

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Kyselina zoledrónová Teva Pharma 5 mg infúzny roztok vo fľašiach

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá fľaša so 100 ml roztoku obsahuje 5 mg kyseliny zoledrónovej (ako monohydrát).

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

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 stehennej 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 kosti u dospelých.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Pacienti musia byť dostatočne hydratovaní pred podaním Kyseliny zoledrónovej Teva Pharma. Toto je zvlášť dôležité u starších osôb (≥ 65 rokov) a u pacientov, ktorí dostávajú diuretickú liečbu.

V súvislosti s podaním Kyseliny zoledrónovej Teva Pharma sa odporúča dostatočný príjem 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 Teva Pharma 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 Teva Pharma, najmä po 5 alebo viacerých rokoch používania.

U pacientov s nedávnou zlomeninou krčka stehennej kosti následkom minimálnej traumy sa odporúča podať infúziu kyseliny zoledrónovej najmenej dva týždne po ošetrení zlomeniny krčka stehennej kosti (pozri časť 5.1). U pacientov s nedávnou zlomeninou krčka stehennej 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 Teva Pharma majú predpisovať len lekári, ktorí majú skúsenosti s liečbou Pagetovej choroby kostí. Odporúčaná dávka je jednorazová intravenózna infúzia 5 mg Kyseliny zoledrónovej Teva Pharma. 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 Teva Pharma (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 Teva Pharma 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 (pozri časť 5.1).

Osobitné skupiny pacientov

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Kyselina zoledrónová Teva Pharma 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 poruchou 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 Teva Pharma sa podáva cez infúznú súpravu s odvzdušnením pomaly a konštantnou rýchlosťou. Infúzia nesmie trvať menej ako 15 minút. Informácie o infúzii Kyseliny zoledrónovej Teva Pharma, pozri časť 6.6.

Pacienti liečení Kyselinou zoledrónovou Teva Pharma majú dostať písomnú informáciu pre používateľa a kartu na pripomenutie pre pacienta.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo, na iné bisfosfonáty alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Pacienti s hypokalcémiou (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 Teva Pharma 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 pozorovala porucha 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 základnou poruchou 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 Teva Pharma.
- Prechodné zvýšenie kreatinínu v sére môže byť väčšie u pacientov so základnou poruchou funkcie obličiek.
- Monitorovanie kreatinínu v sére sa má zvážiť u rizikových pacientov.
- Kyselina zoledrónová Teva Pharma 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 Teva Pharma primerane hydratovať.
- Jednorazová dávka Kyseliny zoledrónovej Teva Pharma 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 príjmom vápnika a vitamínu D pred začatím liečby Kyselinou zoledrónovou Teva Pharma (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 Teva Pharma (pozri časť 4.8).

V súvislosti s podaním Kyseliny zoledrónovej Teva Pharma sa odporúča dostatočný príjem 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 Teva Pharma (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 Teva Pharma 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 po uvedení lieku na trh u pacientov, ktorí dostávali Kyselinu zoledrónovu Teva Pharma na liečbu osteoporózy (pozri časť 4.8).

Začiatok liečby alebo nového cyklu liečby sa má odložiť u pacientov s nezahojenými otvorenými léziami mäkkého tkaniva v ústach. Prehliadka chrupu s preventívnymi dentálnymi zákrokmi a stanovenie individuálneho pomeru prínosu a rizika sa odporúča pred liečbou Kyselinou zoledrónovou Teva Pharma u pacientov so sprievodnými rizikovými faktormi.

Pri hodnotení rizika vzniku osteonekrózy čeluste u pacienta sa má vziať do úvahy nasledovné:

- Účinnosť lieku, ktorý inhibuje resorpciu kostí (vyššie riziko pri silne účinných látkach), cesta podania (vyššie riziko pri parenterálnom podaní) a kumulatívna dávka liečby resorpcie kostí.
- Rakovina, sprievodné choroby (napr. anémia, koagulopatie, infekcia), fajčenie.
- Súbežná liečba: kortikosteroidy, chemoterapia, inhibítory angiogenézy, rádioterapia v oblasti hlavy a krku.
- Nedostatočná hygiena ústnej dutiny, ochorenie periodontu, zle priliehajúce zubné náhrady, ochorenie zubov v anamnéze, invazívne dentálne zákroky, napr. extrakcie zubov.

Všetkým pacientom sa má odporučiť, aby počas liečby kyselinou zoledrónovou udržiavali náležitú hygienu ústnej dutiny, chodili na bežné prehliadky chrupu a okamžite hlásili akékoľvek symptómy týkajúce sa úst, napr. uvoľnenie zuba, bolesť alebo opuch, nehojace sa bolestivé miesta alebo výtok. Invazívne dentálne zákroky sa počas liečby majú vykonávať opatrne a je potrebné sa im vyhnúť krátko pred podaním kyseliny zoledrónovej alebo po ňom.

Plán liečby pacientov, u ktorých sa vyvinie osteonekróza čeluste, majú zostaviť v úzkej spolupráci ošetrojúci lekár a zubný lekár alebo stomatochirurg, ktorý je odborníkom na osteonekrózu čeluste. Má sa zväžiť dočasné prerušenie liečby kyselinou zoledrónovou až do vymiznutia ochorenia a oslabenia faktorov prispievajúcich k riziku, pokiaľ je to možné.

Osteonekróza vonkajšieho zvukovodu

Pri používaní bisfosfonátov bola hlásená osteonekróza vonkajšieho zvukovodu, najmä v súvislosti s dlhodobou liečbou. K možným rizikovým faktorom osteonekrózy vonkajšieho zvukovodu patrí používanie steroidov a chemoterapia a/alebo miestne rizikové faktory, ako je infekcia alebo trauma. Možnosť osteonekrózy vonkajšieho zvukovodu treba zväžiť u pacientov užívajúcich bisfosfonáty, ktorí majú ušné symptómy vrátane chronických ušných infekcií.

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 suprakondylárnu 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 zväžiť 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

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

Na liečbu onkologických ochorení sú dostupné aj iné lieky s obsahom kyseliny zoledrónovej ako účinnej látky. Pacienti liečení Kyselinou zoledrónovou Teva Pharma nemajú byť súbežne liečení

týmito liekmi ani akýmikoľvek inými bisfosfonátmi, pretože kombinované účinky týchto liekov nie sú známe.

Pomocné látky

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

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 Teva Pharma 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 poruchou funkcie obličiek sa môže zvýšiť systémová expozícia súbežne podávaných liekov, ktoré sa vylučujú primárne obličkami.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v fertilnom veku

Kyselinu zoledrónovú Teva Pharma sa neodporúča užívať u žien vo fertilnom veku.

Gravidita

Kyselina zoledrónová Teva Pharma 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 reprodukčnú toxicitu vrátane malformácií (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí.

Dojčenie

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

Fertilita

Možné nežiaduce účinky kyseliny zoledrónovej na fertilitu rodičov a generáciu 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 krátko pred pôrodom, 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

Nežiaduce reakcie, napr. závraty, môžu ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

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: pyrexia (17,1 %), myalgia (7,8 %), ochorenie 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.

