllő 2100
Maďarsko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti

V čase vydania rozhodnutia o registrácii sa nevyžaduje pre tento liek predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti. Držiteľ rozhodnutia o registrácii však predloží periodicky aktualizované správy o bezpečnosti tohto lieku, ak sa tento liek nachádza v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) uvedenom v ods. 7 článku 107c smernice 2001/83/ES a uverejnenom na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

V prípade, že sa dátum predloženia periodicky aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku (PSUR) zhoduje s dátumom aktualizácie RMP, môžu sa predložiť súčasne.

- **Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii (MAH) zabezpečí, aby sa aktualizoval edukačný program zavedený pre schválené indikácie liečby osteoporózy u postmenopauzálnych žien a u mužov pri zvýšenom riziku zlomenín, vrátane tých s nedávnou zlomeninou krčka stehnovej kosti následkom minimálnej traumy, a liečba osteoporózy spojennej s dlhodobou systémovou liečbou glukokortikoidmi u postmenopauzálnych žien a u mužov, u ktorých je zvýšené riziko zlomenín. Edukačný program obsahuje nasledovné:

- Edukačný materiál pre lekára
- Balík informácií pre pacientov

Edukačný materiál pre lekára má obsahovať nasledujúce kľúčové prvky:

- Súhrn charakteristických vlastností lieku
- Karta na pripomenutie s nasledujúcimi kľúčovými údajmi:
 - Potreba vypočítať klírens kreatinínu na základe aktuálnej telesnej hmotnosti pomocou Cockcroftovho-Gaultovho vzorca pred každým podaním Kyseliny zoledrónovej Teva Generics
 - Kontraindikácia u pacientov s klírensom kreatinínu < 35 ml/min
 - Kontraindikácia použitia počas gravidity a u dojčiacich žien pre potenciálnu teratogenitu
 - Potreba zabezpečiť primeranú hydratáciu pacienta, predovšetkým pacientov v pokročilom veku a tých, ktorí dostávajú diuretickú liečbu
 - Nutnosť podať infúziu Kyseliny zoledrónovej Teva Generics pomaly, počas najmenej 15 minút
 - Režim podávania raz za rok
 - V súvislosti s podaním kyseliny zoledrónovej sa odporúča dostatočný prívod vápnika a vitamínu D
 - Potreba primeranej fyzickej aktivity, nefajčenia a zdravej výživy
- Balík informácií pre pacientov

Je potrebné poskytnúť Balík informácií pre pacientov, ktorý má obsahovať nasledujúce kľúčové údaje:

- Písomná informácia pre používateľov
- Kontraindikácia u pacientov so závažnými problémami s obličkami
- Kontraindikácia použitia počas gravidity a u dojčiacich žien
- Potreba dostatočnej suplementácie vápnika a vitamínu D, primeranej fyzickej aktivity, nefajčenia a zdravej výživy
- Kľúčové príznaky a prejavy závažných nežiaducich príhod
- Kedy vyhľadať ošetrovanie u poskytovateľa zdravotnej starostlivosti

PRÍLOHA III
OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

A. OZNAČENIE OBALU

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽA (bez „BLUE BOX“)****1. NÁZOV LIEKU**

Kyselina zoledrónová Teva Generics 5 mg infúzny roztok vo fľašiach
kyselina zoledrónová

2. LIEČIVO

Každá fľaša obsahuje 5 mg kyseliny zoledrónovej (ako monohydrátu).
Každý ml roztoku obsahuje 0,05 mg kyseliny zoledrónovej (ako monohydrátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: manitol, trinátriumcitrát a voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny roztok

1 fľaša so 100 ml

Súčasť spoločného balenia, samostatne nepredajné.

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Na vnútrožilové použitie.

Len na jednorazové použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

Po otvorení: 24 hodín pri 2°C - 8°C.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA PRE SPOLOČNÉ BALENIA (s „BLUE BOX“)

1. NÁZOV LIEKU

Kyselina zoledrónová Teva Generics 5 mg infúzny roztok vo fľašiach
kyselina zoledrónová

2. LIEČIVO

Jedna fľaša obsahuje 5 mg kyseliny zoledrónovej (ako monohydrátu).
Každý ml roztoku obsahuje 0,05 mg kyseliny zoledrónovej (ako monohydrátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: manitol, trinátriumcitrát a voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny roztok

spoločné balenie: 5 fliaš x 100 ml

spoločné balenie: 10 fliaš x 100 ml

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Na vnútrožilové použitie.
Len na jednorazové použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Po otvorení: 24 hodín pri 2°C - 8°C.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽA (s „BLUE BOX“)****1. NÁZOV LIEKU**

Kyselina zoledrónová Teva Generics 5 mg infúzny roztok vo fľašiach
kyselina zoledrónová

2. LIEČIVO

Jedna fľaša obsahuje 5 mg kyseliny zoledrónovej (ako monohydrátu).
Každý ml roztoku obsahuje 0,05 mg kyseliny zoledrónovej (ako monohydrátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Pomocné látky: manitol, trinátriumcitrát a voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny roztok
1 fľaša so 100 ml.

