

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zoledronic Acid Accord 4 mg/5 ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička s 5 ml koncentrátu obsahuje acidum zoledronicum 4 mg (jako monohydrát).

Jeden ml koncentrátu obsahuje acidum zoledronicum 0,8 mg (jako monohydrát).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát)

Čirý a bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Zoledronic Acid Accord musí být předepisován a podáván pacientům pouze zdravotnickými pracovníky se zkušenostmi s intravenózním podáváním bisfosfonátů. Pacientům léčeným přípravkem Zoledronic Acid Accord má být k dispozici příbalová informace a patientská informační karta.

Dávkování

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

Dospělí a starší lidé

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

Pacientům by také měl být perorálně podáván denně doplněk 500 mg kalcia a 400 m.j. vitamínu D.

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

Léčba TIH

Dospělí a starší lidé

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

Zhoršená funkce ledvin

TIH:

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

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

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

U pacientů s kostními metastázami a s mírným nebo středně závažným postižením funkce ledvin před zahájením léčby, které bylo pro tuto skupinu pacientů definováno jako CLCr 30–60 ml/min, se doporučuje následující dávkování kyseliny zoledronové (viz bod 4.4):

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

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

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

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

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

Pediatrická populace

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

Způsob podání

Intravenózní podání.

Zoledronic Acid Accord 4 mg koncentrát pro infuzní roztok, dále naředěn ve 100 ml (viz bod 6.6), by měl být podáván jako jednorázová intravenózní infuze po dobu alespoň 15 minut.

U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin jsou doporučené snížené dávky kyseliny zoledronové (viz bod “Dávkování” výše a bod 4.4).

Instrukce pro přípravu redukováných dávek přípravku Zoledronic Acid Accord

Odeberte odpovídající objem potřebného koncentrátu následovně:

- 4,4 ml pro dávku 3,5 mg

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

Návod k naředění kyseliny zoledronové před jejím podáním je uveden v bodě 6.6. Odebrané množství koncentrátu musí být dále naředěno ve 100 ml sterilního roztoku 0,9% chloridu sodného nebo v roztoku 5% glukózy. Dávka musí být podána v jedné intravenózní infuzi po dobu nejméně 15 minut.

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

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

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecná

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

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

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

Zoledronic Acid Accord obsahuje stejnou léčivou látku jako Aclasta (kyselina zoledronová). Pacienti léčení Zoledronic Acid Accord nemají být současně léčeni Aclastou nebo jinými bisfosfonáty, protože kombinované účinky těchto látek nejsou známy.

Ledvinná nedostatečnost

U pacientů s TIH a zjištěným zhoršením funkce ledvin musí být velmi dobře posouzen jejich stav a zváženo, zda potenciální přínos léčby kyselinou zoledronovou převáží možné riziko léčby.

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

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

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

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

Jaterní nedostatečnost

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

Osteonekróza

Osteonekróza čelisti

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

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

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

- Účinnost bisfosfonátů (vyšší riziko pro vysoce účinné sloučeniny), cesta podání (vyšší riziko při parenterálním podání) a kumulovaná dávka bisfosfonátů.
- Maligní nádorové onemocnění, komorbidity (např. anémie, koagulopatie, infekce), kouření.
- Konkomitantní terapie: chemoterapie, inhibitory angiogeneze (viz bod 4.5), radioterapie krku a hlavy, kortikosteroidy.
- Stomatologická onemocnění v anamnéze, špatná ústní hygiena, periodontální onemocnění, invazivní stomatologické zákroky (např. extrakce zubů) a špatně naléhající zubní protézy.

Všichni pacienti mají být vyzváni, aby během léčby přípravkem Zolendronic Acid Accord udržovali dobrou ústní hygienu, absolvovali rutinní vyšetření chrupu a okamžitě hlásili jakékoli příznaky v ústech, jako je kývání zubů, bolest nebo otoky nebo nehojící se vředy nebo výtoky.

Během léčby mají být invazivní stomatologické procedury prováděny pouze po pečlivém vyhodnocení a při nastávajícím podávání kyseliny zoledronové mají být vyloučena. U pacientů, kde se osteonekróza čelisti vyvine během léčby bisfosfonáty, může stomatologický výkon zhoršit stav. Neexistují data, která by dokládala, že vysazení léčby bisfosfonáty snižuje u pacientů vyžadujících stomatologický výkon riziko osteonekrózy čelisti.