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>	Znížená chuť do jedla
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 paroftalmia
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, gastroezofageálny reflux, zápcha, suchosť úst, 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† (nežiaduca reakcia triedy bisfosfonátov)
	<i>Veľmi zriedkavé</i>	Osteonekróza vonkajšieho zvukovodu† (nežiaduca reakcia triedy bisfosfonátov)
	<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>	Porucha 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>	Pyrexia
	<i>Časté</i>	Ochorenie 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

Fibrilácia predsiení

V klinickom skúšaní HORIZON – Pivotal Fracture Trial [PFT] (pozri časť 5.1) bola celková incidencia fibrilácie predsiení 2,5 % (96 z 3 862) u pacientov, ktorí dostávali kyselinu zoledrónovú, a 1,9 % (75 z 3 852) u pacientov, ktorí dostávali placebo. Výskyt fibrilácie predsiení ako závažnej nežiaducej udalosti bol zvýšený u pacientov, ktorí dostávali kyselinu zoledrónovú (1,3 %) (51 z 3 862) v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo (0,6 %) (22 z 3 852). Mechanizmus, ktorý spôsobuje 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.

Skupinové účinky:

Porucha funkcie obličiek

Kyselina zoledrónová sa spájala s poruchou funkcie obličiek, ktoré sa prejavilo ako zhoršenie funkcie obličiek (t.j. zvýšenie kreatinínu v sére) a v zriedkavých prípadoch ako akútne zlyhanie obličiek. Porucha 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 súbežnom 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 skúšaniach pri osteoporóze bola zmena klírensu kreatinínu (stanovený každý rok pred podaním dávky) a incidencia zlyhania a zhoršenia funkcie obličiek porovnateľná počas troch rokov v liečebnej skupine s kyselinou zoledrónovou aj s 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.

Hypokalcémia

V klinických skúšaniach 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 hypokalcémie.

V klinických skúšaniach pri Pagetovej chorobe sa symptomatická hypokalcémia 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 skúšaniach pri Pagetovej chorobe. Frekvencia hypokalcémie bola oveľa nižšia po ďalších infúziách.

Všetky pacientky v klinickom skúšaní pri postmenopauzálnnej osteoporóze, pacienti v klinickom skúšaní prevencie klinických zlomenín po zlomenine krčka stehennej kosti a v klinických skúšaniach 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 stehennej 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. sčervenanie, opuch a/alebo bolesť.

Osteonekróza čeľuste

Prevažne u pacientov s malignitami, ktorí dostávali lieky inhibujúce resorpciu kostí vrátane kyseliny zoledrónovej, sa zaznamenali prípady osteonekrózy čeľuste (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. Prípady osteonekrózy čeľuste boli hlásené pri používaní Kyseliny zoledrónovej Teva Pharma po jej uvedení na trh.

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 na národné centrum hlásenia uvedené 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 hypokalcémiu, možno dosiahnuť zvrat perorálnou suplementáciou vápnika a/alebo intravenóznou infúziou glukonátu 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 stehennej kosti $\leq -1,5$ a najmenej dve malé alebo jednu stredne ťažkú existujúcu zlomeninu stavca; alebo T-skóre BMD krčka stehennej 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 stehennej 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.

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 incidencie zlomenín % (IS)	Relatívne zníženie incidencie 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 stehennej kosti

Pri kyseline zoledrónovej sa preukázal účinok pretrvávajúci počas 3 rokov, ktorý viedol k zníženiu rizika zlomenín krčka stehennej kosti o 41 % (95 % IS, 17 % až 58 %). Výskyt zlomenín krčka stehennej 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)
Akákoľvek 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 časových intervaloch (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 stehennej kosti o 5,1 % a v distálnej vretennej kosti o 3,2 %.

Histológia kostí

Biopsie kosti z bedrového hrebena 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 detekovateľné 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 neviedlo k ďalšiemu zníženiu markerov kostného obratu.

Účinnok 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 stehennej kosti (RFT)

Incidenca klinických zlomenín vrátane zlomenín stavcov, zlomenín iných kostí ako stavcov a zlomenín krčka stehennej 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 stehennej kosti následkom minimálnej traumy, ktorí boli sledovaní v priemere 2 roky počas liečby skúšaným liekom. Približne 42% pacientov malo T-skóre BMD krčka stehennej kosti nižšie ako -2,5 a približne 45% pacientov malo T-skóre BMD krčka stehennej 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 stehennej kosti a medián času podania infúzie bol približne šesť týždňov po ošetrení zlomeniny krčka stehennej kosti. Primárna premenná účinnosť bola incidencia klinických zlomenín počas trvania klinického skúšania.

Účinnok 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 stehennej kosti, ale pozorovala sa tendencia k zníženiu nových zlomenín krčka stehennej 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 stehennej kosti bola porovnateľná pri kyseline zoledrónovej (34 [3,2%]) a placebo (29 [2,7%]).

Účinok na minerálnu densitu kostí (BMD)

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

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 zaslepenom, 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 rizedronátom 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 rizedronátu 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 densitu kostí (BMD)

Zvýšenie BMD bolo významne väčšie v skupine liečenej kyselinou zoledrónovou v lumbálnej chrbtici a v krčku stehennej kosti po 12 mesiacoch v porovnaní s rizedronátom (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 rizedronáte (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 rizedronáte (priemerný rozdiel: 1,96 %; $p < 0,001$). Klinické skúšanie nebolo zamerané na preukázanie poklesu počtu klinických zlomenín v porovnaní s rizedronátom. Incidencia zlomenín bola 8 u pacientov liečených kyselinou zoledrónovou oproti 7 u pacientov liečených rizedronátom ($p=0,8055$).

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 – 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 rizedronátu 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 rizedronáte (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 rizedronáte.

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 rizedronátom, 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 rizedronáte (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 rizedronáte (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 markermi.

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií pre referenčný liek obsahujúci kyselinu zoledrónovú vo všetkých vekových 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 stehennej 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 ± 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 skupiny pacientov (pozri časť 4.2)

Porucha funkcie obličiek

Určil sa vzťah medzi obličkovým klírensom kyseliny zoledrónovej a klírensom kreatinínu, pričom obličkový klírens predstavoval 75 ± 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_(0-24hod), približne o 30 % až 40 % pri ľahkej až stredne ťažkej poruche 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 ľahkej ($Cl_{cr} = 50 - 80$ ml/min) a stredne ťažkej poruche funkcie obličiek po hodnotu klírensu kreatinínu 35 ml/min nie sú potrebné. Použitie Kyseliny zoledrónovej Teva Pharma 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 bolusu sa dobre znášané dávky znížovali s predlžujúcim 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 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/plod 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
Citronan sodný
Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Čas použiteľnosti

18 mesiacov

Po otvorení: Chemická a fyzikálna stabilita počas použitia bola preukázaná po dobu 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 teplote 2 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 gumy a utesnená hliníkovým viečkom, na ktorom je fialový plastový otvárací disk.
Každá fľaša obsahuje 100 ml roztoku.