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Na vnútrožilové použitie.
Len na jednorazové použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP
Po otvorení: 24 hodín pri 2°C - 8°C.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**ŠTÍTOK NA FEAŠI****1. NÁZOV LIEKU**

Kyselina zoledrónová Teva Generics 5 mg infúzny roztok
kyselina zoledrónová

2. LIEČIVO

Jedna fľaša obsahuje 5 mg kyseliny zoledrónovej (ako monohydrátu).
Každý ml roztoku obsahuje 0,05 mg kyseliny zoledrónovej (ako monohydrátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: manitol, trinátriumcitrát a voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny roztok
100 ml

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Na vnútrožilové použitie.
Len na jednorazové použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ****8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP
Po otvorení: 24 hodín pri 2°C - 8°C.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**VAK****1. NÁZOV LIEKU**

Kyselina zoledrónová Teva Generics 5 mg infúzny roztok
kyselina zoledrónová

2. LIEČIVO

Jeden vak obsahuje 5 mg kyseliny zoledrónovej (ako monohydrátu).
Každý ml roztoku obsahuje 0,05 mg kyseliny zoledrónovej (ako monohydrátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: manitol, trinátriumcitrát a voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny roztok
100 ml

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Na vnútrožilové použitie.
Len na jednorazové použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP
Po otvorení: 24 hodín pri 2°C - 8°C.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 30°C.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA PRECHODNOM OBALE

PREBAL (bez „BLUE BOX“)

1. NÁZOV LIEKU

Kyselina zoledrónová Teva Generics 5 mg infúzny roztok
kyselina zoledrónová

2. LIEČIVO

Jeden vak obsahuje 5 mg kyseliny zoledrónovej (ako monohydrátu).
Každý ml roztoku obsahuje 0,05 mg kyseliny zoledrónovej (ako monohydrátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKOK

Pomocné látky: manitol, trinátriumcitrát a voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny roztok

1 vak so 100 ml

Súčasť spoločného balenia, samostatne nepredajné

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Na vnútrožilové použitie.

Len na jednorazové použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Po otvorení: 24 hodín pri 2°C - 8°C.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať pri teplote do 30°C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Z dôvodu neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽA (s „BLUE BOX“)****1. NÁZOV LIEKU**

Kyselina zoledrónová Teva Generics 5 mg infúzny roztok
kyselina zoledrónová

2. LIEČIVO

Jeden vak obsahuje 5 mg kyseliny zoledrónovej (ako monohydrátu).
Každý ml roztoku obsahuje 0,05 mg kyseliny zoledrónovej (ako monohydrátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: manitol, trinátriumcitrát a voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny roztok

spoločné balenie: 5 vakov x 100 ml

spoločné balenie: 10 vakov x 100 ml

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Na vnútrožilové použitie.

Len na jednorazové použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

Po otvorení: 24 hodín pri 2°C - 8°C.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať pri teplote do 30°C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Písomná informácia pre používateľa

Kyselina zoledrónová Teva Generics 5 mg infúzny roztok vo fľašiach kyselina zoledrónová

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vám podajú tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete

1. Čo je Kyselina zoledrónová Teva Generics a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Kyselinu zoledrónovú Teva Generics
3. Ako sa podáva Kyselina zoledrónová Teva Generics
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Kyselinu zoledrónovú Teva Generics
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Kyselina zoledrónová Teva Generics a na čo sa používa

Kyselina zoledrónová Teva Generics obsahuje liečivo kyselinu zoledrónovú. Patrí do skupiny liekov označovaných ako bisfosfonáty a používa sa na liečbu postmenopauzálnych žien a dospelých mužov s osteoporózou alebo osteoporózou vyvolanou liečbou steroidmi a Pagetovej choroby kostí u dospelých.

Osteoporóza

Osteoporóza je ochorenie, pri ktorom rednú a oslabujú sa kosti a ktoré je časté u žien po menopauze, ale ktoré sa môže vyskytnúť aj u mužov. V menopauze vaječníky ženy prestávajú tvoriť ženský hormón estrogén, ktorý pomáha udržiavať kosti zdravé. Po menopauze dochádza k úbytku kostnej hmoty, kosti sú slabšie a ľahšie sa lámu. Osteoporóza môže vzniknúť aj u mužov a žien pri dlhodobom používaní steroidov, ktoré môžu ovplyvniť pevnosť kostí. Mnohí pacienti s osteoporózou nepocitujú nijaké príznaky, ale aj tak im hrozí riziko zlomeniny, pretože osteoporóza kosti oslabila. Znížené hladiny pohlavných hormónov v krvnom obeh, najmä estrogénov, ktoré vznikli premenou androgénov, tiež zohrávajú úlohu pri pozvoľnejšej strate kostnej hmoty pozorovanej u mužov. U žien aj u mužov Kyselina zoledrónová Teva Generics kosti spevňuje, preto je menšia pravdepodobnosť, že sa zlomia. Kyselina zoledrónová Teva Generics sa používa aj u pacientov, ktorí si nedávno zlomili krčok stehnovej kosti pri ľahkom úraze, napríklad pri páde, a preto je u nich riziko ďalších zlomenín kostí.

Pagetova choroba kostí

Je normálne, že stará kosť zaniká a nahrádza ju nová kostná hmota. Tento proces sa nazýva prestavba kostí. Pri Pagetovej chorobe je prestavba kostí príliš rýchla a nová kosť sa tvorí neusporiadane, čo spôsobuje, že je slabšia ako normálne. Ak sa ochorenie nelieči, kosti sa môžu deformovať, bolieť a lámať sa. Účinkom Kyseliny zoledrónovej Teva Generics sa proces prestavby kostí vracia do normálu, zabezpečuje sa tvorba normálnej kosti, čím sa obnovuje pevnosť kostí.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Kyselinu zoledrónovú Teva Generics

Dôsledne dodržiavajte všetky pokyny, ktoré vám dá pred podaním Kyseliny zoledrónovej Teva Generics váš lekár, lekárnik alebo zdravotná sestra.