Plán léčby pacientů s OČ by měl být navržen v úzké spolupráci mezi ošetřujícím lékařem a dentistou nebo zubním chirurgem s odbornou znalostí OČ. Dokud se stav nezlepší a pokud možno nevymizí přispívající rizikové faktory, mělo by být zváženo dočasné přerušení léčby kyselinou zoledronovou.

Osteonekróza lokalizovaná v jiných částech těla

V souvislosti s léčbou bisfosfonáty byla hlášena osteonekróza zevního zvukovodu, zejména při dlouhodobém podávání. Mezi možné rizikové faktory osteonekrózy zevního zvukovodu patří používání steroidů a chemoterapie a/nebo lokální rizikové faktory, jako například infekce nebo trauma. Možnost vzniku osteonekrózy zevního zvukovodu je třeba zvážit u pacientů léčených bisfosfonáty, kteří mají ušní symptomy včetně chronických infekcí ucha.

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

Bolesti pohybového systému

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

Atypické zlomeniny femuru

V souvislosti s léčbou bisfosfonáty byly hlášeny atypické subtrochanterické a diafyzární zlomeniny femuru, zejména u pacientů dlouhodobě léčených pro osteoporózu. Tyto příčné nebo krátké šikmé zlomeniny se mohou objevit kdekoli v celé délce femuru od oblasti těsně pod malým trochanterem až do části těsně nad suprakondylickým rozšířením. Tyto zlomeniny se objevují po minimálním traumatu nebo bez souvislosti s traumatem a u některých pacientů se mohou projevovat bolestí ve stehně nebo třísle, často sdružené na zobrazovacích vyšetřeních s obrazem typickým pro stresové zlomeniny, týdnů až měsíců před manifestací kompletní zlomeniny femuru. Zlomeniny jsou často oboustranné, proto je nutné u pacientů léčených bisfosfonáty, kteří utrpěli zlomeninu diafýzy femuru, vyšetřit i kontralaterální femur. Rovněž bylo zaznamenáno špatné hojení těchto zlomenin. U pacientů, u kterých je podezření na atypickou zlomeninu femuru, je třeba při hodnocení jejich stavu zvážit i přerušení léčby bisfosfonáty, a to na základě zhodnocení prospěchu a rizika léčby u jednotlivého pacienta. Pacienty je třeba poučit, aby během léčby bisfosfonáty hlásili jakoukoli bolest v oblasti stehna, kyčle nebo třísla, a všechny pacienty, u kterých se tyto příznaky objeví, je třeba vyšetřit s ohledem na možnou inkompletní zlomeninu femuru.

Hypokalcemie

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

Zoledronic Acid Accord obsahuje sodík

Tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné injekční lahvičce, to znamená, že v podstatě neobsahuje „žádný sodík“. Pokud se však k naředění přípravku Zoledronic Acid Accord před podáním použije roztok obyčejné soli (0,9% roztok chloridu sodného), pak by přijatá dávka

sodíku byla vyšší.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

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

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

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

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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

Kojení

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Přehled bezpečnostního profilu

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

Následují významná identifikovaná rizika kyseliny zoledronové ve schválených indikacích: Porucha funkce ledvin, osteonekróza čelisti, reakce akutní fáze, hypokalcemie, fibrilace síní, anafylaxe, intersticiální onemocnění plic. Frekvence pro každé z těchto identifikovaných rizik jsou uvedeny v Tabulce 1.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Následující nežádoucí účinky, uvedené níže v tabulce 1, byly získány z klinických studií a postmarketingového sledování převážně při dlouhodobé léčbě 4 mg kyseliny zoledronové:

Tabulka 1

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

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Meně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)

Vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)

Velmi vzácné ($< 1/10\,000$)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>		
	Časté:	Anemie
	Méně časté:	Trombocytopenie, leukopenie
	Vzácné:	Pancytopenie
<i>Poruchy imunitního systému</i>		
	Méně časté:	Hypersenzitivní reakce
	Vzácné:	Angioneurotický edém
<i>Psychiatrické poruchy</i>		
	Méně časté:	Úzkost, poruchy spánku
	Vzácné:	Zmatenost
<i>Poruchy nervového systému</i>		
	Časté:	Bolesti hlavy
	Méně časté:	Závratě, parestezie, dysgeuzie, hypoestezie, hyperestezie, tremor, ospalost
	Velmi vzácné:	Křeče, hypoestézie a tetanie (v důsledku hypokalcémie)
<i>Poruchy oka</i>		
	Časté:	Konjunktivitida
	Méně časté:	Neostře vidění, skleritida a zánět očnice
	Vzácné:	Uveitida
	Velmi vzácné:	Episkleritida
<i>Srdeční poruchy</i>		
	Méně časté:	Hypertenze, hypotenze, fibrilace síní, hypotenze vedoucí k synkopě nebo oběhovému kolapsu
	Vzácné:	Bradykardie, srdeční arytmie (v důsledku hypokalcémie)
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>		
	Méně časté:	Dušnost, kašel, bronchokonstrikce
	Vzácné:	Intersticiální onemocnění plic
<i>Gastrointestinální poruchy</i>		
	Časté:	Nevolnost, zvracení, snížená chuť k jídlu