Kyselina zoledrónová Teva Pharma sa dodáva v balení obsahujúcom 1 fľašu a v multibaleníach obsahujúcich 5 (5 x 1) alebo 10 (10 x 1) fliaš.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Len na jednorazové použitie.

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.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holandsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/12/772/001

EU/1/12/772/002

EU/1/12/772/005

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 16. august 2012

Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

1. NÁZOV LIEKU

Kyselina zoledrónová Teva Pharma 5 mg infúzny roztok vo vakoch

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

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

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 stehennej 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 Teva Pharma. Toto je zvlášť dôležité u starších osôb (≥ 65 rokov) a u pacientov, ktorí dostávajú diuretickú liečbu.

V súvislosti s podaním Kyseliny zoledrónovej Teva Pharma sa odporúča dostatočný príjem 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 Teva Pharma 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 Teva Pharma, najmä po 5 alebo viacerých rokoch používania.

U pacientov s nedávnou zlomeninou krčka stehennej kosti následkom minimálnej traumy sa odporúča podať infúziu kyseliny zoledrónovej najmenej dva týždne po ošetrení zlomeniny krčka stehennej kosti (pozri časť 5.1). U pacientov s nedávnou zlomeninou krčka stehennej 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 Teva Pharma majú predpisovať len lekári, ktorí majú skúsenosti s liečbou Pagetovej choroby kostí. Odporúčaná dávka je jednorazová intravenózna infúzia 5 mg Kyseliny zoledrónovej Teva Pharma. 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 Teva Pharma (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 Teva Pharma 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 (pozri časť 5.1).

Osobitné skupiny pacientov

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Kyselina zoledrónová Teva Pharma 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 poruchou 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 Teva Pharma sa podáva cez infúznú súpravu s odvzdušnením pomaly a konštantnou rýchlosťou. Infúzia nesmie trvať menej ako 15 minút. Informácie o infúzii Kyseliny zoledrónovej Teva Pharma, pozri časť 6.6.

Pacienti liečení Kyselinou zoledrónovou Teva Pharma majú dostať písomnú informáciu pre používateľa a kartu na pripomenutie pre pacienta.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo, na iné bisfosfonáty alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Pacienti s hypokalcémiou (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 Teva Pharma 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 pozorovala porucha 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 základnou poruchou 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 Teva Pharma.
- Prechodné zvýšenie kreatinínu v sére môže byť väčšie u pacientov so základnou poruchou funkcie obličiek.
- Monitorovanie kreatinínu v sére sa má zvážiť u rizikových pacientov.
- Kyselina zoledrónová Teva Pharma 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 Teva Pharma primerane hydratovať.
- Jednorazová dávka Kyseliny zoledrónovej Teva Pharma 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 príjmom vápnika a vitamínu D pred začatím liečby Kyselinou zoledrónovou Teva Pharma (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 Teva Pharma (pozri časť 4.8).

V súvislosti s podaním Kyseliny zoledrónovej Teva Pharma sa odporúča dostatočný príjem vápnika a vitamínu D. Okrem toho sa u pacientov s Pagetovou chorobou na liehavo odporúča zabezpečiť dostatočnú suplementáciu vápnika, zodpovedajúcu najmenej 500 mg elementárneho vápnika dvakrát denne, počas najmenej 10 dní po podaní Kyseliny zoledrónovej Teva Pharma (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 Teva Pharma 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 po uvedení lieku na trh u pacientov, ktorí dostávali Kyselinu zoledrónovú Teva Pharma na liečbu osteoporózy (pozri časť 4.8).

Začiatok liečby alebo nového cyklu liečby sa má odložiť u pacientov s nezahojenými otvorenými léziami mäkkého tkaniva v ústach. Prehliadka chrupu s preventívnymi dentálnymi zákrokmi a stanovenie individuálneho pomeru prínosu a rizika sa odporúča pred liečbou Kyselinou zoledrónovou Teva Pharma u pacientov so sprievodnými rizikovými faktormi.

Pri hodnotení rizika vzniku osteonekrózy čeľuste u pacienta sa má vziať do úvahy nasledovné:

- Účinnosť lieku, ktorý inhibuje resorpciu kostí (vyššie riziko pri silne účinných látkach), cesta podania (vyššie riziko pri parenterálnom podaní) a kumulatívna dávka liečby resorpcie kostí.
- Rakovina, sprievodné choroby (napr. anémia, koagulopatie, infekcia), fajčenie.
- Súbežná liečba: kortikosteroidy, chemoterapia, inhibítory angiogenézy, rádioterapia v oblasti hlavy a krku.
- Nedostatočná hygiena ústnej dutiny, ochorenie periodontu, zle priliehajúce zubné náhrady, ochorenie zubov v anamnéze, invazívne dentálne zákroky, napr. extrakcie zubov.

Všetkým pacientom sa má odporučiť, aby počas liečby kyselinou zoledrónovou udržiavali náležitú hygienu ústnej dutiny, chodili na bežné prehliadky chrupu a okamžite hlásili akékoľvek symptómy týkajúce sa úst, napr. uvoľnenie zuba, bolesť alebo opuch, nehojace sa bolestivé miesta alebo výtok. Invazívne dentálne zákroky sa počas liečby majú vykonávať opatrne a je potrebné sa im vyhnúť krátko pred podaním kyseliny zoledrónovej alebo po ňom.

Plán liečby pacientov, u ktorých sa vyvinie osteonekróza čeľuste, majú zostaviť v úzkej spolupráci ošetrojúci lekár a zubný lekár alebo stomatológ, ktorý je odborníkom na osteonekrózu čeľuste. Má sa zvážiť dočasné prerušenie liečby kyselinou zoledrónovou až do vymiznutia ochorenia a oslabenia faktorov prispievajúcich k riziku, pokiaľ je to možné.

Osteonekróza vonkajšieho zvukovodu

Pri používaní bisfosfonátov bola hlásená osteonekróza vonkajšieho zvukovodu, najmä v súvislosti s dlhodobou liečbou. K možným rizikovým faktorom osteonekrózy vonkajšieho zvukovodu patrí používanie steroidov a chemoterapia a/alebo miestne rizikové faktory, ako je infekcia alebo trauma. Možnosť osteonekrózy vonkajšieho zvukovodu treba zvážiť u pacientov užívajúcich bisfosfonáty, ktorí majú ušné symptómy vrátane chronických ušných infekcií.

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 suprakondylárnu 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

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

Na liečbu onkologických ochorení sú dostupné aj iné lieky s obsahom kyseliny zoledrónovej ako účinnej látky. Pacienti liečení Kyselinou zoledrónovou Teva Pharma nemajú byť súbežne liečení

týmito liekmi ani akýmikoľvek inými bisfosfonátmi, pretože kombinované účinky týchto liekov nie sú známe.

Pomocné látky

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

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 Teva Pharma 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 poruchou funkcie obličiek sa môže zvýšiť systémová expozícia súbežne podávaných liekov, ktoré sa vylučujú primárne obličkami.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v fertilnom veku

Kyselinu zoledrónovú Teva Pharma sa neodporúča užívať u žien vo fertilnom veku.