Kyselina zoledrónová Teva Generics sa vám nesmie podať:

- ak ste alergický na kyselinu zoledrónovú, iné bisfosfonáty alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak máte hypokalcémiu (znamená to, že hladiny vápnika vo vašej krvi sú príliš nízke).
- ak máte závažné ťažkosti s obličkami.
- ak ste tehotná.
- ak dojčíte.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako vám podajú Kyselinu zoledrónovú Teva Generics, obráťte sa na svojho lekára:

- ak sa liečite akýmkoľvek iným bisfosfonátom, pretože kombinované účinky týchto liekov užívaných spolu s Kyselinou zoledrónovou Teva Generics nie sú známe. Medzi tieto lieky patrí napr. Zometa alebo Aclasta (lieky, ktoré tiež obsahujú kyselinu zoledrónovú a používajú sa na liečbu rovnakého ochorenia alebo osteoporózy a iných nenádorových ochorení kostí).
- ak máte alebo ste mali ťažkosti s obličkami.
- ak nemôžete denne užívať výživové doplnky obsahujúce vápnik.
- ak vám chirurgicky odstránili z krku niektoré alebo všetky prísťitne telieska.
- ak vám odstránili časť tenkého čreva.

Predtým ako sa začne vaša liečba Kyselinou zoledrónovou Teva Generics, povedzte svojmu lekárovi, ak máte (alebo ste mali v minulosti) bolesti, opuch a trpnutie dásien alebo čeluste, alebo oboch, ak máte pocit ťažkej čeluste, alebo ak vám vypadol zub. Predtým ako vám ošetrí zuby alebo podstúpíte stomatochirurgický zákrok, povedzte svojmu zubnému lekárovi, že sa liečite Kyselinou zoledrónovou Teva Generics.

Kontrolné vyšetrenie

Lekár vám má vyšetriť krv, aby skontroloval funkciu vašich obličiek (hladinu kreatinínu) pred každou dávkou Kyseliny zoledrónovej Teva Generics. Je dôležité, aby ste podľa pokynov lekára vypili najmenej 2 poháre tekutín (napríklad vody) počas niekoľkých hodín pred podaním Kyseliny zoledrónovej Teva Generics.

Deti a dospievajúci

Kyselinu zoledrónovú Teva Generics sa neodporúča podávať ľuďom mladším ako 18 rokov. Použitie Kyseliny zoledrónovej Teva Generics u detí a dospievajúcich sa neskúmalo.

Iné lieky a Kyselina zoledrónová Teva Generics

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre.

Je zvlášť dôležité, aby váš lekár vedel o všetkých liekoch, ktoré užívate, najmä ak užívate akékoľvek lieky, o ktorých je známe, že poškodzujú obličky (napríklad aminoglykozidy), alebo diuretiká (tablety na odvodnenie), ktoré môžu vyvolať prílišnú stratu vody.

Tehotenstvo a dojčenie

Nesmiete dostať Kyselinu zoledrónovú Teva Generics, ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť.

Poradte sa so svojím lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako začnete používať tento liek.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Kyselina zoledrónová Teva Generics nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak počas používania Kyseliny zoledrónovej Teva Generics pocítite závraty, nevedzte vozidlo a neobsluhujte stroje, kým sa nebudete cítiť lepšie.

Kyselina zoledrónová Teva Generics obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 100 ml, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako sa podáva Kyselina zoledrónová Teva Generics

Dôsledne dodržiavajte všetky pokyny, ktoré vám dá váš lekár alebo zdravotná sestra. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo zdravotnej sestry.

Osteoporóza

Zvyčajná dávka je 5 mg a podá vám ju ako jednu infúziu do žily raz za rok váš lekár alebo zdravotná sestra. Podanie infúzie bude trvať najmenej 15 minút.

Ak ste si nedávno zlomili krčok stehnovej kosti, odporúča sa podať Kyselinu zoledrónovú Teva Generics dva alebo viac týždňov po operácii, pri ktorej vám ošetrili zlomeninu.

Je dôležité, aby ste podľa pokynov vášho lekára užívali výživové doplnky obsahujúce vápnik a vitamín D (napríklad tablety).

Pri osteoporóze trvá účinok Kyseliny zoledrónovej Teva Generics jeden rok. Váš lekár vám oznámi, kedy máte prísť na podanie ďalšej dávky.

Pagetova choroba

Zvyčajná dávka je 5 mg, ktorú vám podá ako začiatočnú infúziu do žily váš lekár alebo zdravotná sestra. Podanie infúzie bude trvať najmenej 15 minút. Kyselina zoledrónová Teva Generics môže účinkovať dlhšie než jeden rok a váš lekár vám oznámi, či liečbu znova potrebujete.

Váš lekár vám možno poradí, aby ste užívali výživové doplnky obsahujúce vápnik a vitamín D (napríklad tablety) najmenej prvých desať dní po podaní Kyseliny zoledrónovej Teva Generics. Je dôležité, aby ste dôsledne dodržiavali jeho rady, aby vám hladina vápnika v krvi príliš neklesla v období po infúzii. Váš lekár vám povie o príznakoch, ktoré sa spájajú s hypokalcémiou.