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

Popis vybraných nežádoucích účinků

Porucha funkce ledvin

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

Osteonekróza čelisti

Byly hlášeny případy osteonekrózyčelistí převážně u pacientů s nádorovým onemocněním léčených léčivými přípravky inhibujícími kostní resorpci, jako je kyselina zoledronová (viz bod 4.4). Mnoho těchto pacientů také dostávalo chemoterapii a kortikosteroidy a mělo příznaky lokální infekce včetně osteomyelitidy. Většina hlášení se týkala pacientů s rakovinou po extrakci zubu nebo jiném stomatochirurgickém výkonu.

Fibrilace síní

V jedné 3leté, randomizované, dvojité zaslepené kontrolované studii, která hodnotila účinnost a

bezpečnost kyseliny zoledronové 5 mg podávané jednou ročně oproti placebo při léčbě postmenopauzální osteoporózy (PMO), byl celkový výskyt fibrilace síní 2,5 % (96 z 3862) u pacientů užívajících kyselinu zoledronovou 5 mg a 1,9 % (75 z 3852) u pacientů s placebem. Četnost závažných případů fibrilace síní byla 1,3 % (51 z 3862) u pacientů užívajících kyselinu zoledronovou 5 mg a 0,6 % (22 z 3852) u pacientů užívajících placebo. Nepoměr pozorovaný v této studii nebyl zaznamenán v jiných studiích s kyselinou zoledronovou, včetně studií s kyselinou zoledronovou 4 mg podávanou každé 3-4 týdny onkologickým pacientům. Příčina zvýšeného výskytu fibrilace síní v této jediné klinické studii není známa.

Reakce akutní fáze

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

Atypické zlomeniny femuru

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

Nežádoucí účinky spojené s hypokalcemií

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

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

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

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

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

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

První randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie srovnávala kyselinu zoledronovou 4 mg s placebem v prevenci kostních příhod (SREs = Skeletal Related Events) u pacientů s karcinomem prostaty. Kyselina zoledronová 4 mg významně snížila počet pacientů, u kterých došlo k výskytu alespoň jedné kostní příhody (SRE), prodloužila medián času do první SRE o > 5 měsíců a snížila roční výskyt příhod na pacienta – míru onemocnění kostí. Analýzy mnohočetných příhod ukázaly, ve srovnání s placebem, 36 % snížení rizika vývoje SRE ve skupině s kyselinou zoledronovou 4 mg. Pacienti dostávající kyselinu zoledronovou 4 mg hlásili nižší nárůst bolestivosti než ti, kteří dostávali placebo, a rozdíl dosáhl významnosti v měsících 3, 9, 21 a 24. U pacientů dostávajících kyselinu zoledronovou 4 mg byl nižší výskyt patologických zlomenin. U pacientů s blastickými lézemi byl léčebný efekt méně zřejmý. Výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 2.

Ve druhé studii, kde byly zahrnuty solidní nádory jiné než karcinomy prsu a prostaty, snížila kyselina zoledronová 4 mg významně počet pacientů s SRE a prodloužila medián času do první kostní příhody na > 2 měsíce a snížila poměr kostní morbidit. Analýza mnohočetných příhod ukázala 30,7 % snížení rizika ve vývoji kostních příhod ve skupině léčené kyselinou zoledronovou 4 mg ve srovnání s placebem. Výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 3.

Tabulka 2: Výsledky účinnosti (pacienti s karcinomem prostaty a hormonální léčbou)

	<u>Jakákoliv SRE(+TIH)</u>		<u>Zlomeniny*</u>		<u>Radiační léčba kostí</u>	
	kyselina zoledronová 4 mg	Placebo	kyselina zoledronová 4 mg	Placebo	kyselina zoledronová 4 mg	Placebo
N	214	208	214	208	214	208
Procento pacientů s SRE (%)	38	49	17	25	26	33
p-hodnota	0,028		0,052		0,119	
Medián do vzniku SRE (dny)	488	321	NR	NR	NR	640
p-hodnota	0,009		0,020		0,055	
Míra postižení kostí	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
p-hodnota	0,005		0,023		0,060	
Snížení rizika mnohočetných příhod** (%)	36	-	NA	NA	NA	NA
p-hodnota	0,002		NA		NA	

* Zahrnuje vertebrální i nevertebrální zlomeniny

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

NR Nebylo dosaženo

NA Není aplikovatelné

Tabulka 3: Výsledky účinnosti (solidní nádory jiné než nádory prsu a prostaty)

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

*Zahrnuje vertebrální i nevertebrální zlomeniny

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

NR – Nebylo dosaženo

NA – Nebylo aplikovatelné

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

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

	Jakákoliv SRE (+TIH)		Zlomeniny*		Radiční léčba kostí	
	kyselina zoledronová 4 mg	Pam 90 mg	kyselina zoledronová 4 mg	Pam 90 mg	kyselina zoledronová 4 mg	Pam 90 mg
N	561	555	561	555	561	555
Procento pacientů s SRE (%)	48	52	37	39	19	24
p-hodnota	0,198		0,653		0,037	
Medián do vzniku SRE (dny)	376	356	NR	714	NR	NR
p-hodnota	0,151		0,672		0,026	
Míra postižení kostí	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
p-hodnota	0,084		0,614		0,015	
Snížení rizika mnohočetných příhod** (%)	16	-	NA	NA	NA	NA
p-hodnota	0,030		NA		NA	

*Zahrnuje vertebrální i nevertebrální zlomeniny

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

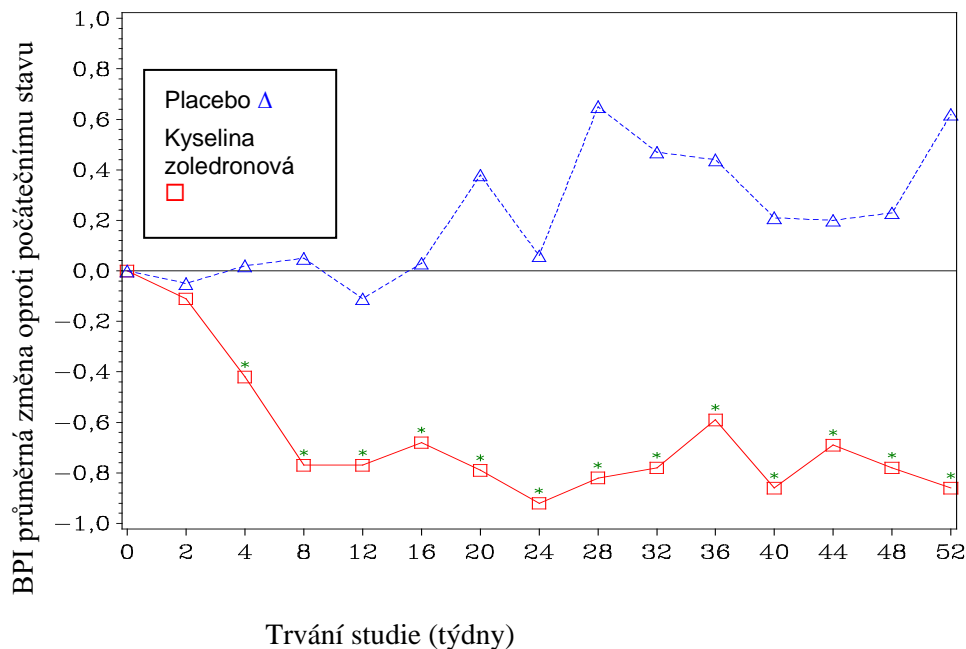
NR – Nebylo dosaženo
NA – Nebylo aplikovatelné

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

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

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

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



Studie CZOL446EUS122/SWOG

Primárním cílem této observační studie bylo odhadnout kumulativní výskyt osteonekrózy čelisti (OČ) za 3 roky u pacientů s nádorovým onemocněním s kostními metastázami, kteří dostávali kyselinu zoledronovou. Léčba inhibitory osteoklastů, jiná protinádorová léčba a péče o zuby probíhaly dle klinické indikace tak, aby bylo zajištěno, že léčebný přístup bude co možná nejlépe reprezentovat

běžnou lékařskou péčí. Před zahájením léčby bylo doporučeno provést základní zubní vyšetření, které však nebylo povinné.

Mezi 3 491 hodnocenými pacienty bylo potvrzeno 87 případů OČ. Celkový odhadovaný kumulativní výskyt potvrzené OČ za 3 roky byl 2,8 % (95% CI: 2,3-3,5 %). Míra výskytu byla 0,8 % v prvním roce a 2,0 % v druhém roce. Míra výskytu potvrzené OČ za 3 roky byla vyšší u pacientů s mnohočetným myelomem (4,3 %) a nižší u pacientů s karcinomem prsu (2,4 %). Počet případů potvrzené OČ byl statisticky významně vyšší u pacientů s mnohočetným myelomem ($p=0,03$) ve srovnání se skupinou pacientů s jinými nádorovými onemocněními.

Výsledky klinického hodnocení léčby TIH

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

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

Tabulka 5: Procento kompletních odpovědí ve dnech v kombinovaných studiích TIH

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

*p-hodnota značí statistickou významnost proti pamidronátu.

Střední doba k dosažení normokalcemie byla 4 dny. Střední doba do relapsu (znovuvýšení albuminem korigované hladiny kalcia v séru na $\geq 2,9$ mmol/l) byla u pacientů léčených kyselinou zoledronovou 30 až 40 dnů proti 17 dnům u pacientů léčených pamidronátem 90 mg (p -hodnoty: 0,001 pro 4 mg a 0,007 pro 8 mg kyseliny zoledronové). Mezi dvěma dávkami kyseliny zoledronové nebyly nalezeny statisticky významné rozdíly.

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

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

Pediatrická populace

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

Účinky intravenózně podávané kyseliny zoledronové v léčbě těžké formy osteogenesis imperfecta (typ I, III a IV) u pediatrických pacientů (věk 1 až 17 let) byly srovnávány s intravenózně podávaným pamidronátem v jedné mezinárodní, multicentrické, randomizované, otevřené studii se 74 pacienty v rameni s kyselinou zoledronovou a 76 pacienty v rameni s pamidronátem. Doba léčby ve studii byla

12 měsíců, léčbě předcházelo 4-9 týdnů období screeningu, během kterých byla po dobu nejméně 2 týdnů podávána suplementace vitamínu D a kalcia. V klinické studii byli pacienti ve věku 1 až méně než 3 roky léčeni dávkou 0,025 mg/kg kyseliny zoledronové (až do maximální jednotlivé dávky 0,35 mg) každé 3 měsíce a pacienti ve věku 3-17 let byli léčeni dávkou 0,05 mg/kg kyseliny zoledronové (až do maximální jednotlivé dávky 0,83 mg) každé 3 měsíce. Studie byla prodloužena za účelem vyhodnocení dlouhodobé celkové a renální bezpečnosti podávání kyseliny zoledronové jednou nebo dvakrát ročně v průběhu 12 měsíců prodloužené léčby u dětí, které dokončily 1 rok léčby kyselinou zoledronovou nebo pamidronátem v základní studii.

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

Nežádoucí účinky pozorované u této populace byly podobné účinkům dříve zjištěným u dospělých pacientů s pokročilými malignitami ovlivňujícími kosti (viz bod 4.8). Nežádoucí účinky řazené podle četností jsou uvedené v Tabulce 6.

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)

Vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)

Velmi vzácné ($< 1/10\ 000$)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

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

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po jednorázové a opakované 5 a 15 minutové infuzi 2, 4, 8 a 16 mg kyseliny zoledronové u 64 pacientů s kostními metastázami byly získány následující farmakokinetické údaje, které neprokázaly závislost na dávce.

Po zahájení infuze kyseliny zoledronové stouply rychle koncentrace kyseliny zoledronové v plazmě, dosáhly vrcholu na konci infuze, následoval rychlý pokles a za 4 hodiny byla koncentrace v plazmě < 10 % maximální koncentrace a za 24 hodin < 1 % maximální koncentrace. Pak následovalo dlouhé období nízké koncentrace, která nepřesahovala 0,1 % maximální koncentrace, před druhou infuzí kyseliny zoledronové 28. den.

Kyselina zoledronová podaná intravenózně je vylučována třífázovým procesem: rychlé dvojfázové mizení z krevního oběhu s poločasem $t_{1/2\alpha}$ 0,24 a $t_{1/2\beta}$ 1,87 hodiny je následováno dlouhou fází vylučování s terminálním poločasem vylučování $t_{1/2\gamma}$ 146 hodin. Po opakovaném podání za 28 dnů nebyla pozorována akumulace kyseliny zoledronové v plazmě. Kyselina zoledronová není metabolizována a je vylučována nezměněná ledvinami. Během prvních 24 hodin bylo močí vyloučeno 39 ± 16 % aplikované dávky, zatímco zbytek byl vázán převážně v kostní tkáni. Z kostní tkáně je velmi pomalu uvolňována zpět do krevního oběhu a vylučována ledvinami. Celková tělesná clearance je $5,04 \pm 2,5$ l/h, není závislá na dávce ani ovlivněna pohlavím, věkem, rasou a tělesnou hmotností. Proloužení doby infuze z 5 na 15 minut způsobí na konci infuze 30% pokles koncentrace kyseliny zoledronové, ale plocha pod křivkou plazmatické koncentrace versus čas není ovlivněna.

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

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

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

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

Zvláštní populace

Pediatričtí pacienti

Omezené farmakokinetické údaje u dětí s těžkou formou osteogenesis imperfecta naznačují, že

farmakokinetika kyseliny zoledronové je u dětí ve věku 3 až 17 let při obdobném dávkování v mg/kg podobná farmakokinetice u dospělých pacientů. Věk, tělesná hmotnost, pohlaví a clearance kreatininu neměly vliv na systémovou expozici kyseliny zoledronové.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita

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

Subchronická a chronická toxicita

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

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

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

Reprodukční toxicita

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

Mutagenita a kancerogenní účinek

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol (E421)
Natrium-citrát
Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Aby se zabránilo možným inkompatibilitám, musí být koncentrát Zoledronic Accid Accord ředěn pouze 0,9% roztokem chloridu sodného na injekci nebo 5% roztokem glukózy.

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

6.3 Doba použitelnosti

30 měsíců.

Chemická a fyzikální stabilita při používání byla prokázána po dobu 36 hodin při 2 °C – 8 °C.

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

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. Podmínky uchovávání rekonstituovaného infuzního roztoku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

5ml plastová injekční lahvička z průhledného cykloolefinového kopolymeru s chlorobutylovou kaučukovou zátkou a hliníkovým uzávěrem s pertlem.

Balení obsahuje 1, 4 nebo 10 injekčních lahviček.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Před podáním se 5 ml koncentrátu z jedné injekční lahvičky anebo objem koncentrátu odebraný podle potřeby musí dále ředit přidáním 100 ml infuzního roztoku bez kalcia (0,9% roztok chloridu sodného na injekci nebo 5% roztok glukózy).

Další informace o nakládání s přípravkem Zoledronic Acid Accord zahrnující instrukce o přípravě redukovaných dávek jsou uvedeny v bodě 4.2.

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

Smí být použit pouze čirý, bezbarvý roztok bez částic.

Zdravotnickým pracovníkům se důrazně doporučuje, aby nelikvidovali nevyužitý přípravek Zoledronic Acid Accord v domácím odpadním systému.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Španělsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/13/834/001

EU/1/13/834/002

EU/1/13/834/003

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 16.01.2014

Datum posledního prodloužení registrace: 20. listopadu 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

PŘÍLOHA II

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

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomiarska 50,95-200 Pabianice, Polsko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

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

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

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

Další opatření k minimalizaci rizik

Držitel rozhodnutí o registraci musí zajistit implemetaci patientské informační karty pojednávající o osteonekróze čelisti.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

SKLÁDACÍ KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zoledronic Acid Accord 4 mg / 5 ml koncentrát pro infuzní roztok
acidum zoledronicum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

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

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: mannitol (E421), natrium-citrát a vodu na injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok

1 injekční lahvička

4 injekční lahvičky

10 injekčních lahviček

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Intravenózní podání po naředění.

Pouze k jednorázovému použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Použijte okamžitě po naředění.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Španělsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/834/001-1 injekční lahvička
EU/1/13/834/002-4 injekční lahvičky
EU/1/13/834/003-10 injekčních lahviček

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

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

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA INJEKČNÍ LAHVIČCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Zoledronic Acid Accord 4 mg /5 ml sterilní koncentrát
acidum zoledronicum
Intravenózní podání po naředění

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

5 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Zoledronic Acid Accord 4 mg/5 ml koncentrát pro infuzní roztok acidum zoledronicum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než dostanete tento přípravek, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Zoledronic Acid Accord a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude Zoledronic Acid Accord podáván
3. Jak se Zoledronic Acid Accord používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Zoledronic Acid Accord uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Zoledronic Acid Accord a k čemu se používá

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

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

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude Zoledronic Acid Accord podáván

Pečlivě dodržujte všechny instrukce, které Vám dal Váš lékař.

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

Neužívejte Zoledronic Acid Accord:

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

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Zoledronic Acid Accord se poradte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou

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

- jestliže proděláváte **ošetření zubů** nebo máte podstoupit zubní chirurgický výkon, řekněte svému zubnímu lékaři, že užíváte Zoledronic Acid Accord a informujte Vašeho lékaře o léčbě vašeho chrupu.
- Během léčby přípravkem Zoledronic Acid Accord byste měl(a) dodržovat pečlivou ústní hygienu (včetně pravidelného čištění zubů) a podstoupit pravidelné zubní vyšetření.

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

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

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

Pacienti ve věku 65 let a starší

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

Děti a dospívající

Podávání přípravku Zoledronic Acid Accord dospívajícím a dětem do 18 let se nedoporučuje.

Další léčivé přípravky a Zoledronic Acid Accord

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

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

Těhotenství a kojení

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

Zoledronic Acid Accord Vám nesmí být podán, jestliže kojíte.

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

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

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

Zoledronic Acid Accord obsahuje sodík.

Tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné injekční lahvičce, to znamená, že v podstatě neobsahuje „žádny sodík“. Pokud Váš lékař použije k nařazení přípravku Zoledronic Acid Accord roztok obyčejné soli, dávka přijatého sodíku bude větší.

3. Jak se Zoledronic Acid Accord používá

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

Kolik přípravku Zoledronic Acid Accord se podává

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

Jak často se Zoledronic Acid Accord podává

- Pokud jste léčen za účelem prevence kostních komplikací způsobených metastázami v kostech, bude Vám podávána jedna infuze přípravku Zoledronic Acid Accord každé tři až čtyři týdny.
- Pokud jste léčen za účelem snížení množství vápníku v krvi, bude Vám zpravidla podána jedna infuze přípravku Zoledronic Acid Accord.

Jak se Zoledronic Acid Accord podává

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

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

Jestliže Vám bylo podáno více přípravku Zoledronic Acid Accord, než je doporučeno

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

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

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

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

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 lidí):

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

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

- Bolest v ústech, bolest zubů a/nebo čelisti, otoky nebo nehojící se vředy v ústech nebo na čelisti,

výtok, necitlivost nebo pocit těžké čelisti nebo vypadnutí zubu. Může jít o příznaky kostního poškození čelisti (osteonekróza). Pokud se u Vás projeví tyto příznaky během léčby přípravkem Zoledronic Acid Accord nebo po ukončení léčby, okamžitě to sdělte svému lékaři a zubnímu lékaři.

- Nepravidelný srdeční rytmus (fibrilace síní) byl zjištěn u pacientů, kteří užívali kyselinu zoledronovou k léčbě postmenopauzální osteoporózy. V současné době není jasné, zda kyselina zoledronová tento nepravidelný srdeční rytmus způsobuje, ale pokud se u Vás tyto příznaky po užití kyseliny zoledronové projeví, měl/a byste okamžitě informovat svého lékaře,.
- Závažné alergické reakce: dušnost, otoky zejména obličeje a krku.

Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1000 lidí):

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

Velmi vzácné (mohou postihnout až 1 z 10000 lidí):

- Jako následek nízkých hodnot vápníku: křeče, pocit necitlivosti a tetanie (sekundárně při hypokalcémii).
- Poradte se se svým lékařem, pokud máte bolest ucha, výtok z ucha a/nebo infekci ucha. Mohlo by se jednat o známky poškození kosti v uchu.
- Velmi vzácně se vyskytla osteonekróza postihující vyjma čelisti i jiné části těla, zejména kyčel nebo stehenní kost. Pokud se u Vás během léčby přípravkem Zoledronic acid Accord nebo po ukončení léčby objeví nová bolest, zhoršení bolesti či bolest a ztuhlost okamžitě to sdělte svému lékaři.

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

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 lidí):

- Nízká hladina fosfátů v krvi

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 lidí):

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

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

- Reakce přecitlivělosti.
- Nízký krevní tlak.
- Bolest na hrudi.
- Reakce na kůži (zarudnutí a zduření) v místě infuze, vyrážka, svědění.
- Vysoký krevní tlak, dušnost, závrať, úzkost, poruchy spánku, třes, brnění nebo necitlivost rukou nebo nohou, průjem, zácpa, bolest břicha, sucho v ústech.
- Nízký počet bílých krvinek a krevních destiček.
- Nízká hladina hořčiku a draslíku v krvi. Lékař je bude sledovat a provede nezbytná opatření.
- Zvýšení tělesné hmotnosti.
- Zvýšené pocení.
- Ospalost.
- Rozmazané vidění, slzení očí, citlivost očí na světlo.
- Náhlý pocit chladu s mdlobou, skleslostí nebo kolapsem.
- Obtíže při dýchání se sípotem nebo kašláním.
- Kopřivka.

Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1000 lidí):

- Zpomalený tlukot srdce.
- Zmatenost.
- Vzácně se mohou objevit neobvyklé zlomeniny stehenní kosti, zvláště u pacientů dlouhodobě léčených pro osteoporózu (řidnutí kostí). Pokud se u Vás objeví bolest, slabost nebo nepříjemné pocity v oblasti stehna, boku nebo třísla, kontaktujte svého lékaře, protože to mohou být časné příznaky možné zlomeniny stehenní kosti.
- Intersticiální onemocnění plic (zánět tkáně obklopující plicní sklípky).
- Příznaky podobné chřipce zahrnující artritidu a otoky kloubů.
- Bolestivé zarudnutí a/nebo otok očí.

Velmi vzácné (mohou postihnout až 1 z 10000 lidí):

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

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Zoledronic Acid Accord uchovávat

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

6. Obsah balení a další informace

Co Zoledronic Acid Accord obsahuje

- Léčivou látkou je acidum zoledronicum. Jedna injekční lahvička obsahuje acidum zoledronicum 4 mg (jako monohydrát).
- Dalšími složkami jsou: mannitol, natrium-citrát, voda na injekci.

Jak Zoledronic Acid Accord vypadá a co obsahuje toto balení

Zoledronic Acid Accord se dodává ve formě tekutého koncentrátu v injekční lahvičce. Jedna injekční lahvička obsahuje 4 mg kyseliny zoledronové.

Jedno balení obsahuje injekční lahvičku s koncentrátem. Zoledronic Acid Accord se dodává v balení, které obsahuje buď 1, 4 nebo 10 injekčních lahviček. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Španělsko

výrobce

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomiarska 50,95-200 Pabianice, Polsko

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

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

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Jak připravit a aplikovat Zoledronic Acid Accord

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

Nemíchejte koncentrát Zoledronic Acid Accord s roztoky obsahujícími kalcium nebo jiné dvojmocné kationty, jako je laktátový Ringerův roztok.

Pokyny pro přípravu nižších dávek přípravku Zoledronic Acid Accord:

Odeberte odpovídající objem tekutého koncentrátu podle následujících pokynů:

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

- Pouze pro jednorázové použití. Veškerý nepoužitý roztok má být zlikvidován. Smí být použit pouze čirý, bezbarvý roztok bez částic. Během přípravy infuze musí být dodržen aseptický postup.
- Chemická a fyzikální stabilita při používání byla prokázána po dobu 36 hodin při 2 °C – 8 °C. Z mikrobiologického hlediska má být naředěný infuzní roztok použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, je uchovávání před použitím v plné zodpovědnosti poskytovatele zdravotní péče. Normálně by doba uchovávání neměla být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C. Chlazený roztok musí být před podáním temperován na pokojovou teplotu.
- Roztok obsahující kyselinu zoledronovou se podává jako jednorázová 15minutová nitrožilní infuze v samostatném infuzním setu. Před aplikací a po aplikaci přípravku Zoledronic Acid Accord musí být posouzena hydratace pacienta a zajištěna jeho odpovídající hydratace.
- Studie provedené s několika typy infuzních hadiček vyrobených z polyvinylchloridu, polyethylenu a polypropylenu neprokázaly inkompatibilitu s přípravkem Zoledronic Acid Accord.
- Vzhledem k tomu, že o kompatibilitě přípravku Zoledronic Acid Accord s jinými intravenózně podávanými látkami nejsou žádné údaje, nesmí být Zoledronic Acid Accord mísen s jinými léky/látkami a měl by být vždy podáván samostatnými infuzními hadičkami.

Jak uchovávat Zoledronic Acid Accord

- Zoledronic Acid Accord uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.
- Zoledronic Acid Accord nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti uvedené na obalu.
- Neotevřená injekční lahvička nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.
- Naředěný infuzní roztok Zoledronic Acid Accord má být použit okamžitě, aby bylo zamezeno mikrobiální kontaminaci.