Gravidita

Kyselina zoledrónová Teva Pharma 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 reprodukčnú toxicitu vrátane malformácií (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí.

Dojčenie

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

Fertilita

Možné nežiaduce účinky kyseliny zoledrónovej na fertilitu rodičov a generáciu 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 krátko pred pôrodom, 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

Nežiaduce reakcie, napr. závraty, môžu ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

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: pyrexia (17,1 %), myalgia (7,8 %), ochorenie 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.

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>	Znížená chuť do jedla
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 paroftalmia
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, gastroezofageálny reflux, zápcha, suchosť úst, 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 chrčta, 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† (nežiaduca reakcia triedy bisfosfonátov)
	<i>Veľmi zriedkavé</i>	Osteonekróza vonkajšieho zvukovodu† (nežiaduca reakcia triedy bisfosfonátov)
	<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>	Porucha 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>	Pyrexia
	<i>Časté</i>	Ochorenie 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

Fibrilácia predsiení

V klinickom skúšaní HORIZON – Pivotal Fracture Trial [PFT] (pozri časť 5.1) bola celková incidencia fibrilácie predsiení 2,5 % (96 z 3 862) u pacientov, ktorí dostávali kyselinu zoledrónovú, a 1,9 % (75 z 3 852) u pacientov, ktorí dostávali placebo. Výskyt fibrilácie predsiení ako závažnej nežiaducej udalosti bol zvýšený u pacientov, ktorí dostávali kyselinu zoledrónovú (1,3 %) (51 z 3 862) v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo (0,6 %) (22 z 3 852). Mechanizmus, ktorý spôsobuje 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.

Skupinové účinky:

Porucha funkcie obličiek

Kyselina zoledrónová sa spájala s poruchou funkcie obličiek, ktoré sa prejavilo ako zhoršenie funkcie obličiek (t.j. zvýšenie kreatinínu v sére) a v zriedkavých prípadoch ako akútne zlyhanie obličiek. Porucha 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 súbežnom 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 skúšaniach pri osteoporóze bola zmena klírensu kreatinínu (stanovený každý rok pred podaním dávky) a incidencia zlyhania a zhoršenia funkcie obličiek porovnateľná počas troch rokov v liečebnej skupine s kyselinou zoledrónovou aj s 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.

Hypokalcémia

V klinických skúšaniach 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 hypokalcémie.

V klinických skúšaniach pri Pagetovej chorobe sa symptomatická hypokalcémia 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 skúšaniach pri Pagetovej chorobe. Frekvencia hypokalcémie bola oveľa nižšia po ďalších infúziách.

Všetky pacientky v klinickom skúšaní pri postmenopauzálnnej osteoporóze, pacienti v klinickom skúšaní prevencie klinických zlomenín po zlomenine krčka stehennej kosti a v klinických skúšaniach 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 stehennej 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. sčervenanie, opuch a/alebo bolesť.

Osteonekróza čeľuste

Prevažne u pacientov s malignitami, ktorí dostávali lieky inhibujúce resorpciu kostí vrátane kyseliny zoledrónovej sa zaznamenali prípady osteonekrózy čeľuste (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. Prípady osteonekrózy čeľuste boli hlásené pri používaní Kyseliny zoledrónovej Teva Pharma po jej uvedení na trh.

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 na národné centrum hlásenia uvedené 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 hypokalcémiu, možno dosiahnuť zvrat perorálnou suplementáciou vápnika a/alebo intravenóznou infúziou glukonátu 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 sprostredkovanej 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 stehennej kosti $\leq -1,5$ a najmenej dve malé alebo jednu stredne ťažkú existujúcu zlomeninu stavca; alebo T-skóre BMD krčka stehennej 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 stehennej 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.

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 stehennej kosti

Pri kyseline zoledrónovej sa preukázal účinok pretrvávajúci počas 3 rokov, ktorý viedol k zníženiu rizika zlomenín krčka stehennej kosti o 41 % (95 % IS, 17 % až 58 %). Výskyt zlomenín krčka stehennej 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)
Akákoľvek 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 časových intervaloch (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 stehennej kosti o 5,1 % a v distálnej vretennej kosti o 3,2 %.

Histológia kostí

Biopsie kosti z bedrového hrebena 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 detekovateľné 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 neviedlo k ďalšiemu zníženiu markerov kostného obratu.

Účinnok na telesnú výšku

V trojročnom klinickom skúšaní sa pri osteoporóze každoročne merala výška v stojaci pomocou 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 stehennej kosti (RFT)

Incidencia klinických zlomenín vrátane zlomenín stavcov, zlomenín iných kostí ako stavcov a zlomenín krčka stehennej 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 stehennej kosti následkom minimálnej traumy, ktorí boli sledovaní v priemere 2 roky počas liečby skúšaným liekom. Približne 42% pacientov malo T-skóre BMD krčka stehennej kosti nižšie ako -2,5 a približne 45% pacientov malo T-skóre BMD krčka stehennej 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 stehennej kosti a medián času podania infúzie bol približne šesť týždňov po ošetrení zlomeniny krčka stehennej kosti. Primárna premenná účinnosť bola incidencia klinických zlomenín počas trvania klinického skúšania.

Účinnok na všetky klinické zlomeniny

Incidence kľúčových klinických ukazovateľov zlomenín uvádza Tabuľka 4.

Tabuľka 4 Porovnania incidence 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 incidence 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) Vráťane klinických zlomenín hrudníka a klinických zlomenín lumbálnych stavcov				

Klinické skúšanie nebolo navrhnuté na stanovenie významných rozdielov v počte zlomenín krčka stehennej kosti, ale pozorovala sa tendencia k zníženiu nových zlomenín krčka stehennej 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 stehennej kosti bola porovnateľná pri kyseline zoledrónovej (34 [3,2%]) a placebe (29 [2,7%]).

Účinnok na minerálnu densitu kostí (BMD)

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

Účinnok na minerálnu densitu kostí (BMD)

Zvýšenie BMD bolo významne väčšie v skupine liečenej kyselinou zoledrónovou v lumbálnej chrbtici a v krčku stehennej kosti po 12 mesiacoch v porovnaní s rizedronátom (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 rizedronáte (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 rizedronáte (priemerný rozdiel: 1,96 %; $p < 0,001$). Klinické skúšanie nebolo zamerané na preukázanie poklesu počtu klinických zlomenín v porovnaní s rizedronátom. Incidencia zlomenín bola 8 u pacientov liečených kyselinou zoledrónovou oproti 7 u pacientov liečených rizedronátom ($p=0,8055$).

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 – 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 rizedronátu 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 rizedronáte (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 rizedronáte.

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 rizedronátom, 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 rizedronáte (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 rizedronáte (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 markermi.