Kyselina zoledrónová Teva Generics a jedlo a nápoje

Dbajte na to, aby ste vypili dostatočné množstvo tekutín (najmenej jeden alebo dva poháre) pred podaním Kyseliny zoledrónovej Teva Generics a po ňom, tak ako vám to odporučil lekár. Pomôže to zabrániť odvodneniu. V deň, keď vám podajú Kyselinu zoledrónovú Teva Generics, môžete jesť ako zvyčajne. Je to zvlášť dôležité u pacientov, ktorí užívajú diuretiká (lieky na odvodnenie) a u starších pacientov.

Ak ste vynechali dávku Kyseliny zoledrónovej Teva Generics

Čo najskôr sa spojte s vaším lekárom alebo nemocnicou, aby ste si dohodli ďalšiu návštevu.

Pred ukončením liečby Kyselinou zoledrónovou Teva Generics

Ak zvažujete ukončenie liečby Kyselinou zoledrónovou Teva Generics, prídte na najbližšiu dohodnutú návštevu a porozprávajte sa o tom so svojím lekárom. Lekár vám poradí a rozhodne, ako dlho by ste sa mali liečiť Kyselinou zoledrónovou Teva Generics.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Vedľajšie účinky spojené s prvou infúziou sú veľmi časté (vyskytujú sa u viac ako 30% pacientov), ale sú menej časté po ďalších infúziách. Väčšina vedľajších účinkov, napríklad horúčka a zimnica, bolesť svalov alebo kĺbov a bolesť hlavy, sa vyskytne počas prvých troch dní po podaní dávky Kyseliny zoledrónovej Teva Generics. Príznaky bývajú zvyčajne mierne až stredne závažné a ustúpia do troch dní. Váš lekár vám môže odporučiť slabší liek proti bolesti, napríklad ibuprofén alebo paracetamol na zmiernenie týchto vedľajších účinkov. Pravdepodobnosť výskytu týchto vedľajších účinkov pri ďalších dávkach Kyseliny zoledrónovej Teva Generics klesá.

Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

Nepravidelný srdcový rytmus (fibrilácia predsiení) sa pozoroval u pacientok, ktoré dostávali Kyselinu zoledrónovú Teva Generics na liečbu postmenopauzálnnej osteoporózy. V súčasnosti nie je jasné, či tento nepravidelný srdcový rytmus vyvoláva Kyselina zoledrónová Teva Generics, ale ak sa u vás objavia takéto prejavy po podaní Kyseliny zoledrónovej Teva Generics, povedzte o tom svojmu lekárovi.

V mieste podania infúzie sa môže vyskytnúť opuch a/alebo bolesť.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

Kožné reakcie, napríklad sčervenanie.

Opuch, sčervenanie, bolesť a svrbenie očí alebo citlivosť očí na svetlo.

Neznáme (častotť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

Bolesť v ústach, zuboch a čeľusti, opuch alebo boľavé miesta v ústach, strata citlivosti alebo pocit ťažoby v čeľusti, alebo uvoľnenie zuba. Môžu to byť prejavy poškodenia čeľustnej kosti (osteonekróza). Ak sa u vás objavia takéto príznaky, ihneď o tom povedzte vášmu zubnému lekárovi.

Môžu sa vyskytnúť poruchy funkcie obličiek (napríklad znížená tvorba moču). Lekár vám má vyšetriť krv, aby skontroloval funkciu vašich obličiek pred každou dávkou Kyseliny zoledrónovej Teva Generics. Je dôležité, aby ste podľa pokynov lekára vypili najmenej 2 poháre tekutín (napríklad vody) počas niekoľkých hodín pred podaním Kyseliny zoledrónovej Teva Generics.

Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z vyššie uvedených vedľajších účinkov, okamžite sa spojte so svojím lekárom.

Kyselina zoledrónová Teva Generics môže vyvolať aj ďalšie vedľajšie účinky

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

Horúčka

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

Bolesť hlavy, závraty, nevoľnosť, vracanie, hnačka, bolesť svalov, bolesť kostí a/alebo kĺbov, bolesť v chrbte, ramenách alebo nohách, príznaky podobné chrípke (napríklad únava, zimnica, bolesť kĺbov a svalov), zimnica, pocit únavy a ľahostajnosti, slabosť, bolesť, pocit choroby.

U pacientov s Pagetovou chorobou boli hlásené prejavy spôsobené nízkou hladinou vápnika v krvi, napríklad svalové kŕče, strata citlivosti alebo pocit mravčenia najmä v oblasti okolo úst.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

Chríпка, infekcie horných dýchacích ciest, pokles počtu červených krviniek, strata chuti do jedenia, nespavosť, ospalosť, ktorá sa môže spájať so zhoršenou pozornosťou a bdelosťou, pocit mravčenia alebo znížená citlivosť, mimoriadna únava, chvenie, dočasná strata vedomia, infekcia alebo podráždenie alebo zápal očí spojený s bolestivosťou a sčervenaním, pocit závratu, zvýšený krvný tlak, nával tepla, kašeľ, dýchavičnosť, žalúdočná nevoľnosť, bolesť brucha, zápcha, suchosť v ústach, pálenie záhy, kožné vyrážky, nadmerné potenie, svrbenie, sčervenanie kože, bolesť šije,

stuhnutosť svalov, kostí a/alebo kĺbov, opuch kĺbov, svalové kŕče, bolesť v pleciach, bolesť hrudných svalov a hrudníka, zápal kĺbov, svalová slabosť, abnormálne výsledky testov funkcie obličiek, časté močenie, opuch rúk, členkov a chodidiel, smäd, bolesť zubov, poruchy vnímania chuti.

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)

Zriedkavo sa môže vyskytnúť nezvyčajná zlomenina stehnovej kosti, hlavne u pacientov, ktorí dostávajú dlhodobú liečbu osteoporózy. Ak sa u vás objaví bolesť, slabosť alebo nepríjemný pocit v stehne, bedre alebo v slabine, spojte sa so svojím lekárom, pretože to môže byť včasný príznak možnej zlomeniny stehnovej kosti.

Neznáme (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

Závažné alergické reakcie vrátane závratov a ťažkostí s dýchaním, opuch najmä tváre a hrdla, pokles krvného tlaku, odvodnenie následkom prejavov po podaní lieku, napríklad horúčky, vracania a hnačky.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Kyselinu zoledrónovú Teva Generics

Váš lekár, lekárnik alebo zdravotná sestra vedia, ako správne uchovávať Kyselinu zoledrónovú Teva Generics.

- Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení fľaše a škatule po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Neotvorená fľaša nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.
- Po otvorení fľaše je chemická a fyzikálna stabilita lieku preukázaná na 24 hodín pri teplote 2 až 8°C a 25°C. Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, používateľ zodpovedá za čas do použitia a podmienky pred použitím, čo normálne nemá byť dlhšie ako 24 hodín pri 2 až 8°C. Schladený roztok nechajte pred podaním zohriať na izbovú teplotu.
- Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete akékoľvek sfarbenie alebo cudzorodé častice v roztoku.
- Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Kyselina zoledrónová Teva Generics obsahuje

- Liečivo je kyselina zoledrónová. Jedna fľaša obsahuje 5 mg kyseliny zoledrónovej (ako monohydrátu). Každý ml roztoku obsahuje 0,05 mg kyseliny zoledrónovej (ako monohydrátu).
- Ďalšie zložky sú manitol, trinátriumcitrát a voda na injekciu.

Ako vyzerá Kyselina zoledrónová Teva Generics a obsah balenia

Kyselina zoledrónová Teva Generics je číry a bezfarebný infúzny roztok. Je dostupná v čírych plastových fľašiach. Každá fľaša obsahuje 100 ml roztoku. Dodáva sa vo veľkostiach balení obsahujúcich 1, 5 a 10 fliaš. Veľkosti balenia obsahujúce 5 a 10 fliaš sú dostupné iba v spoločných baleniach zložených z 5 alebo 10 balení, z ktorých každé obsahuje 1 fľašu.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holandsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel: +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

Teva Pharmaceuticals Ireland Tel: +353 51 321 740

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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

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

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

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

INFORMÁCIA PRE ZDRAVOTNÍCKYCH PRACOVNÍKOV

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Ako pripraviť a podať Kyselinu zoledrónovú Teva Generics

- Kyselina zoledrónová Teva Generics 5 mg infúzny roztok je pripravený na použitie.

Len na jednorazové použitie. Nespotrebovaný roztok sa má zlikvidovať. Má sa použiť len číry, nesfarbený roztok bez cudzorodých častíc. Kyselina zoledrónová Teva Generics sa nesmie miešať alebo podať intravenózne so žiadnym iným liekom a musí sa podať konštantnou rýchlosťou cez osobitnú infúznú súpravu s odvzdušnením. Infúzia nesmie trvať menej ako 15 minút. Kyselina zoledrónová Teva Generics nesmie prísť do styku so žiadnymi roztokmi obsahujúcimi vápnik. Ak je roztok schladený, nechajte ho pred podaním zohriať na izbovú teplotu. Počas prípravy infúzie sa musia dodržiavať aseptické postupy. Infúzia sa musí riadiť štandardnou medicínskou praxou.

Ako uchovávať Kyselinu zoledrónovú Teva Generics

- Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a fľaši po EXP.
- Neotvorená fľaša nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.
- Po otvorení fľaše sa má liek okamžite použiť, aby sa zabránilo mikrobiálnej kontaminácii. Ak sa nepoužije okamžite, používateľ zodpovedá za čas do použitia a podmienky pred použitím, čo normálne nemá byť dlhšie ako 24 hodín pri 2°C - 8°C. Schladený roztok nechajte pred podaním zohriať na izbovú teplotu.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Písomná informácia pre používateľa

Kyselina zoledrónová Teva Generics 5 mg infúzny roztok vo vakoch kyselina zoledrónová

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vám podajú tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete

1. Čo je Kyselina zoledrónová Teva Generics a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Kyselinu zoledrónovú Teva Generics
3. Ako sa podáva Kyselina zoledrónová Teva Generics
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Kyselinu zoledrónovú Teva Generics
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Kyselina zoledrónová Teva Generics a na čo sa používa

Kyselina zoledrónová Teva Generics obsahuje liečivo kyselinu zoledrónovú. Patrí do skupiny liekov označovaných ako bisfosfonáty a používa sa na liečbu postmenopauzálnych žien a dospelých mužov s osteoporózou alebo osteoporózou vyvolanou liečbou steroidmi a Pagetovej choroby kostí u dospelých.