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií pre referenčný liek obsahujúci kyselinu zoledrónovú vo všetkých vekových 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 stehennej 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 ± 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 skupiny pacientov (pozri časť 4.2)

Porucha funkcie obličiek

Určil sa vzťah medzi obličkovým klírensom kyseliny zoledrónovej a klírensom kreatinínu, pričom obličkový klírens predstavoval 75 ± 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_(0-24hod), približne o 30 % až 40 % pri ľahkej až stredne ťažkej poruche 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 ľahkej ($Cl_{cr} = 50 - 80$ ml/min) a stredne ťažkej poruche funkcie obličiek po hodnotu klírensu kreatinínu 35 ml/min nie sú potrebné. Použitie Kyseliny zoledrónovej Teva Pharma 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 bolusu sa dobre znášané dávky znížovali s predlžujúcim 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 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/plod 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
Citronan sodný
Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Čas použiteľnosti

18 mesiacov

Po otvorení: Chemická a fyzikálna stabilita počas použitia bola preukázaná po dobu 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 teplote 2 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 polyolefinový/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 Pharma sa dodáva v multibaleniach s 5 (5 x 1) alebo 10 (10 x 1) vakmi.

Na trh musia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Len na jednorazové použitie.

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.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holandsko

8. REGISTRAČNÉ <ČÍSLO(ČÍSLA)>

EU/1/12/772/003
EU/1/12/772/004

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 16. august 2012
Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

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

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holandsko

Tlačená písomná informácia pre používateľov 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

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených 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 vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

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).

• Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika

Držiteľ rozhodnutia o registrácii lieku má poskytnúť edukačný program určený všetkým lekárom, od ktorých sa očakáva, že budú predpisovať/používať Kyselinu zoledrónovú Teva Pharma na liečbu osteoporózy pred uvedením lieku na trh v členských krajinách. Držiteľ rozhodnutia o registrácii lieku musí súhlasiť s obsahom a formátom edukačného materiálu, spolu komunikačným plánom, s národnými kompetentnými autoritami v členských štátoch pred distribúciou edukačného programu. Edukačný program obsahuje nasledujúce:

- edukačný materiál pre lekárov
- edukačný materiál pre pacientov

Edukačný materiál pre lekárov má obsahovať nasledovné hlavné informácie:

- Je potrebné vypočítať klírens kreatinínu na základe aktuálnej telesnej hmotnosti pomocou Cockcroftovho-Gaultovho vzorca pred každým podaním Kyseliny zoledrónovej Teva Pharma
- Kontraindikácie u pacientov s klírensom kreatinínu < 35 ml/min
- Kontraindikácie v gravidite a laktácii u žien vzhľadom k potencionálnej teratogenicite
- Je potrebné zabezpečiť vhodnú hydratáciu pacienta, predovšetkým pacientov v pokročilom veku a tých, ktorí dostávajú diuretickú liečbu
- Je potrebné podať pomaly infúziu Kyseliny zoledrónovej Teva Pharma po dobu viac ako 15 minút
- Jednoročný dávkovací režim
- Všetkým pacientom majú byť poskytnuté edukačné materiály a majú byť poučení o:
 - o Potrebe primeraného doplnenia kalcia a vitamínu D, vhodnej fyzickej aktivity, zákazu fajčenia a zdravej stravy
 - o Hlavné znaky a príznaky závažných nežiaducich udalostí
 - o Kedy vyhľadať pomoc u poskytovateľa zdravotnej starostlivosti

Edukačný materiál pre pacientov má obsahovať nasledovné hlavné informácie:

- Kontraindikácie u žien v tehotenstve a dojčení
- Potrebe primeraného doplnenia kalcia a vitamínu D, vhodnej fyzickej aktivity, zákazu fajčenia a zdravej stravy
- Hlavné znaky a príznaky závažných nežiaducich udalostí
- Kedy vyhľadať pomoc u poskytovateľa zdravotnej starostlivosti

Balík informácií pre pacientov má tiež obsahovať nasledujúce dokumenty:

- Písomná informácia pre používateľa
- Karta na pripomenutie pre pacienta s údajmi o osteonekróze čeľuste

PRÍLOHA III
OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

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

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

2. LIEČIVO

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: Manitol, citrónan sodný a voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**Infúzny roztok**

1 fľaša so 100 ml. Zložky multibalenia sa nesmú predávať samostatne.

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

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

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

EXP

Po otvorení: 24 hodín pri teplote 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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holandsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(ČÍSLA)

EU/1/12/772/001 multibalenie s 5 fľašami
EU/1/12/772/002 multibalenie s 10 fľašami

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

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

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

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

2. LIEČIVO

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: Manitol, citrónan sodný a voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny roztok

Multibalenie: 5 fliaš so 100 ml
Multibalenie: 10 fliaš so 100 ml

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

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

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

EXP

Po otvorení: 24 hodín pri teplote 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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holandsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(ČÍSLA)

EU/1/12/772/001 multibalenie s 5 fľašami
EU/1/12/772/002 multibalenie s 10 fľašami

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.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

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

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

2. LIEČIVO

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: Manitol, citrónan sodný a voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny roztok
1 fľaša so 100 ml.

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

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

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

EXP

Po otvorení: 24 hodín pri teplote 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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holandsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(ČÍSLA)

EU/1/12/772/005 1 fľaša

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.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

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

Kyselina zoledrónová Teva Pharma 5 mg infúzny roztok
kyselina zoledrónová

2. LIEČIVO

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: Manitol, citrónan sodný a voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny roztok

100 ml

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

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

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

EXP

Po otvorení: 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holandsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(ČÍSLA)

EU/1/12/772/001 multibalenie s 5 fľašami
EU/1/12/772/002 multibalenie s 10 fľašami
EU/1/12/772/005 1 fľaša

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

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

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

Kyselina zoledrónová Teva Pharma 5 mg infúzny roztok
kyselina zoledrónová

2. LIEČIVO

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: Manitol, citrónan sodný a voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny roztok

100 ml

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

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

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

EXP

Po otvorení: 24 hodín pri teplote 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(ČÍSLA)

EU/1/12/772/003 multibalenie s 5 vakmi
EU/1/12/772/004 multibalenie s 10 vakmi

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****17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD****18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**PREBAL****1. NÁZOV LIEKU**

Kyselina zoledrónová Teva Pharma 5 mg infúzny roztok
kyselina zoledrónová

2. LIEČIVO

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: Manitol, citrónan sodný a voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny roztok

1 vak so 100 ml. Zložky multibalenia sa nesmú predávať samostatne.

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

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

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

EXP

Po otvorení: 24 hodín pri teplote 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(ČÍSLA)

EU/1/12/772/003 multibalenie s 5 vakmi
EU/1/12/772/004 multibalenie s 10 vakmi

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****17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD****18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA (s „BLUE BOX“)

1. NÁZOV LIEKU

Kyselina zoledrónová Teva Pharma 5 mg infúzny roztok
kyselina zoledrónová

2. LIEČIVO

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: Manitol, citrónan sodný a voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny roztok

Multibalenie: 5 vakov so 100 ml

Multibalenie: 10 vakov so 100 ml

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

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

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Po otvorení: 24 hodín pri teplote 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(ČÍSLA)

EU/1/12/772/003 multibalenie s 5 vakmi
EU/1/12/772/004 multibalenie s 10 vakmi

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.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Kyselina zoledrónová Teva Pharma 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. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete

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

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

Kyselina zoledrónová Teva Pharma 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 kortikosteroidmi, ktoré sa použili na liečbu zápalu, a Pagetovej choroby kostí u dospelých.

Osteoporóza

Osteoporóza je ochorenie, pri ktorom rednú a slabnú 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 nepociťujú 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 Pharma kosti spevňuje, a preto je menšia pravdepodobnosť, že sa zlomia. Kyselina zoledrónová Teva Pharma sa používa aj u pacientov, ktorí si nedávno zlomili krčok stehennej 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 kosti 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 Pharma 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 Pharma

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

Nesmiete dostať Kyselinu zoledrónovú Teva Pharma:

- 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

Obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru predtým, ako vám podajú Kyselinu zoledrónovú Teva Pharma:

- ak dostávate liečbu akýmkoľvek liekom, ktorý obsahuje kyselinu zoledrónovú, ktorá je liečivom v Kyseline zoledrónovej Teva Pharma (kyselina zoledrónová sa používa u dospelých pacientov s niektorými druhmi rakoviny na zabránenie komplikácií v kostiach alebo na zníženie množstva vápnika).
- 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 prištítné telieska.
- ak vám odstránili časť tenkého čreva.

Vedľajší účinok nazvaný osteonekróza čeľuste (poškodenie čeľustnej kosti) sa zaznamenal u pacientov, ktorí dostali na liečbu osteoporózy Kyselinu zoledrónovú Teva Pharma po jej uvedení na trh. Osteonekróza čeľuste sa môže vyskytnúť aj po ukončení liečby.

Je dôležité pokúsiť sa zabrániť vzniku osteonekrózy čeľuste, pretože to je bolestivé ochorenie, ktoré sa môže dať ťažko liečiť. Mali by ste urobiť niektoré bezpečnostné opatrenia, aby ste znížili riziko vzniku osteonekrózy čeľuste.

Predtým, ako dostanete liečbu Kyselinou zoledrónovou Teva Pharma, povedzte svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre, ak

- máte ťažkosti v ústach alebo so zubami, napríklad zlý stav chrupu, ochorenie ďasien alebo máte naplánované vytrhnutie zuba;
- nechodíte na bežné ošetrovanie zubov alebo ste dlho neboli na prehliadke chrupu;
- ste fajčiar (pretože to môže zvýšiť riziko ťažkostí so zubami);
- dostali ste v minulosti liečbu bisfosfonátom (použitým na liečbu alebo zabránenie chorôb kostí);
- užívate lieky nazývané kortikosteroidy (napríklad prednizolón alebo dexametazón);
- máte rakovinu.

Lekár vás možno požiada, aby ste si pred začatím liečby Kyselinou zoledrónovou Teva Pharma nechali vyšetriť chrup.

Počas liečby Kyselinou zoledrónovou Teva Pharma máte udržiavať náležitú hygienu ústnej dutiny (vrátane pravidelného čistenia zubov) a chodiť na preventívne prehliadky chrupu. Ak máte zubnú protézu, postarajte sa, aby správne priliehala. Ak chodíte na ošetrovanie zubov alebo máte podstúpiť stomatochirurgický zákrok (napríklad vytrhnutie zuba), povedzte svojmu lekárovi o tomto ošetrovaní zubov a povedzte svojmu zubnému lekárovi, že sa liečite Kyselinou zoledrónovou Teva Pharma. Okamžite kontaktujte svojho lekára a zubného lekára, ak sa u vás vyskytnú akékoľvek ťažkosti v ústach alebo so zubami, napríklad uvoľnenie zubov, bolesť alebo opuch, alebo nehojace sa bolestivé miesta alebo výtok, pretože to môžu byť príznaky osteonekrózy čeľuste.

Kontrolné vyšetrenie

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

Deti a dospievajúci

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

Iné lieky a Kyselina zoledrónová Teva Pharma

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

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

Tehotenstvo a dojčenie

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

Porad'te sa so svojim lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako začnete používať tento liek.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Ak počas používania Kyseliny zoledrónovej Teva Pharma pocítite závraty, neved'te vozidlá a neobsluhujte stroje, kým sa nebudete cítiť lepšie.

Kyselina zoledrónová Teva Pharma 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 Pharma

Dôsledne dodržiujte 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 stehennej kosti, odporúča sa podať Kyselínu zoledrónovú Teva Pharma 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 Pharma jeden rok. Váš lekár vám oznámi, kedy máte prísť na podanie ďalšej dávky.

Pagetova choroba

Na liečbu Pagetovej choroby majú Kyselínu zoledrónovej Teva Pharma predpisovať len lekári, ktorí majú skúsenosti s liečbou Pagetovej choroby kostí.

Zvyčajná dávka je 5 mg, ktoré vám podá ako začiatočnú infúziu do žily váš lekár alebo zdravotná sestra. Podanie infúzie bude trvať najmenej 15 minút. Kyselina zoledrónová Teva Pharma 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 (napr. tablety) najmenej prvých desať dní po podaní Kyseliny zoledrónovej Teva Pharma. 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 Pharma a jedlo a nápoje

Dbajte na to, aby ste vypili dostatočné množstvo tekutín (najmenej jeden alebo dva poháre) pred podaním Kyseliny zoledrónovej Teva Pharma a po ňom, tak ako vám to odporučil lekár. Pomôže to zabrániť odvodneniu. V deň, keď vám podajú Kyselinu zoledrónovú Teva Pharma, môžete jesť ako zvyčajne. Je to zvlášť dôležité u pacientov, ktorí užívajú diuretiká (lieky na odvodnenie) a u starších pacientov (vo veku 65 rokov alebo viac).

Ak ste vynechali dávku Kyseliny zoledrónovej Teva Pharma

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

Pred ukončením liečby Kyselinou zoledrónovou Teva Pharma

Ak zvažujete ukončenie liečby Kyselinou zoledrónovou Teva Pharma, prídte na najbližšiu dohodnutú návštevu a porozprávajte sa o tom so svojim lekárom. Lekár vám poradí a rozhodne, ako dlho sa máte liečiť Kyselinou zoledrónovou Teva Pharma.

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 Pharma. Príznaky bývajú zvyčajne mierne až stredne závažné a ustúpia do troch dní. Váš lekár vám môže odporučiť slabší liek proti bolesti, napríklad ibuprofen alebo paracetamol na zmiernenie týchto vedľajších účinkov. Pravdepodobnosť výskytu týchto vedľajších účinkov pri ďalších dávkach Kyseliny zoledrónovej Teva Pharma 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 Pharma na liečbu postmenopauzálnnej osteoporózy. V súčasnosti nie je jasné, či tento nepravidelný srdcový rytmus vyvoláva Kyselina zoledrónová Teva Pharma, ale ak sa u vás objavia takéto prejavy po podaní Kyseliny zoledrónovej Teva Pharma, povedzte o tom svojmu lekárovi.

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

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

Veľmi zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb)

Ak máte bolesť ucha, výtok z ucha a/alebo infekciu ucha, obráťte sa na svojho lekára. Mohli by to byť prejavy poškodenia kosti v uchu.

Neznáme (častotť nemožno odhadnúť z dostupných údajov)

Bolesť v ústach a/alebo čeľusti, opuch alebo nehojace sa boľavé miesta v ústach alebo na čeľusti, výtok, strata citlivosti alebo pocit ťažoby v čeľusti, alebo uvoľnenie zuba; môžu to byť príznaky poškodenia čeľuste (osteonekróza). Ak sa u vás objavia takéto príznaky počas liečby Kyselinou zoledrónovou Teva Pharma alebo po skončení liečby, ihneď o tom povedzte svojmu lekárovi a 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 Pharma. Je dôležité, aby ste podľa pokynov lekára vypili najmenej 2 poháre tekutín (napríklad vody) počas niekoľkých hodín pred podaním Kyseliny zoledrónovej Teva Pharma.

Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z vyššie uvedených vedľajších účinkov, okamžite kontaktujte svojho lekára.

Kyselina zoledrónová Teva Pharma 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 (napr. únava, zimnica, bolesť kĺbov a svalov), zimnica, pocit únavy a ľahostajnosti, slabosť, bolesť, pocit choroby, opuch a/alebo bolesť v mieste podania infúzie.

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 bolesťivosťou a sčervenaním, pocit závratu, zvýšený krvný tlak, nával tepla, kašeľ, dýchavičnosť, žalúdočná nevoľnosť, bolesť brucha, zápcha, suchosť úst, 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 alebo chodidiel, smäd, bolesť zubov, poruchy vnímania chuti.

Zriedkavé: môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb

Zriedkavo sa môže vyskytnúť nezvyčajná zlomenina stehennej kosti, hlavne u pacientov, ktorí sa dlhodobo liečia na osteoporózu. Ak sa u vás objaví bolesť, slabosť alebo nepríjemný pocit v stehne, bedre alebo v slabine, kontaktujte svojho lekára, pretože to môže byť prvotný príznak mozgovej zlomeniny stehennej kosti.

Neznáme (častotť nemožno 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, lekárnik 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 na **národné centrum hlásenia** uvedené v **Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Kyselinu zoledrónovú Teva Pharma

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

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

- Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a na štítku fľaše po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Neotvorená fľaša nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.
- Po otvorení fľaše bola chemická a fyzikálna stabilita počas použitia preukázaná po dobu 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 teplote 2 až 8 °C. Schladený roztok nechajte pred podaním zohriať na izbovú teplotu.
- Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete akékoľvek zafarbenie alebo 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 Pharma obsahuje

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

Ako vyzerá Kyselina zoledrónová Teva Pharma a obsah balenia

Kyselina zoledrónová Teva Pharma je číry a bezfarebný roztok. Dodáva sa v čírych plastových fľašiach. Každá fľaša obsahuje 100 ml roztoku. Dodáva sa v baleniach obsahujúcich 1, 5 a 10 fliaš. Balenie obsahujúce 5 a 10 fliaš je dostupné iba v multibaleníach s obsahom 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
H-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

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG,

Тел: +359 2 489 95 82

Belgique/Belgien
Tél/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, L-Irlanda
Tel: +353 51 321740

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

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

Eesti

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Slovenija

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

Ísland

ratiopharm Oy, Finnland
Sími: +358 20 180 5900

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Κύπρος

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

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 673 23 666

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1323 501 111

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>.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Ako pripraviť a podať Kyselinu zoledrónovú Teva Pharma

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

Len na jednorazové použitie. Všetok nepoužitý roztok sa má zlikvidovať. Má sa použiť len číry, nesfarbený roztok bez cudzorodých častíc. Kyselina zoledrónová Teva Pharma 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 Pharma 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 Pharma

- 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.

Písomná informácia pre používateľa

Kyselina zoledrónová Teva Pharma 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. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete

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

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

Kyselina zoledrónová Teva Pharma 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 kortikosteroidmi, ktoré sa použili na liečbu zápalu, a Pagetovej choroby kostí u dospelých.

Osteoporóza

Osteoporóza je ochorenie, pri ktorom rednú a slabnú 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 nepociťujú 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 Pharma kosti spevňuje, a preto je menšia pravdepodobnosť, že sa zlomia. Kyselina zoledrónová Teva Pharma sa používa aj u pacientov, ktorí si nedávno zlomili krčok stehennej 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 kosti 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 Pharma 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 Pharma

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

Nesmiete dostať Kyselinu zoledrónovú Teva Pharma

- 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

Obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru predtým, ako vám podajú Kyselinu zoledrónovú Teva Pharma:

- ak dostávate liečbu akýmkoľvek liekom, ktorý obsahuje kyselinu zoledrónovú, ktorá je liečivom v Kyseline zoledrónovej Teva Pharma (kyselina zoledrónová sa používa u dospelých pacientov s niektorými druhmi rakoviny na zabránenie komplikácií v kostiach alebo na zníženie množstva vápnika).
- 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 prištítné telieska.
- ak vám odstránili časť tenkého čreva.

Vedľajší účinok nazvaný osteonekróza čeľuste (poškodenie čeľustnej kosti) sa zaznamenal u pacientov, ktorí dostali na liečbu osteoporózy Kyselinu zoledrónovú Teva Pharma po jej uvedení na trh. Osteonekróza čeľuste sa môže vyskytnúť aj po ukončení liečby.

Je dôležité pokúsiť sa zabrániť vzniku osteonekrózy čeľuste, pretože to je bolestivé ochorenie, ktoré sa môže dať ťažko liečiť. Mali by ste urobiť niektoré bezpečnostné opatrenia, aby ste znížili riziko vzniku osteonekrózy čeľuste.

Predtým, ako dostanete liečbu Kyselinou zoledrónovou Teva Pharma, povedzte svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre, ak

- máte ťažkosti v ústach alebo so zubami, napríklad zlý stav chrupu, ochorenie ďasien alebo máte naplánované vytrhnutie zuba;
- nechodíte na bežné ošetrovanie zubov alebo ste dlho neboli na prehliadke chrupu;
- ste fajčiar (pretože to môže zvýšiť riziko ťažkostí so zubami);
- dostali ste v minulosti liečbu bisfosfonátom (použitým na liečbu alebo zabránenie chorôb kostí);
- užívate lieky nazývané kortikosteroidy (napríklad prednizolón alebo dexametazón);
- máte rakovinu.

Lekár vás možno požiada, aby ste si pred začatím liečby Kyselinou zoledrónovou Teva Pharma nechali vyšetriť chrup.

Počas liečby Kyselinou zoledrónovou Teva Pharma máte udržiavať náležitú hygienu ústnej dutiny (vrátane pravidelného čistenia zubov) a chodiť na preventívne prehliadky chrupu. Ak máte zubnú protézu, postarajte sa, aby správne priliehala. Ak chodíte na ošetrovanie zubov alebo máte podstúpiť stomatochirurgický zákrok (napríklad vytrhnutie zuba), povedzte svojmu lekárovi o tomto ošetrovaní zubov a povedzte svojmu zubnému lekárovi, že sa liečite Kyselinou zoledrónovou Teva Pharma. Okamžite kontaktujte svojho lekára a zubného lekára, ak sa u vás vyskytnú akékoľvek ťažkosti v ústach alebo so zubami, napríklad uvoľnenie zubov, bolesť alebo opuch, alebo nehojace sa bolestivé miesta alebo výtok, pretože to môžu byť príznaky osteonekrózy čeľuste.

Kontrolné vyšetrenie

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

Deti a dospievajúci

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

Iné lieky a Kyselina zoledrónová Teva Pharma

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

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

Tehotenstvo a dojčenie

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

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

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Ak počas používania Kyseliny zoledrónovej Teva Pharma pocítite závraty, neved'te vozidlá a neobsluhujte stroje, kým sa nebudete cítiť lepšie.

Kyselina zoledrónová Teva Pharma 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 Pharma

Dôsledne dodržiujte všetky pokyny, ktoré vám dá váš lekár alebo zdravotná sestra. Ak si nie ste niečím 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 stehennej kosti, odporúča sa podať Kyselínu zoledrónovú Teva Pharma 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 Pharma jeden rok. Váš lekár vám oznámi, kedy máte prísť na podanie ďalšej dávky.

Pagetova choroba

Na liečbu Pagetovej choroby majú Kyselínu zoledrónovej Teva Pharma predpisovať len lekári, ktorí majú skúsenosti s liečbou Pagetovej choroby kostí.

Zvyčajná dávka je 5 mg, ktoré vám podá ako začiatočnú infúziu do žily váš lekár alebo zdravotná sestra. Podanie infúzie bude trvať najmenej 15 minút. Kyselina zoledrónová Teva Pharma 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 (napr. tablety) najmenej prvých desať dní po podaní Kyseliny zoledrónovej Teva Pharma. 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 Pharma a jedlo a nápoje

Dbajte na to, aby ste vypili dostatočné množstvo tekutín (najmenej jeden alebo dva poháre) pred podaním Kyseliny zoledrónovej Teva Pharma a po ňom, tak ako vám to odporučil lekár. Pomôže to zabrániť odvodneniu. V deň, keď vám podajú Kyselinu zoledrónovú Teva Pharma, môžete jesť ako zvyčajne. Je to zvlášť dôležité u pacientov, ktorí užívajú diuretiká (lieky na odvodnenie) a u starších pacientov (vo veku 65 rokov alebo viac).

Ak ste vynechali dávku Kyseliny zoledrónovej Teva Pharma

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

Pred ukončením liečby Kyselinou zoledrónovou Teva Pharma

Ak zvažujete ukončenie liečby Kyselinou zoledrónovou Teva Pharma, prídte na najbližšiu dohodnutú návštevu a porozprávajte sa o tom so svojim lekárom. Lekár vám poradí a rozhodne, ako dlho sa máte liečiť Kyselinou zoledrónovou Teva Pharma.

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 Pharma. 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 Pharma 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 Pharma na liečbu postmenopauzálnnej osteoporózy. V súčasnosti nie je jasné, či tento nepravidelný srdcový rytmus vyvoláva Kyselina zoledrónová Teva Pharma, ale ak sa u vás objavia takéto prejavy po podaní Kyseliny zoledrónovej Teva Pharma, povedzte o tom svojmu lekárovi.

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

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

Veľmi zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb)

Ak máte bolesť ucha, výtok z ucha a/alebo infekciu ucha, obráťte sa na svojho lekára. Mohli by to byť prejavy poškodenia kosti v uchu.

Neznáme (častotť nemožno odhadnúť z dostupných údajov)

Bolesť v ústach a/alebo čeľusti, opuch alebo nehojace sa boľavé miesta v ústach alebo na čeľusti, výtok, strata citlivosti alebo pocit ťažoby v čeľusti, alebo uvoľnenie zuba ; môžu to byť príznaky poškodenia čeľuste (osteonekróza). Ak sa u vás objavia takéto príznaky počas liečby Kyselinou zoledrónovou Teva Pharma alebo po skončení liečby, ihneď o tom povedzte svojmu lekárovi a 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 Pharma. Je dôležité, aby ste podľa pokynov lekára vypili najmenej 2 poháre tekutín (napríklad vody) počas niekoľkých hodín pred podaním Kyseliny zoledrónovej Teva Pharma.

Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z vyššie uvedených vedľajších účinkov, okamžite kontaktujte svojho lekára.

Kyselina zoledrónová Teva Pharma 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 (napr. únava, zimnica, bolesť kĺbov a svalov), zimnica, pocit únavy a ľahostajnosti, slabosť, bolesť, pocit choroby, opuch a/alebo bolesť v mieste podania infúzie.

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 bolesťivosťou a sčervenaním, pocit závratu, zvýšený krvný tlak, nával tepla, kašeľ, dýchavičnosť, žalúdočná nevoľnosť, bolesť brucha, zápcha, suchosť úst, 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 alebo chodidiel, smäd, bolesť zubov, poruchy vnímania chuti.

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

Zriedkavo sa môže vyskytnúť nezvyčajná zlomenina stehennej kosti, hlavne u pacientov, ktorí sa dlhodobo liečia na osteoporózu. Ak sa u vás objaví bolesť, slabosť alebo nepríjemný pocit v stehne, bedre alebo v slabine, kontaktujte svojho lekára, pretože to môže byť prvotný príznak mozgovej zlomeniny stehennej kosti.

Neznáme (častotť nemožno 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, lekárnik 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 na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Kyselinu zoledrónovú Teva Pharma

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

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

- Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na škatuli a vaku po EXP. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Uchovávajte pri teplote do 30 °C.
- Po otvorení vaku bola chemická a fyzikálna stabilita počas použitia preukázaná po dobu 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 teplote 2 až 8 °C. Schladený roztok nechajte pred podaním zohriať na izbovú teplotu.
- Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete akékoľvek zafarbenie alebo 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 Pharma obsahuje

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

Ako vyzerá Kyselina zoledrónová Teva Pharma a obsah balenia

Kyselina zoledrónová Teva Pharma je číry a bezfarebný roztok. Dodáva sa v polyolefinovom/styrén-etylén-butylénovom (SEB) fóliovom vaku s fóliovým prebalom. Každý vak obsahuje 100 ml roztoku. Dodáva sa v multibaleníach 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
H-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,
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Ísland

ratiopharm Oy, Finnland
Sími: +358 20 180 5900

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

UAB "Sicor Biotech" filiāle Latvijā
Tel: +371 673 23 666

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1323 501 111

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

Ďalšie zdroje informácií

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Ako pripraviť a podať Kyselinu zoledrónovú Teva Pharma

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

Len na jednorazové použitie. Všetok nepoužitý roztok sa má zlikvidovať. Má sa použiť len číry, nesfarbený roztok bez cudzorodých častíc. Kyselina zoledrónová Teva Pharma 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 Pharma 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 Pharma

- Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a vaku po EXP.
- Uchovávajte pri teplote do 30 °C.
- Po otvorení vaku bola chemická a fyzikálna stabilita počas použitia preukázaná po dobu 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 teplote 2 až 8 °C.