Osteoporóza

Osteoporóza je ochorenie, pri ktorom rednú a oslabujú sa kosti a ktoré je časté u žien po menopauze, ale ktoré sa môže vyskytnúť aj u mužov. V menopauze vaječníky ženy prestávajú tvoriť ženský hormón estrogén, ktorý pomáha udržiavať kosti zdravé. Po menopauze dochádza k úbytku kostnej hmoty, kosti sú slabšie a ľahšie sa lámu. Osteoporóza môže vzniknúť aj u mužov a žien pri dlhodobom používaní steroidov, ktoré môžu ovplyvniť pevnosť kostí. Mnohí pacienti s osteoporózou nepocitujú nijaké príznaky, ale aj tak im hrozí riziko zlomeniny, pretože osteoporóza kosti oslabila. Znížené hladiny pohlavných hormónov v krvnom obeh, najmä estrogénov, ktoré vznikli premenou androgénov, tiež zohrávajú úlohu pri pozvoľnejšej strate kostnej hmoty pozorovanej u mužov. U žien aj u mužov Kyselina zoledrónová Teva Generics kosti spevňuje, preto je menšia pravdepodobnosť, že sa zlomia. Kyselina zoledrónová Teva Generics sa používa aj u pacientov, ktorí si nedávno zlomili krčok stehrovej kosti pri ľahkom úraze, napríklad pri páde, a preto je u nich riziko ďalších zlomenín kostí.

Pagetova choroba kostí

Je normálne, že stará kosť zaniká a nahrádza ju nová kostná hmota. Tento proces sa nazýva prestavba kostí. Pri Pagetovej chorobe je prestavba kostí príliš rýchla a nová kosť sa tvorí neusporiadane, čo spôsobuje, že je slabšia ako normálne. Ak sa ochorenie nelieči, kosti sa môžu deformovať, bolieť a lámať sa. Účinkom Kyseliny zoledrónovej Teva Generics sa proces prestavby kostí vracia do normálu, zabezpečuje sa tvorba normálnej kosti, čím sa obnovuje pevnosť kostí.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Kyselinu zoledrónovú Teva Generics

Dôsledne dodržiavajte všetky pokyny, ktoré vám dá pred podaním Kyseliny zoledrónovej Teva Generics váš lekár, lekárnik alebo zdravotná sestra.

Kyselina zoledrónová Teva Generics sa vám nesmie podať:

- ak ste alergický na kyselinu zoledrónovú, iné bisfosfonáty alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak máte hypokalcémiu (znamená to, že hladiny vápnika vo vašej krvi sú príliš nízke).
- ak máte závažné ťažkosti s obličkami.
- ak ste tehotná.
- ak dojčíte.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako vám podajú Kyselinu zoledrónovú Teva Generics, obráťte sa na svojho lekára:

- ak sa liečite akýmkoľvek iným bisfosfonátom, pretože kombinované účinky týchto liekov užívaných spolu s Kyselinou zoledrónovou Teva Generics nie sú známe. Medzi tieto lieky patrí napr. Zometa alebo Aclasta (lieky, ktoré tiež obsahujú kyselinu zoledrónovú a používajú sa na liečbu rovnakého ochorenia alebo osteoporózy a iných nenádorových ochorení kostí).
- ak máte alebo ste mali ťažkosti s obličkami.
- ak nemôžete denne užívať výživové doplnky obsahujúce vápnik.
- ak vám chirurgicky odstránili z krku niektoré alebo všetky prísťitne telieska.
- ak vám odstránili časť tenkého čreva.

Predtým ako sa začne vaša liečba Kyselinou zoledrónovou Teva Generics, povedzte svojmu lekárovi, ak máte (alebo ste mali v minulosti) bolesti, opuch a trpnutie dásien alebo čeluste, alebo oboch, ak máte pocit ťažkej čeluste, alebo ak vám vypadol zub. Predtým ako vám ošetrí zuby alebo podstúpíte stomatochirurgický zákrok, povedzte svojmu zubnému lekárovi, že sa liečite Kyselinou zoledrónovou Teva Generics.

Kontrolné vyšetrenie

Lekár vám má vyšetriť krv, aby skontroloval funkciu vašich obličiek (hladinu kreatinínu) pred každou dávkou Kyseliny zoledrónovej Teva Generics. Je dôležité, aby ste podľa pokynov lekára vypili najmenej 2 poháre tekutín (napríklad vody) počas niekoľkých hodín pred podaním Kyseliny zoledrónovej Teva Generics.

Deti a dospievajúci

Kyselinu zoledrónovú Teva Generics sa neodporúča podávať ľuďom mladším ako 18 rokov. Použitie Kyseliny zoledrónovej Teva Generics u detí a dospievajúcich sa neskúmalo.

Iné lieky a Kyselina zoledrónová Teva Generics

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre.

Je zvlášť dôležité, aby váš lekár vedel o všetkých liekoch, ktoré užívate, najmä ak užívate akékoľvek lieky, o ktorých je známe, že poškodzujú obličky (napríklad aminoglykozidy), alebo diuretiká (tablety na odvodnenie), ktoré môžu vyvolať prílišnú stratu vody.

Tehotenstvo a dojčenie

Nesmiete dostať Kyselinu zoledrónovú Teva Generics, ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť.

Poradte sa so svojím lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako začnete používať tento liek.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Kyselina zoledrónová Teva Generics nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak počas používania Kyseliny zoledrónovej Teva Generics pocítite závraty, nevedzte vozidlo a neobsluhujte stroje, kým sa nebudete cítiť lepšie.

Kyselina zoledrónová Teva Generics obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 100 ml, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako sa podáva Kyselina zoledrónová Teva Generics

Dôsledne dodržiavajte všetky pokyny, ktoré vám dá váš lekár alebo zdravotná sestra. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo zdravotnej sestry.

Osteoporóza

Zvyčajná dávka je 5 mg a podá vám ju ako jednu infúziu do žily raz za rok váš lekár alebo zdravotná sestra. Podanie infúzie bude trvať najmenej 15 minút.

Ak ste si nedávno zlomili krčok stehnovej kosti, odporúča sa podať Kyselinu zoledrónovú Teva Generics dva alebo viac týždňov po operácii, pri ktorej vám ošetrili zlomeninu.

Je dôležité, aby ste podľa pokynov vášho lekára užívali výživové doplnky obsahujúce vápnik a vitamín D (napríklad tablety).

Pri osteoporóze trvá účinok Kyseliny zoledrónovej Teva Generics jeden rok. váš lekár vám oznámi, kedy máte prísť na podanie ďalšej dávky.

Pagetova choroba

Zvyčajná dávka je 5 mg, ktorú vám podá ako začiatočnú infúziu do žily váš lekár alebo zdravotná sestra. Podanie infúzie bude trvať najmenej 15 minút. Kyselina zoledrónová Teva Generics môže účinkovať dlhšie než jeden rok a váš lekár vám oznámi, či liečbu znova potrebujete.

Váš lekár vám možno poradí, aby ste užívali výživové doplnky obsahujúce vápnik a vitamín D (napríklad tablety) najmenej prvých desať dní po podaní Kyseliny zoledrónovej Teva Generics. Je dôležité, aby ste dôsledne dodržiavali jeho rady, aby vám hladina vápnika v krvi príliš neklesla v období po infúzii. váš lekár vám povie o príznakoch, ktoré sa spájajú s hypokalcémiou.

Kyselina zoledrónová Teva Generics a jedlo a nápoje

Dbajte na to, aby ste vypili dostatočné množstvo tekutín (najmenej jeden alebo dva poháre) pred podaním Kyseliny zoledrónovej Teva Generics a po ňom, tak ako vám to odporučil lekár. Pomôže to zabrániť odvodneniu. V deň, keď vám podajú Kyselinu zoledrónovú Teva Generics, môžete jesť ako zvyčajne. Je to zvlášť dôležité u pacientov, ktorí užívajú diuretiká (lieky na odvodnenie) a u starších pacientov.

Ak ste vynechali dávku Kyseliny zoledrónovej Teva Generics

Čo najskôr sa spojte s vaším lekárom alebo nemocnicou, aby ste si dohodli ďalšiu návštevu.

Pred ukončením liečby Kyselinou zoledrónovou Teva Generics

Ak zvažujete ukončenie liečby Kyselinou zoledrónovou Teva Generics, prídte na najbližšiu dohodnutú návštevu a porozprávajte sa o tom so svojím lekárom. Lekár vám poradí a rozhodne, ako dlho by ste sa mali liečiť Kyselinou zoledrónovou Teva Generics.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Vedľajšie účinky spojené s prvou infúziou sú veľmi časté (vyskytujú sa u viac ako 30% pacientov), ale sú menej časté po ďalších infúziách. Väčšina vedľajších účinkov, napríklad horúčka a zimnica, bolesť svalov alebo kĺbov a bolesť hlavy, sa vyskytne počas prvých troch dní po podaní dávky Kyseliny zoledrónovej Teva Generics. Príznaky bývajú zvyčajne mierne až stredne závažné a ustúpia do troch dní. Váš lekár vám môže odporučiť slabší liek proti bolesti, napríklad ibuprofén alebo paracetamol na zmiernenie týchto vedľajších účinkov. Pravdepodobnosť výskytu týchto vedľajších účinkov pri ďalších dávkach Kyseliny zoledrónovej Teva Generics klesá.

Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

Nepravidelný srdcový rytmus (fibrilácia predsiení) sa pozoroval u pacientok, ktoré dostávali Kyselinu zoledrónovú Teva Generics na liečbu postmenopauzálnnej osteoporózy. V súčasnosti nie je jasné, či tento nepravidelný srdcový rytmus vyvoláva Kyselina zoledrónová Teva Generics, ale ak sa u vás objavia takéto prejavy po podaní Kyseliny zoledrónovej Teva Generics, povedzte o tom svojmu lekárovi.

V mieste podania infúzie sa môže vyskytnúť opuch a/alebo bolesť.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

Kožné reakcie, napríklad sčervenanie.

Opuch, sčervenanie, bolesť a svrbenie očí alebo citlivosť očí na svetlo.

Neznáme (častotť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

Bolesť v ústach, zuboch a čeľusti, opuch alebo boľavé miesta v ústach, strata citlivosti alebo pocit ťažoby v čeľusti, alebo uvoľnenie zuba. Môžu to byť prejavy poškodenia čeľustnej kosti (osteonekróza). Ak sa u vás objavia takéto príznaky, ihneď o tom povedzte vášmu zubnému lekárovi.

Môžu sa vyskytnúť poruchy funkcie obličiek (napríklad znížená tvorba moču). Lekár vám má vyšetriť krv, aby skontroloval funkciu vašich obličiek pred každou dávkou Kyseliny zoledrónovej Teva Generics. Je dôležité, aby ste podľa pokynov lekára vypili najmenej 2 poháre tekutín (napríklad vody) počas niekoľkých hodín pred podaním Kyseliny zoledrónovej Teva Generics.

Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z vyššie uvedených vedľajších účinkov, okamžite sa spojte so svojím lekárom.

Kyselina zoledrónová Teva Generics môže vyvolať aj ďalšie vedľajšie účinky

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

Horúčka

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

Bolesť hlavy, závraty, nevoľnosť, vracanie, hnačka, bolesť svalov, bolesť kostí a/alebo kĺbov, bolesť v chrbte, ramenách alebo nohách, príznaky podobné chrípke (napríklad únava, zimnica, bolesť kĺbov a svalov), zimnica, pocit únavy a ľahostajnosti, slabosť, bolesť, pocit choroby.

U pacientov s Pagetovou chorobou boli hlásené prejavy spôsobené nízkou hladinou vápnika v krvi, napríklad svalové kŕče, strata citlivosti alebo pocit mravčenia najmä v oblasti okolo úst.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

Chríпка, infekcie horných dýchacích ciest, pokles počtu červených krviniek, strata chuti do jedenia, nespavosť, ospalosť, ktorá sa môže spájať so zhoršenou pozornosťou a bdelosťou, pocit mravčenia alebo znížená citlivosť, mimoriadna únava, chvenie, dočasná strata vedomia, infekcia alebo podráždenie alebo zápal očí spojený s bolestivosťou a sčervenaním, pocit závratu, zvýšený krvný tlak, nával tepla, kašeľ, dýchavičnosť, žalúdočná nevoľnosť, bolesť brucha, zápcha, suchosť v ústach, pálenie záhy, kožné vyrážky, nadmerné potenie, svrbenie, sčervenanie kože, bolesť šije,

stuhnutosť svalov, kostí a/alebo kĺbov, opuch kĺbov, svalové kŕče, bolesť v pleciach, bolesť hrudných svalov a hrudníka, zápal kĺbov, svalová slabosť, abnormálne výsledky testov funkcie obličiek, časté močenie, opuch rúk, členkov a chodidiel, smäd, bolesť zubov, poruchy vnímania chuti.

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)

Zriedkavo sa môže vyskytnúť nezvyčajná zlomenina stehnovej kosti, hlavne u pacientov, ktorí dostávajú dlhodobú liečbu osteoporózy. Ak sa u vás objaví bolesť, slabosť alebo nepríjemný pocit v stehne, bedre alebo v slabine, spojte sa so svojím lekárom, pretože to môže byť včasný príznak možnej zlomeniny stehnovej kosti.

Neznáme (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

Závažné alergické reakcie vrátane závratov a ťažkostí s dýchaním, opuch najmä tváre a hrdla, pokles krvného tlaku, odvodnenie následkom prejavov po podaní lieku, napríklad horúčky, vracania a hnačky.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Kyselinu zoledrónovú Teva Generics

Váš lekár, lekárnik alebo zdravotná sestra vedia, ako správne uchovávať Kyselinu zoledrónovú Teva Generics.

- Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na vaku a škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Uchováajte pri teplote do 30°C.
- Po otvorení vaku je chemická a fyzikálna stabilita lieku preukázaná na 24 hodín pri teplote 2 až 8°C a 25°C. Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, používateľ zodpovedá za čas do použitia a podmienky pred použitím, čo normálne nemá byť dlhšie ako 24 hodín pri 2 až 8°C. Schladený roztok nechajte pred podaním zohriať na izbovú teplotu.
- Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete akékoľvek sfarbenie alebo cudzorodé častice v roztoku.
- Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Kyselina zoledrónová Teva Generics obsahuje

- Liečivo je kyselina zoledrónová. Jeden vak obsahuje 5 mg kyseliny zoledrónovej (ako monohydrátu). Každý ml roztoku obsahuje 0,05 mg kyseliny zoledrónovej (ako monohydrátu).
- Ďalšie zložky sú manitol, trinátriumpitrát a voda na injekciu.

Ako vyzerá Kyselina zoledrónová Teva Generics a obsah balenia

Kyselina zoledrónová Teva Generics je čirý a bezfarebný infúzny roztok. Je dostupná v polyolefinovom/styrén-etylén-butylénovom (SEB) fóliovom vaku s fóliovým prebalom. Každý vak obsahuje 100 ml roztoku. Dodáva sa v spoločných baleniach obsahujúcich 5 alebo 10 vakov.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holandsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel: +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

Teva Pharmaceuticals Ireland Tel: +353 51 321 740

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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

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

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

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

INFORMÁCIA PRE ZDRAVOTNÍCKYCH PRACOVNÍKOV

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Ako pripraviť a podať Kyselinu zoledrónovú Teva Generics vo vakoch

- Kyselina zoledrónová Teva Generics 5 mg infúzny roztok vo vakoch je pripravený na použitie.

Len na jednorazové použitie. Nespotrebovaný roztok sa má zlikvidovať. Má sa použiť len číry, nesfarbený roztok bez cudzorodých častíc. Kyselina zoledrónová Teva Generics sa nesmie miešať alebo podať intravenózne so žiadnym iným liekom a musí sa podať konštantnou rýchlosťou cez osobitnú infúznú súpravu s odvzdušnením. Infúzia nesmie trvať menej ako 15 minút. Kyselina zoledrónová Teva Generics nesmie prísť do styku so žiadnymi roztokmi obsahujúcimi vápnik. Ak je roztok schladený, nechajte ho pred podaním zohriať na izbovú teplotu. Počas prípravy infúzie sa musia dodržiavať aseptické postupy. Infúzia sa musí riadiť štandardnou medicínskou praxou.

Ako uchovávať Kyselinu zoledrónovú Teva Generics

- Tento liek uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na vaku.
- Uchovávajúte pri teplote do 30°C.
- Chemická a fyzikálna stabilita otvoreného lieku je preukázaná na 24 hodín pri teplote 2 až 8°C a 25°C. Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, používateľ zodpovedá za čas do použitia a podmienky pred použitím, čo normálne nemá byť dlhšie ako 24 hodín pri 2 až 8°C.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie