

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

Zoledronic acid Actavis 4 mg/5 ml infúzny koncentrát

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka s 5 ml koncentrátu obsahuje 4 mg kyseliny zoledrónovej (ako monohydrát).

Jeden ml koncentrátu obsahuje 0,8 mg kyseliny zoledrónovej (ako monohydrát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát (sterilný koncentrát).

Číry a bezfarebný infúzny koncentrát.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

- Prevencia príhod súvisiacich so skeletom (patologické zlomeniny, kompresia miechy, rádioterapia alebo chirurgický zákrok na kosti alebo hyperkalcémia vyvolaná nádorom) u dospelých pacientov s postihnutím kostí pri pokročilých malignitách.
- Liečba dospelých pacientov s hyperkalcémiou vyvolanou nádorom (TIH).

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Zoledronic acid Actavis smú predpisovať a podávať pacientom len zdravotnícki pracovníci, ktorí majú skúsenosti s intravenóznym podávaním bisfosfonátov. Pacienti liečení Zoledronic acid Actavis majú dostať písomnú informáciu pre používateľa a kartu na pripomenutie pre pacienta.

#### Dávkovanie

*Prevencia príhod súvisiacich so skeletom u pacientov s postihnutím kostí pri pokročilých malignitách  
Dospelí a starší ľudia*

Odporúčaná dávka pri prevencii príhod súvisiacich so skeletom u pacientov s postihnutím kostí pri pokročilých malignitách je 4 mg kyseliny zoledrónovej každé 3 až 4 týždne.

Pacientom sa má perorálne podávať aj doplnok 500 mg vápnika a 400 IU vitamínu D denne.

Pri rozhodovaní o liečbe na prevenciu príhod súvisiacich so skeletom u pacientov s metastázami v kostiach sa má vziať do úvahy, že účinok liečby sa prejaví za 2-3 mesiace.

#### Liečba TIH

*Dospelí a starší ľudia*

Odporúčaná dávka pri hyperkalcémii (vápnik v sére korigovaný podľa albumínu  $\geq 12,0$  mg/dl alebo 3,0 mmol/l) je jednorazová dávka 4 mg kyseliny zoledrónovej.

#### Porucha funkcie obličiek

*TIH:*

O liečbe Zoledronic acid Actavis u pacientov s TIH, ktorí majú aj ťažkú poruchu funkcie obličiek, sa má uvažovať len po vyhodnotení rizík a prínosu liečby. Z klinických skúšaní boli vylúčení pacienti

s kreatinínom v sére > 400 µmol/l alebo > 4,5 mg/dl. Nie je potrebné upraviť dávku u pacientov s TIIH s kreatinínom v sére < 400 µmol/l alebo < 4,5 mg/dl (pozri časť 4.4).

*Prevenia príhod súvisiacich so skeletom u pacientov s postihnutím kostí pri pokročilých malignitách:* Pri začatí liečby Zoledronic acid Actavis u pacientov s mnohopočetným myelómom alebo metastatickými léziami kostí pri solídnych nádoroch sa majú stanoviť kreatinín v sére a klírens kreatinínu (CLcr). CLcr sa vypočíta zo sérového kreatinínu pomocou Cockcroftovho-Gaultovho vzorca. Použitie Zoledronic acid Actavis sa neodporúča u pacientov, ktorí majú pred začatím liečby ťažkú poruchu funkcie obličiek, definovanú v tejto skupine pacientov ako CLcr < 30 ml/min. Z klinických skúšaní s kyselinou zoledrónovou boli vylúčení pacienti s kreatinínom v sére > 265 µmol/l alebo > 3,0 mg/dl.

U pacientov s metastázami v kostiach, ktorí majú pred začatím liečby ľahkú až stredne ťažkú poruchu funkcie obličiek, definovanú v tejto skupine pacientov ako CLcr 30–60 ml/min, sa odporúča nasledujúca dávka Zoledronic acid Actavis (pozri aj časť 4.4):

Východiskový klírens kreatinínu (ml/min)	Odporúčaná dávka Zoledronic acid Actavis *
> 60	4,0 mg kyseliny zoledrónovej
50–60	3,5 mg* kyseliny zoledrónovej
40–49	3,3 mg* kyseliny zoledrónovej
30–39	3,0 mg* kyseliny zoledrónovej

\*Dávky sa vypočítali za predpokladu cieľovej AUC 0,66 (mg•hod/l) (CLcr = 75 ml/min). Očakáva sa, že zníženými dávkami sa u pacientov s poruchou funkcie obličiek dosiahne rovnaká AUC, aká sa pozoruje u pacientov s klírensom kreatinínu 75 ml/min.

Po začatí liečby sa má stanoviť kreatinín v sére pred každou dávkou Zoledronic acid Actavis a liek sa nemá podať, ak sa zhoršila funkcia obličiek. V klinických skúšaní sa zhoršenie funkcie obličiek definovalo ako:

- Zvýšenie o 0,5 mg/dl alebo 44 µmol/l u pacientov s normálnou východiskovou hodnotou kreatinínu v sére (< 1,4 mg/dl alebo < 124 µmol/l);
- Zvýšenie o 1,0 mg/dl alebo 88 µmol/l u pacientov s abnormálnou východiskovou hodnotou kreatinínu (> 1,4 mg/dl alebo > 124 µmol/l).

V klinických skúšaní sa pokračovalo v liečbe kyselinou zoledrónovou, len ak sa hladina kreatinínu vrátila do rozmedzia 10 % nad východiskovou hodnotou (pozri časť 4.4). V liečbe Zoledronic acid Actavis sa má pokračovať s rovnakou dávkou, aká sa podávala pred prerušením liečby.

#### Pediatriká populácia

Bezpečnosť a účinnosť kyseliny zoledrónovej u detí vo veku 1 rok až 17 rokov neboli stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v časti 5.1, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

#### Spôsob podávania

Intravenózne použitie.

Zoledronic acid Actavis 4 mg/5 ml infúzny koncentrát, ďalej zriedený v 100 ml (pozri časť 6.6), sa má podať ako jednorazová intravenózna infúzia trvajúca nie menej ako 15 minút.

U pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sa odporúčajú znížené dávky kyseliny zoledrónovej (pozri časť „Dávkovanie“ vyššie a časť 4.4.).

#### Pokyny na prípravu znížených dávok Zoledronic acid Actavis

Podľa potreby odoberte nasledujúci príslušný objem koncentráту:

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

Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6. Odobraté množstvo koncentrátu sa musí zriediť 100 ml sterilného 0,9% m/V roztoku chloridu sodného alebo 5% m/V roztoku glukózy. Dávka sa musí podať ako jednorazová intravenózna infúzia trvajúca nie menej ako 15 minút.

Zoledronic acid Actavis sa nesmie miešať s infúznymi roztokmi obsahujúcimi vápnik alebo iné dvojmocné kationy, napr. Ringerovým roztokom s laktátom, a má sa podať ako jednorazový intravenózný roztok osobitnou infúznou súpravou.

Pacienti musia byť trvale dostatočne hydratovaní pred podaním Zoledronic acid Actavis a po ňom.

#### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivenosť na liečivo, iné bisfosfonáty alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Dojčenie (pozri časť 4.6).

#### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

##### Všeobecné

Pred podaním Zoledronic acid Actavis je nutné pacientov vyšetriť, aby sa overilo, či sú dostatočne hydratovaní.

U pacientov s rizikom zlyhania srdca je nutné vyvarovať sa nadbytočnej hydratácie.

Po začatí liečby Zoledronic acid Actavis sa majú starostlivo sledovať bežné metabolické parametre súvisiace s hyperkalciémiou, ako sú hladiny vápnika, fosfátu a horčíka v sére. Ak vznikne hypokalciémia, hypofosfatémia alebo hypomagneziémia, môže byť potrebná krátkodobá suplementárna liečba. Neliečení pacienti s hyperkalciémiou mávajú spravidla určitý stupeň poruchy funkcie obličiek, preto sa má zväziť starostlivé sledovanie funkcie obličiek.

Iné lieky obsahujúce kyselinu zoledrónovú ako liečivo sú dostupné v indikáciách osteoporózy a liečbe Pagetovej choroby kostí. Pacienti, ktorí sa liečia Zoledronic acid Actavis, sa nemajú súčasne liečiť takýmito liekmi alebo akýmkoľvek iným bisfosfonátom, pretože kombinované účinky týchto látok nie sú známe.

##### Insuficiencia obličiek

Stav pacientov s TIH a preukázaným zhoršením funkcie obličiek je nutné patrične zhodnotiť a zväziť, či prínos liečby Zoledronic acid Actavis je väčší ako jej možné riziko.

Pri rozhodovaní o tom, či pacientom s metastázami v kostiach podať preventívnu liečbu proti príhodám súvisiacim so skeletom, treba vziať do úvahy, že účinok liečby nastupuje za 2–3 mesiace.

Kyselina zoledrónová, používaná ako je uvedené v častiach 4.1 a 4.2, súvisela s hláseniami poruchy funkcie obličiek. Medzi faktory, ktoré môžu zvýšiť možnosť zhoršenia funkcie obličiek, patrí dehydratácia, už existujúca porucha funkcie obličiek, viaceré liečebné cykly kyselinou zoledrónovou a iných bisfosfonátov, ako aj použitie iných nefrotoxických liekov. Hoci sa podaním kyseliny zoledrónovej v dávke 4 mg počas 15 minút toto riziko zníži, zhoršenie funkcie obličiek sa napriek tomu môže vyskytnúť. Zhoršenie funkcie obličiek, progresia do zlyhania obličiek a dialýzy boli hlásené u pacientov po začiatkovej dávke alebo jednorazovej dávke 4 mg kyseliny zoledrónovej. K zvýšeniu kreatinínu v sére dochádza aj u niektorých pacientov pri chronickom podávaní kyseliny zoledrónovej v odporúčaných dávkach na prevenciu príhod súvisiacich so skeletom, aj keď zriedkavejšie.

Hladiny kreatinínu v sére pacientov sa majú stanoviť pred každou dávkou Zoledronic acid Actavis. Pri začatí liečby pacientov s metastázami v kostiach s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sa odporúčajú nižšie dávky kyseliny zoledrónovej. Pacientom, u ktorých sa dokáže zhoršenie funkcie obličiek počas liečby, sa Zoledronic acid Actavis nemá podať. Zoledronic acid Actavis sa má znovu

podat' len vtedy, keď sa ich kreatinín v sére vráti do rozmedzia 10 % nad východiskovú hodnotu. Liečba Zoledronic acid Actavis sa má znovu začať s rovnakou dávkou, aká sa podávala pred prerušením liečby.

Vzhľadom na prípadný účinok kyseliny zoledrónovej na funkciu obličiek, nedostatok klinických údajov o bezpečnosti u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek na začiatku liečby (v klinických skúšaní definované ako kreatinín v sére  $\geq 400 \mu\text{mol/l}$  alebo  $\geq 4,5 \text{ mg/dl}$  u pacientov s TIH a  $\geq 265 \mu\text{mol/l}$  alebo  $\geq 3,0 \text{ mg/dl}$  u pacientov s rakovinou a metastázami v kostiach) a len obmedzené farmakokinetické údaje u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek na začiatku liečby (klírens kreatinínu  $< 30 \text{ ml/min}$ ), použitie Zoledronic acid Actavis u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek sa neodporúča.

#### Insuficiencia pečene

Pretože sú dostupné len obmedzené klinické údaje o pacientoch so závažnou insuficienciou pečene, nemožno dať žiadne osobitné odporúčania pre túto skupinu pacientov.

#### Osteonekróza

##### Osteonekróza čeľuste

Osteonekróza čeľuste (ONJ, osteonecrosis of the jaw) sa zaznamenala menej často v klinických skúšaní u pacientov používajúcich kyselinu zoledrónovú. Postmarketingové skúsenosti a literatúra naznačujú vyššiu frekvenciu hlásení ONJ na základe typu nádoru (pokročilý karcinóm prsníka, mnohopočetný myelóm). Štúdia preukázala, že ONJ bola vyššia u pacientov s myelómom v porovnaní s inými druhmi rakoviny (pozri časť 5.1).

Začiatok liečby alebo nového cyklu liečby sa má odložiť u pacientov s nezahojenými otvorenými léziami mäkkého tkaniva v ústach, s výnimkou pohotovostných lekárskeho situácií. Prehliadka chrupu s vhodnými preventívnymi dentálnymi zákrokmi a stanovenie individuálneho pomeru prínosu a rizika sa odporúča pred liečbou bisfosfonátmi u pacientov so sprievodnými rizikovými faktormi.

Pri hodnotení individuálneho rizika vzniku ONJ u pacienta sa majú vziať do úvahy nasledujúce rizikové faktory:

- Účinnosť bisfosfonátu (vyššie riziko pri vysoko účinných látkach), cesta podania (vyššie riziko pri parenterálnom podaní) a kumulatívna dávka bisfosfonátu.
- Rakovina, sprievodné choroby (napr. anémia, koagulopatie, infekcia), fajčenie.
- Súbežná liečba; chemoterapia, inhibítory angiogenézy (pozri časť 4.5), rádioterapia krku a hlavy, kortikosteroidy.
- Choroba zubov v anamnéze, nedostatočná hygiena ústnej dutiny, choroba periodontu, invazívne dentálne zákroky (napr. extrakcie zubov) a nesprávne priliehajúce zubné protézy.

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

Dentálny chirurgický zákrok môže zhoršiť stav pacientov, u ktorých počas liečby bisfosfonátom vznikne osteonekróza čeľuste. Nie sú dostupné údaje, ktoré by ukázali, či prerušenie liečby bisfosfonátom znižuje riziko osteonekrózy čeľuste u pacientov, ktorí potrebujú dentálne zákroky.

Plán liečby pacientov, u ktorých sa vyvinie osteonekróza čeľuste, majú zostaviť v úzkej spolupráci ošetrojúci lekár a zubný lekár alebo stomatochirurg, 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 iných anatomických častí

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.

Vyskytli sa tiež sporadické hlásenia o osteonekróze iných častí vrátane bedra a stehennej kosti, ktoré sa zaznamenali prevažne u dospelých pacientov s malignitami liečených kyselinou zoledrónovou.

#### Bolesť svalov a kostí

Po uvedení na trh bola hlásená silná bolesť kostí, kĺbov a/alebo svalov, príležitostne znemožňujúca pohyblivosť u pacientov používajúcich kyselinu zoledrónovú. Takéto hlásenia však neboli časté. Čas do nástupu symptómov sa rôznil od jedného dňa do niekoľkých mesiacov od začatia liečby. U väčšiny pacientov sa symptómy zmiernili po skončení liečby. Podsúbor pacientov mal recidívu symptómov, keď sa im znovu podala kyselina zoledrónová alebo iný bisfosfonát.

#### Atypické zlomeniny stehennej kosti

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

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

#### Hypokalcémia

U pacientov liečených Zoledronic acid Actavis sa zaznamenala hypokalcémia. Popri prípadoch závažnej hypokalcémie sa sekundárne zaznamenali srdcové arytmie a neurologické nežiaduce udalosti (vrátane kŕčov, hypoestézie a tetanie). Zaznamenali sa prípady závažnej hypokalcémie vyžadujúcej hospitalizáciu. V niektorých prípadoch sa môže vyskytnúť hypokalcémia ohrozujúca život (pozri časť 4.8).

Pri podávaní kyseliny zoledrónovej s liekmi, ktoré spôsobujú hypokalcémiu, sa z dôvodu možných synergických účinkov končiacich závažnou hypokalcémiou odporúča opatrnosť (pozri časť 4.5). Pred začatím liečby kyselinou zoledrónovou sa má stanoviť vápnik v sére a musí sa upraviť hypokalcémia. Pacientom sa má podať dostatok doplnkov vápnika a vitamínu D.

#### Pomocná látka

##### *Sodík*

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

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

V klinických skúšaní sa kyselina zoledrónová, používaná ako je uvedené v častiach 4.1 a 4.2, podávala súčasne s bežne používanými protinádorovými liekmi, diuretikami, antibiotikami a analgetikami bez toho, aby sa vyskytli klinicky zjavné interakcie. Kyselina zoledrónová sa *in vitro* neviaže vo významnej miere na bielkoviny plazmy a neinhibuje ľudské enzýmy P450 (pozri časť 5.2), neuskutočnili sa žiadne formálne klinické interakčné štúdie.

Opatrnosť sa odporúča pri súčasnom podávaní bisfosfonátov s aminoglykozidmi, kalcitonínom alebo slučkovými diuretikami, pretože tieto skupiny liečiv môžu mať aditívny účinok, čo má za následok nižšiu hladinu vápnika v sére na dlhšiu dobu, ako sa požaduje (pozri časť 4.4).

Pri použití Zoledronic acid Actavis súčasne s inými potenciálne nefrotoxickými liekmi je nutná opatrnosť. Počas liečby sa musí venovať pozornosť aj možnému vzniku hypomagneziémie.

U pacientov s mnohopočetným myelómom sa môže zvýšiť riziko poruchy funkcie obličiek pri intravenóznom podaní Zoledronic acid Actavis v kombinácii s talidomidom.

Opatrnosť sa odporúča pri podávaní Zoledronic acid Actavis súbežne s liekmi s antiangiogénnym účinkom z dôvodu hlásení o zvýšenej incidencii ONJ u pacientov liečených súbežne týmito liekmi.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

##### Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití kyseliny zoledrónovej u gravidných žien. Štúdie reprodukčnej toxicity kyseliny zoledrónovej na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Zoledronic acid Actavis sa nemá používať počas gravidity. Ženy vo fertilnom veku je potrebné poučiť, aby sa vyhli otehotneniu.

##### Dojčenie

Nie je známe, či sa kyselina zoledrónová vylučuje do ľudského mlieka. Zoledronic acid Actavis je kontraindikovaná u dojčiacich žien (pozri časť 4.3).

##### Fertilita

Možné nežiaduce účinky kyseliny zoledrónovej na fertilitu generácie rodičov a F1 sa vyhodnotili u potkanov. Výsledkom boli vystupňované farmakologické účinky, pri ktorých sa predpokladá súvislosť s inhibíciou metabolizácie kostrového vápnika vyvolanou touto látkou, ktorá spôsobila hypokalcémiu v období pôrodu, čo je skupinový účinok bisfosfonátov, dystokiu a predčasné ukončenie štúdie. Tieto výsledky tak znemožnili stanovenie definitívneho účinku kyseliny zoledrónovej na fertilitu ľudí.

#### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Nežiaduce reakcie, ako sú závraty a somnolencia, môžu mať vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, preto je potrebná opatrnosť, keď sa Zoledronic acid Actavis použije v čase vedenia vozidiel a obsluhy strojov.

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

##### Súhrn profilu bezpečnosti

Do troch dní od podania kyseliny zoledrónovej, ako je uvedené v častiach 4.1 a 4.1, bola často hlásená reakcia akútnej fázy so symptómami, ktoré zahŕňali bolesť kostí, horúčku, únavu, bolesť kĺbov, bolesť svalov, zimnicu a artritídu s následným opuchom kĺbov; tieto symptómy obvykle ustúpia počas niekoľkých dní (pozri opis vybraných nežiaducich reakcií).

Významné identifikované riziká pri kyseline zoledrónovej v schválených indikáciách sú nasledovné: poškodenie funkcie obličiek, osteonekróza čeľuste, reakcia akútnej fázy, hypokalcémia, fibrilácia predsiení, anafylaxia, intersticiálna choroba pľúc. Frekvencia každého z týchto identifikovaných rizík je uvedená v Tabuľke 1.

##### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledujúce nežiaduce reakcie uvedené v Tabuľke 1 sa súhrnne zaznamenali po prevažne chronickej liečbe 4 mg kyseliny zoledrónovej v klinických skúšaníach a v hláseniach po uvedení lieku na trh:

**Tabuľka 1**

Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa frekvencie, najčastejšie ako prvé, pričom frekvencia je určená nasledovne: 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).

<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>	Časté: Menej časté: Zriedkavé:	Anémia Trombocytopénia, leukopénia Pancytopenia
<b>Poruchy imunitného systému</b>	Menej časté: Zriedkavé:	Reakcie z precitlivenosti Angioneurotický edém
<b>Psychické poruchy</b>	Menej časté: Zriedkavé:	Úzkosť, poruchy spánku Zmätenosť
<b>Poruchy nervového systému</b>	Časté: Menej časté: Veľmi zriedkavé:	Bolesť hlavy Závraty, parestézie, dysgeúzia, hypestézie, hyperestézie, tremor, somnolencia Kŕče, hypoestézia a tetania (sekundárne pri hypokalcémii)
<b>Poruchy oka</b>	Časté: Menej časté: Zriedkavé: Veľmi zriedkavé:	Konjunktivitída Neostré videnie, skleritída a zápal orbity Uveitída Episkleritída
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>	Menej časté: Zriedkavé:	Hypertenzia, hypotenzia, fibrilácia predsiení, hypotenzia spôsobujúca synkopu alebo obehový kolaps Bradykardia, srdcová arytmia (sekundárne pri hypokalcémii)
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	Menej časté: Zriedkavé:	Dyspnoe, kašeľ, bronchokonstrikcia Intersticiálna choroba pľúc
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	Časté: Menej časté:	Nauzea, vracanie, znížená chuť do jedla Hnačka, zápcha, bolesť brucha, dyspepsia, stomatitída, sucho v ústach
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	Menej časté:	Svrbenie, exantém (vrátane erytematózneho a makulárneho exantému), zvýšené potenie
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>	Časté: Menej časté: Veľmi zriedkavé:	Bolesť kostí, bolesť svalov, bolesť kĺbov, generalizovaná bolesť Svalové spazmy, osteonekróza čeľuste* Osteonekróza vonkajšieho zvukovodu (nežiaduca reakcia triedy bisfosfonátov) a iných anatomických častí vrátane stehennej kosti a bedra
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>	Časté: Menej časté: Zriedkavé:	Zhoršenie funkcie obličiek Akútne zlyhanie obličiek, hematúria, proteinúria Získaný Fanconiho syndróm



<b><i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i></b>	
Časté:	Horúčka, syndróm podobný chrípke (zahŕňajúci únavu, zimnicu, celkový pocit nevoľnosti a návaly tepla)
Menej časté:	Asténia, periférny edém, reakcie v mieste podania (zahŕňajúce bolesť, podráždenie, opuch a induráciu), bolesť na hrudi, zvýšenie telesnej hmotnosti, anafylaktická reakcia/šok, urtikária
Zriedkavé:	Artritída a opuch kĺbov ako symptómy reakcie akútnej fázy
<b><i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i></b>	
Veľmi časté:	Hypofosfatémia
Časté:	Zvýšenie kreatinínu a močoviny v krvi, hypokalcémia
Menej časté:	Hypomagneziémia, hypokaliémia
Zriedkavé:	Hyperkaliémia, hypernatriémia

### Opis vybraných nežiaducich reakcií

#### Porucha funkcie obličiek

Kyselina zoledrónová, používaná ako je uvedené v častiach 4.1 a 4.2, sa dávala do súvislosti s hláseniami o dysfunkcii obličiek. V súhrnnej analýze údajov o bezpečnosti kyseliny zoledrónovej v registrovaných skúšaní prevencie skeletálnych príhod u pacientov s pokročilými malignitami vrátane kostí, bola frekvencia suspektných nežiaducich príhod renálneho poškodenia vo vzťahu ku kyseline zoledrónovej (nežiaduce reakcie) nasledovná: viacnásobný myelóm (3,2%), karcinóm prostaty (3,1%), karcinóm prsníka (4,3%), nádory pľúc a iné solidné nádory (3,2%). Medzi faktory, ktoré môžu zvýšiť možnosť zhoršenia funkcie obličiek, patrí dehydratácia, už prítomná porucha funkcie obličiek, viaceré cykly kyseliny zoledrónovej alebo iných bisfosfonátov, ako aj súbežné použitie nefrotoxických liekov alebo podanie infúzie za kratší čas, než sa v súčasnosti odporúča. Zhoršenie funkcie obličiek progredujúce do zlyhania obličiek a dialýzy sa zaznamenalo u pacientov po úvodnej dávke alebo po jedinej dávke 4 mg kyseliny zoledrónovej (pozri časť 4.4).

#### Osteonekróza čeľuste

Prevažne u pacientov s rakovinou liečených liekmi inhibujúcimi resorpciu kosti, ako je kyselina zoledrónová, sa zaznamenali prípady osteonekrózy čeľuste (pozri časť 4.4). Mnohí z týchto pacientov tiež užívali chemoterapiu a kortikosteroidy a mali príznaky lokálnej infekcie vrátane osteomyelitídy. Väčšina hlásení sa týka pacientov s rakovinou po extrakcii zubov alebo iných dentálnych chirurgických zákrokoch.

#### Fibrilácia predsiení

V jednom randomizovanom, dvojito zaslepenom, kontrolovanom klinickom skúšaní trvajúcim 3 roky, v ktorom sa vyhodnotila účinnosť a bezpečnosť 5 mg kyseliny zoledrónovej podávanej raz ročne oproti placebo v liečbe postmenopauzálnej osteoporózy (PMO), bola celková incidencia fibrilácie predsiení 2,5 % (96 z 3 862) u pacientok, ktoré dostávali 5 mg kyseliny zoledrónovej, a 1,9 % (75 z 3 852) u pacientok, ktoré dostávali placebo. Výskyt fibrilácie predsiení ako závažnej nežiaducej udalosti bol 1,3 % (51 z 3 862) u pacientok, ktoré dostávali 5 mg kyseliny zoledrónovej, a 0,6 % (22 z 3 852) u pacientok, ktoré dostávali placebo. Nerovnováha pozorovaná v tomto klinickom skúšaní sa nepozorovala v iných skúšaníach s kyselinou zoledrónovou, vrátane skúšaní kyseliny zoledrónovej 4 mg každé 3-4 týždne u onkologických pacientov. Mechanizmus, ktorý spôsobil zvýšenú incidencia fibrilácie predsiení v tomto jedinom klinickom skúšaní, nie je známy.

#### Reakcia akútnej fázy

Túto nežiaducu reakciu na liek tvorí zoskupenie symptómov, ku ktorým patrí horúčka, bolesť svalov, bolesť hlavy, bolesť končatín, nauzea, vracanie, hnačka, bolesť kĺbov a artritída s následným opuchom kĺbov. Čas ich nástupu je  $\leq 3$  dni po infúzii kyseliny zoledrónovej a táto reakcia sa tiež označuje ako symptómy „podobné chrípke“ alebo „po podaní“.

### Atypické zlomeniny stehennej kosti

Po uvedení lieku na trh boli hlásené nasledovné reakcie (frekvencia zriedkavé):

Atypické subtrochanterické a diafyzárne zlomeniny stehennej kosti (skupinová nežiaduca reakcia na bisfosfonáty).

### Nežiaduce reakcie na liek spojené s hypokalciémiou

Hypokalciémia je závažné riziko identifikované pri používaní kyseliny zoledrónovej v rámci schválených indikácií. Na základe zhodnotenia prípadov z klinických skúšaní po uvedení lieku na trh existuje dostatok dôkazov na preukázanie súvislosti medzi liečbou kyselinou zoledrónovou, hlásenými prípadmi hypokalciémie a sekundárnym vznikom srdcovej arytmie. Navyše existuje dôkaz o súvislosti medzi hypokalciémiou a sekundárnymi neurologickými udalosťami hlásenými v týchto prípadoch vrátane kŕčov, hypoestézie a tetanie (pozri časť 4.4).

### 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 kyselinou zoledrónovou sú obmedzené. Zaznamenali sa aj omylom podané dávky až do 48 mg kyseliny zoledrónovej. Pacientov, ktorí dostali vyššie ako odporúčané dávky (pozri časť 4.2), je potrebné starostlivo sledovať, pretože sa pozorovali poporucha funkcie obličiek (vrátane zlyhania obličiek) a poruchy sérových elektrolytov (vrátane vápnika, fosforu a horčíka). Ak vznikne hypokalciémia, majú sa podať infúzie glukonanu vápenatého, ak je to klinicky indikované.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

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

Kyselina zoledrónová patrí do skupiny bisfosfonátov a pôsobí primárne na kosti. Je to inhibítor resorpcie kostí, spôsobenej osteoklastami.

Selektívny účinok bisfosfonátov na kosti podmieňuje ich vysoká afinita k mineralizovanej kosti, ale presný mechanizmus na úrovni molekúl, ktorý vedie k inhibícii aktivity osteoklastov, zatiaľ nie je jasný. V dlhodobých štúdiách na zvieratách kyselina zoledrónová tlmí resorpciu kostí bez nepriaznivého ovplyvnenia tvorby, mineralizácie alebo mechanických vlastností kosti.

Kyselina zoledrónová je nielen účinným inhibítorom resorpcie kostí, ale má aj viaceré protinádorové vlastnosti, ktoré môžu prispievať k jej celkovej účinnosti pri liečbe metastatického ochorenia kostí. V predklinických skúšaniach sa ukázali nasledujúce vlastnosti:

- *In vivo*: inhibícia resorpcie kostí osteoklastami, ktorá mení mikroprostredie kostnej drene a robí ho menej priaznivým pre rast nádorových buniek, antiangiogenetický účinok a analgetický účinok.
- *In vitro*: inhibícia proliferácie osteoblastov, priamy cytostatický a proapoptotický účinok na nádorové bunky, synergický cytostatický účinok s inými protinádorovými liečivami, antiadhezívny a antiinvazívny účinok.

### Výsledky klinických skúšaní pri prevencii príhod súvisiacich so skeletom u pacientov s postihnutím kostí pri pokročilých malignitách

Prvé randomizované, dvojito zaslepené klinické skúšanie, kontrolované placebom, porovnávalo 4 mg kyseliny zoledrónovej s placebom pri prevencii príhod súvisiacich so skeletom (SRE) u pacientov s rakovinou prostaty. Kyselina zoledrónová v dávke 4 mg významne znížila podiel pacientov, u ktorých

sa vyskytla aspoň jedna SRE, predĺžila medián času do prvej SRE o > 5 mesiacov a znížila výskyt príhod pripadajúcich na pacienta za rok - mieru morbidity skeletu. Analýza viacpočetných príhod ukázala zníženie rizika vzniku SRE v skupine 4 mg kyseliny zoledrónovej o 36 % v porovnaní s placebom. Pacienti, ktorí dostávali 4 mg kyseliny zoledrónovej, hlásili menšie stupňovanie bolesti ako pacienti, ktorí dostávali placebo, pričom rozdiel dosiahol štatistickú významnosť v 3., 9., 21., a 24. mesiaci. Menej pacientov liečených 4 mg kyseliny zoledrónovej utrpelo patologické zlomeniny. Účinky liečby boli menej výrazné u pacientov s blastickými léziami. Výsledky účinnosti sú uvedené v Tabuľke 2.

V druhom klinickom skúšaní, do ktorého boli zahrnuté solídne nádory okrem rakoviny prsníka alebo prostaty, kyselina zoledrónová v dávke 4 mg významne znížila podiel pacientov s SRE, predĺžila medián času do prvej SRE o > 2 mesiace a znížila mieru morbidity skeletu. Analýza viacpočetných príhod ukázala zníženie rizika vzniku SRE v skupine 4 mg kyseliny zoledrónovej o 30,7 % v porovnaní s placebom. Výsledky účinnosti sú uvedené v Tabuľke 3.

**Tabuľka 2:** Výsledky účinnosti (pacienti s rakovinou prostaty liečení hormónmi)

	<u>Akakoľvek SRE (+ TIH)</u>		<u>Zlomeniny*</u>		<u>Rádioterapia kostí</u>	
	kyselina zoledrónová 4 mg	Placebo	kyselina zoledrónová 4 mg	Placebo	kyselina zoledrónová 4 mg	Placebo
N	214	208	214	208	214	208
Podiel pacientov s SRE (%)	38	49	17	25	26	33
Hodnota p	0,028		0,052		0,119	
Medián času do SRE (dni)	488	321	NR	NR	NR	640
Hodnota p	0,009		0,020		0,055	
Miera morbidity skeletu	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
Hodnota p	0,005		0,023		0,060	
Zníženie rizika utrpieť viacpočetné príhody** (%)	36	-	NA	NA	NA	NA
Hodnota p	0,002		NA		NA	

\* Zahŕňa zlomeniny stavcov a iné zlomeniny

\*\* Zohľadňuje všetky príhody súvisiace so skeletom, celkový počet ako aj čas do každej príhody počas klinického skúšania

NR Nedosiahol sa

NA Nemožno použiť

**Tabuľka 3:** Výsledky účinnosti (solídne nádory okrem rakoviny prsníka alebo prostaty)

	<u>Akakoľvek SRE (+ TIH)</u>		<u>Zlomeniny*</u>		<u>Rádioterapia kostí</u>	
	kyselina zoledrónová 4 mg	Placebo	kyselina zoledrónová 4 mg	Placebo	kyselina zoledrónová 4 mg	Placebo
N	257	250	257	250	257	250
Podiel pacientov s SRE (%)	39	48	16	22	29	34
Hodnota p	0,039		0,064		0,173	
Medián času do SRE (dni)	236	155	NR	NR	424	307
Hodnota p	0,009		0,020		0,079	

Miera morbidity skeletu	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
Hodnota p	0,012		0,066		0,099	
Zníženie rizika utrpieť viacpočetné príhody** (%)	30,7	-	NA	NA	NA	NA
Hodnota p	0,003		NA		NA	

\* Zahŕňa zlomeniny stavcov a iné zlomeniny

\*\* Zohľadňuje všetky príhody súvisiace so skeletom, celkový počet ako aj čas do každej príhody počas klinického skúšania

NR Nedosiahol sa

NA Netýka sa

V treťom randomizovanom, dvojito zaslepenom klinickom skúšaní fázy III, sa porovnávala kyselina zoledrónová 4 mg a pamidronát 90 mg každé 3 až 4 týždne u pacientov s mnohopočetným myelómom alebo rakovinou prsníka a aspoň jednou léziou kosti. Výsledky ukázali, že kyselina zoledrónová v dávke 4 mg vykazuje porovnateľnú účinnosť s 90 mg pamidronátu pri prevencii SRE. Analýza viacpočetných príhod ukázala významné zníženie rizika vzniku SRE o 16 % u pacientov liečených 4 mg kyseliny zoledrónovej v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali pamidronát. Výsledky účinnosti sú uvedené v Tabuľke 4.

**Tabuľka 4:** Výsledky účinnosti (pacienti s mnohopočetným myelómom a rakovinou prsníka)

	<u>Akakoľvek SRE (+ TIH)</u>		<u>Zlomeniny*</u>		<u>Rádioterapia kostí</u>	
	kyselina zoledrónová 4 mg	Pam 90 mg	kyselina zoledrónová 4 mg	Pam 90 mg	kyselina zoledrónová 4 mg	Pam 90 mg
N	561	555	561	555	561	555
Podiel pacientov s SRE (%)	48	52	37	39	19	24
Hodnota p	0,198		0,653		0,037	
Medián času do SRE (dni)	376	356	NR	714	NR	NR
Hodnota p	0,151		0,672		0,026	
Miera morbidity skeletu	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
Hodnota p	0,084		0,614		0,015	
Zníženie rizika utrpieť viacpočetné príhody** (%)	16	-	NA	NA	NA	NA
Hodnota p	0,030		NA		NA	

\* Zahŕňa zlomeniny stavcov a iné zlomeniny

\*\* Zohľadňuje všetky príhody súvisiace so skeletom, celkový počet ako aj čas do každej príhody počas klinického skúšania

NR Nedosiahol sa

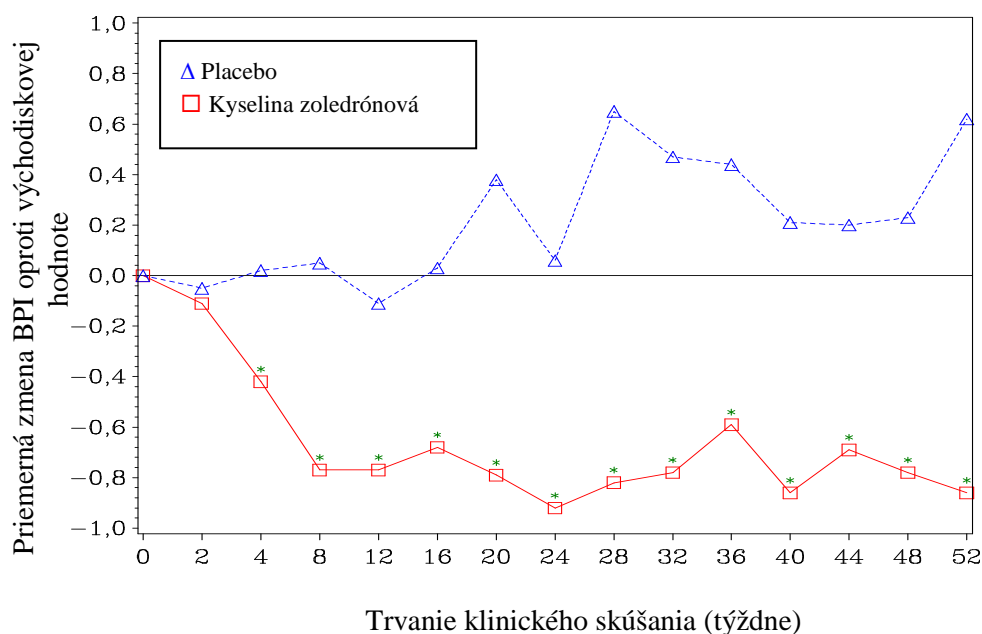
NA Nemožno použiť

Kyselina zoledrónová v dávke 4 mg sa skúmala aj v dvojito zaslepenom, randomizovanom klinickom skúšaní, kontrolovanom placebom u 228 pacientok s preukázanými metastázami do kostí pri rakovine prsníka, v ktorom sa vyhodnotil účinok 4 mg kyseliny zoledrónovej na pomer výskytu príhod súvisiacich so skeletom (SRE), vypočítaný ako celkový počet SRE príhod (okrem hyperkalcémie a po úprave vzhľadom na predchádzajúcu zlomeninu), delený obdobím celkového rizika. Pacientky dostávali buď 4 mg kyseliny zoledrónovej alebo placebo každé štyri týždne počas jedného roka. Pacientky boli rovnomerne rozdelené do skupín s liečbou kyselinou zoledrónovou a s placebom.

Výskyt SRE (príhody/osoba za rok) bol 0,628 pri kyseline zoledrónovej a 1,096 pri placebe. Podiel pacientok s aspoň jednou SRE (okrem hyperkalciémie) bol 29,8 % v skupine liečenej kyselinou zoledrónovou oproti 49,6 % v skupine placebo ( $p=0,003$ ). Medián času do vzniku prvej SRE sa v skupine liečenej kyselinou zoledrónovou na konci klinického skúšania nedosiahol a v porovnaní s placebom bol významne dlhší ( $p=0,007$ ). V porovnaní s placebom kyselina zoledrónová v dávke 4 mg znížila riziko SRE o 41 % v analýze viacpočetných príhod (pomer rizika=0,59,  $p=0,019$ ).

V skupine liečenej kyselinou zoledrónovou sa v porovnaní s placebom pozorovalo štatisticky významné zlepšenie pri hodnotení bolesti (pri použití Brief Pain Inventory, BPI) po 4 týždňoch a v každom neskoršom čase počas klinického skúšania (Obrázok 1). Hodnotenie bolesti pri kyseline zoledrónovej bolo trvale pod východiskovou hodnotou a zmiernenie bolesti sprevádzala tendencia k poklesu analgetického skóre.

**Obrázok 1: Priemerné zmeny skóre podľa BPI oproti východiskovej hodnote. Vyznačené sú štatisticky významné rozdiely ( $*p<0,05$ ) pri porovnaní spôsobov liečby (4 mg kyseliny zoledrónovej oproti placebu)**



#### Skúšanie CZOL446EUS122/SWOG

Primárnym cieľom tejto observačnej štúdie bolo odhadnúť kumulatívny výskyt osteonekrózy čeluste (ONJ) po 3 rokoch u pacientov s rakovinou s kostnými metastázami, ktorí dostávali kyselinu zoledrónovú. Liečba inhibíciou osteoklastov, iná liečba rakoviny a zubná starostlivosť sa vykonávali podľa klinickej potreby, aby čo najlepšie reprezentovali lekársku a sociálnu starostlivosť. Vstupné dentálne vyšetrenie bolo odporúčané, ale nebolo povinné.

Spomedzi 3 491 hodnotiteľných pacientov bolo potvrdených 87 prípadov diagnózy ONJ. Celkový odhadovaný kumulatívny výskyt potvrdenej ONJ po 3 rokoch bol 2,8 % (95% IS: 2,3 - 3,5 %). Miera v 1. roku bola 0,8 % a v 2. roku 2,0 %. Miera potvrdených ONJ v 3. roku bola najvyššia u pacientov s myelómom (4,3 %) a najnižšia u pacientov s rakovinou prsníka (2,4 %). Prípady potvrdenej ONJ boli štatisticky významne vyššie u pacientov s mnohopočetným myelómom ( $p = 0,03$ ) ako pri iných druhoch rakoviny.

### Výsledky klinických skúšaní pri liečbe TIH

Klinické skúšania pri hyperkalciémii vyvolanej nádorom (TIH) ukázali, že pre účinok kyseliny zoledrónovej je charakteristický pokles vápnika v sére a vylučovania vápnika močom. Vo fáze I sa v klinických skúšaniach na zistenie dávky u pacientov s miernou až stredne ťažkou hyperkalciémiou vyvolanou nádorom (TIH) skúšali účinné dávky v rozmedzí približne 1,2–2,5 mg.

Na stanovenie účinkov 4 mg kyseliny zoledrónovej v porovnaní s 90 mg pamidronátu sa vo vopred plánovanej analýze zlúčili výsledky dvoch pilotných multicentrických skúšaní s pacientmi s TIH. Normalizácia korigovaného vápnika v sére bola rýchlejšia na 4. deň pri 8 mg kyseliny zoledrónovej a na 7. deň pri 4 mg a 8 mg kyseliny zoledrónovej. Pozorovala sa nasledujúca odpoveď na liečbu.

**Tabuľka 5:** Podiel pacientov s úplnou odpoveďou na liečbu podľa dní v zlúčených klinických skúšaniach TIH

	4. deň	7. deň	10. deň
Kyselina zoledrónová 4 mg (N=86)	45,3 % (p=0,104)	82,6 % (p=0,005)*	88,4 % (p=0,002)*
Kyselina zoledrónová 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 %
*Hodnoty p v porovnaní s pamidronátom			

Medián času do dosiahnutia normokalciémie bol 4 dni. Medián času do relapsu (opätovné stúpnutie sérového vápnika korigovaného podľa albumínu na  $\geq 2,9$  mmol/l) bol 30 až 40 dní u pacientov liečených kyselinou zoledrónovou oproti 17 dňom u pacientov liečených 90 mg pamidronátu (hodnoty p: 0,001 pre 4 mg a 0,007 pre 8 mg kyseliny zoledrónovej). Medzi oboma dávkami kyseliny zoledrónovej neboli štatisticky významné rozdiely.

V klinických skúšaniach bolo 69 pacientov s relapsom alebo bez odpovede na začiatočnú liečbu (kyselina zoledrónová 4 mg, 8 mg alebo pamidronát 90 mg) opäť liečených 8 mg kyseliny zoledrónovej. Podiel takýchto pacientov, u ktorých sa dosiahla odpoveď, bol asi 52 %. Pretože títo pacienti boli liečení len dávkou 8 mg, nie sú údaje, ktoré by umožnili porovnanie s dávkou 4 mg kyseliny zoledrónovej.

V klinických skúšaniach s pacientmi s hyperkalciémiou vyvolanou nádorom (TIH) bol celkový profil bezpečnosti u všetkých troch skupín liečby (kyselina zoledrónová 4 mg a 8 mg a pamidronát 90 mg) podobný čo do typu a závažnosti.

### Pediatrická populácia

#### Výsledky klinických skúšaní v liečbe závažnej osteogenesis imperfecta u pediatrických pacientov vo veku od 1 do 17 rokov

Účinky intravenózne podávanej kyseliny zoledrónovej v liečbe pediatrických pacientov (vo veku od 1 do 17 rokov) so závažnou osteogenesis imperfecta (typy I, III a IV) sa porovnali s intravenózne podávaným pamidronátom v jednej medzinárodnej, multicentrickej, randomizovanej, otvorenej štúdií so 74 a 76 pacientmi v uvedených skupinách liečby. Liečba v štúdií trvala 12 mesiacov a predchádzalo jej 4- až 9-týždňové obdobie skríningu, v ktorom sa počas najmenej 2 týždňov užívali doplnky vitamínu D a elementárneho vápnika. V klinickom programe pacienti vo veku od 1 do < 3 roky dostávali 0,025 mg/kg kyseliny zoledrónovej (až do najvyššej jednorazovej dávky 0,35 mg) každé 3 mesiace a pacienti vo veku od 3 do 17 rokov dostávali 0,05 mg/kg kyseliny zoledrónovej (až do najvyššej jednorazovej dávky 0,83 mg) každé 3 mesiace. Štúdia s extenziou sa vykonala na preskúmanie dlhodobej celkovej bezpečnosti a bezpečnosti pre obličky pri podávaní kyseliny zoledrónovej raz za rok alebo dvakrát za rok počas 12 mesiacov liečby v extenzii u detí, ktoré v základnej štúdií ukončili jeden rok liečby buď kyselinou zoledrónovou alebo pamidronátom.

Primárnym koncovým ukazovateľom v tejto štúdií bola percentuálna zmena minerálnej denzity kostí (BMD) v lumbálnej chrbtici po 12 mesiacoch liečby oproti východiskovým hodnotám. Odhadované účinky liečby na BMD boli podobné, ale usporiadanie klinického skúšania nepostačovalo na

preukázanie noninferiority účinnosti kyseliny zoledrónovej. Najmä účinnosť na incidencia zlomenín alebo bolesť sa jednoznačne nepreukázala. Zlomeniny dlhých kostí dolných končatín boli hlásené ako nežiaduce udalosti u približne 24 % (femur) a 14 % (tábia) pacientov so závažnou osteogenesis imperfecta liečených kyselinou zoledrónovou oproti 12 % a 5 % pacientov liečených pamidronátom, bez ohľadu na typ ochorenia a kauzalitu, ale celková incidencia zlomenín bola porovnateľná u pacientov liečených kyselinou zoledrónovou a pamidronátom: 43 % (32/74) oproti 41 % (31/76). Interpretáciu rizika zlomenín komplikuje skutočnosť, že zlomeniny sú ako súčasť priebehu ochorenia častou udalosťou u pacientov so závažnou osteogenesis imperfecta.

Typ nežiaducich reakcií, ktoré sa pozorovali v tejto populácii, bol podobný, ako sa predtým zaznamenal u dospelých s pokročilými malignitami s postihnutím kosti (pozri časť 4.8). Nežiaduce reakcie usporiadané podľa frekvencie sú uvedené v Tabuľke 6. Použila sa nasledujúca obvyklá klasifikácia: 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).

**Tabuľka 6:** Nežiaduce reakcie pozorované u pediatrických pacientov so závažnou osteogenesis imperfecta<sup>1</sup>

<b>Poruchy nervového systému</b>	Časté:	Bolesť hlavy
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>	Časté:	Tachykardia
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	Časté:	Nazofaryngitída
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	Veľmi časté: Časté:	Vracanie, nauzea Bolesť brucha
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>	Časté:	Bolesť končatín, bolesť kĺbov, bolesť svalov a kostí
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	Veľmi časté: Časté:	Pyrexia, únava Reakcia akútnej fázy, bolesť
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>	Veľmi časté: Časté:	Hypokalcémia Hypofosfatémia

<sup>1</sup> Nežiaduce udalosti vyskytujúce sa s frekvenciou  $< 5\%$  boli medicínsky vyhodnotené a ukázalo sa, že tieto prípady zodpovedajú overenému profilu bezpečnosti kyseliny zoledrónovej, ako je uvedené v častiach 4.1 a 4.2 (pozri časť 4.8).

U pediatrických pacientov so závažnou osteogenesis imperfecta sa zdá, že kyselina zoledrónová je v porovnaní s pamidronátom spojená s výraznejším rizikom reakcie akútnej fázy, hypokalcémie a nevysvetlenej tachykardie, ale tieto rozdiely sa znižovali pri následných infúziách.

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s referenčným liekom obsahujúcim kyselinu zoledrónovú vo všetkých podskupinách pediatickej populácie v liečbe hyperkalcémie vyvolanej nádorom a v prevencii príhod súvisiacich so skeletom u pacientov s postihnutím kostí pri pokročilých malignitách (informácie o použití v pediatickej 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 s metastázami v kostiach, sa zistili nasledujúce farmakokinetické údaje, ktoré nezáviseli od dávky.

Po začatí infúzie kyseliny zoledrónovej sa plazmatické koncentrácie kyseliny zoledrónovej 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 % maxima pred druhou infúziou kyseliny zoledrónovej na 28. deň.

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 kyseliny zoledrónovej v plazme. Kyselina zoledrónová sa nemetabolizuje a vylučuje sa nezmenená obličkami. Počas prvých 24 hodín sa v moči nájde  $39 \pm 16$  % podanej dávky, zatiaľ čo zvyšok sa v zásade viaže na tkanivo kostí.

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. Predĺženie infúzie z 5 na 15 minút znížilo koncentráciu kyseliny zoledrónovej na konci infúzie o 30 %, ale neovplyvnilo plochu pod krivkou koncentrácie oproti času.

Tak ako aj pri iných bisfosfonátoch, variabilita farmakokinetických parametrov kyseliny zoledrónovej medzi pacientmi bola vysoká.

Nie sú dostupné farmakokinetické údaje o kyseline zoledrónovej u pacientov s hyperkalciémiou alebo u pacientov s insuficienciou pečene. Kyselina zoledrónová neinhibuje ľudské enzýmy P450 *in vitro*, nevykazuje biotransformáciu a v štúdiách na zvieratách sa v stolici našli < 3 % podanej dávky, čo naznačuje, že funkcia pečene nezohráva významnú úlohu vo farmakokinetike kyseliny zoledrónovej.

Pri určení vzťahu medzi obličkovým klírensom kyseliny zoledrónovej a klírensom kreatinínu predstavoval obličkový klírens  $75 \pm 33$  % klírnsu kreatinínu, ktorého priemerná hodnota bola  $84 \pm 29$  ml/min (rozmedzie 22–143 ml/min) u 64 sledovaných pacientov s karcinómami. Analýza v tejto skupine ukázala, že u pacienta s klírensom kreatinínu 20 ml/min (ťažká porucha funkcie obličiek) alebo 50 ml/min (stredne ťažká porucha) bude zodpovedajúci predpokladaný klírens kyseliny zoledrónovej 37 % alebo 72 % hodnoty pacienta, ktorý má klírens kreatinínu 84 ml/min. Sú dostupné len obmedzené farmakokinetické údaje o pacientoch s ťažkou insuficienciou obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min).

V *in vitro* štúdií vykazovala kyselina zoledrónová nízku afinitu ku krvinkám ľudskej krvi s priemernou hodnotou pomeru koncentrácií v krvi a plazme 0,59 pri rozsahu koncentrácií 30 ng/ml až 5 000 ng/ml. Väzba na bielkoviny je nízka, neviazaná frakcia predstavuje 60 % pri 2 ng/ml až 77 % pri 2 000 ng/ml kyseliny zoledrónovej.

### Osobitné skupiny pacientov

#### Pediatrickí pacienti

Obmedzené farmakokinetické údaje u detí so závažnou osteogenesis imperfecta naznačujú, že farmakokinetika kyseliny zoledrónovej u detí vo veku 3 až 17 rokov je podobná ako u dospelých pri podobnej hladine dávok mg/kg. Vek, telesná hmotnosť, pohlavie a klírens kreatinínu zrejme nemajú žiadny vplyv na systémovú expozíciu kyseline zoledrónovej.

## **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.

### Subchronická a chronická toxicita

Kyselina zoledrónová sa dobre znášala, keď sa podávala subkutánne potkanom a intravenózne psom v dávkach do 0,02 mg/kg denne počas 4 týždňov. Podávanie 0,001 mg/kg/deň subkutánne potkanom a 0,005 mg/kg intravenózne psom raz za 2–3 dni počas až 52 týždňov sa tiež dobre znášalo.



Najčastejším nálezom v štúdiách pri opakovanom podávaní bolo zväčšenie primárnej trabekulárnej časti kostí v metafýzách dlhých kostí u rastúcich zvierat pri takmer všetkých dávkach, čo bol nález v súlade s farmakologickou antiresorpčnou účinnosťou látky.

Bezpečné rozmedzie dávok vzhľadom na účinky na obličky bolo úzke v štúdiách pri dlhodobom opakovanom parenterálnom podávaní zvieratám, ale kumulatívne hladiny bez nežiaducich príhod (NOAELs, no adverse event levels) v štúdiách pri jednorazovom podaní (1,6 mg/kg) a pri opakovanom podávaní až do jedného mesiaca (0,06–0,6 mg/kg/deň) nenaznačili účinky na obličky pri dávkach ekvivalentných alebo prevyšujúcich najvyššiu plánovanú terapeutickú dávku u ľudí. Dlhodobejšie opakované podávanie v dávkach, ktoré zahrnuje aj najvyššiu plánovanú terapeutickú dávku kyseliny zoledrónovej u ľudí, vyvolalo toxické účinky v iných orgánoch vrátane gastrointestinálneho traktu, pečene, sleziny a pľúc, ako aj v mieste podania intravenózneho injekcie.

#### Reprodukčná toxicita

Kyselina zoledrónová bola teratogénna u potkanov v subkutánnych dávkach  $\geq 0,2$  mg/kg. Hoci sa u králikov nepozorovala žiadna teratogenita alebo fetotoxicita, zistila sa toxicita pre matky. Dystokia sa pozorovala pri najnižšej skúšanej dávke u potkanov (0,01 mg/kg telesnej hmotnosti).

#### Mutagenita a karcinogénny potenciál

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

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

manitol  
citrónan sodný  
voda na injekciu

### **6.2 Inkompatibility**

Aby sa zabránilo prípadným inkompatibilitám, Zoledronic acid Actavis 4 mg/5 ml infúzny koncentrát sa má zriediť 0,9% m/V roztokom chloridu sodného alebo 5% m/V roztokom glukózy.

Tento liek sa nesmie miešať s infúznymi roztokmi obsahujúcimi vápnik alebo iné dvojmocné kationy, napr. Ringerovým roztokom s laktátom, a má sa podať ako jednorazový intravenózny roztok osobitnou infúznou súpravou.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky.

Po zriedení: chemická a fyzikálna stabilita pred použitím bola demonštrovaná po dobu 24 hodín pri teplote 2 °C - 8 °C a pri teplote 25 °C po zriedení v 100 ml 0,9% m/V roztoku chloridu sodného alebo v 100 ml 5% m/V roztoku glukózy. Z mikrobiologického hľadiska sa má nariadený infúzny roztok po zriedení použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, používateľ zodpovedá za čas a podmienky uchovávania pred použitím, čo normálne nemá byť dlhšie ako 24 hodín pri 2 °C – 8 °C. Ak sa uchováva v chladničke, potom musí roztok pred podaním dosiahnuť izbovú teplotu.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Podmienky na uchovávanie Zoledronic acid Actavis po zriedení, pozri časť 6.3.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

5 ml koncentráту v plastovej injekčnej liekovke z číreho, bezfarebného oleofinového polyméru, ktorá je uzavretá zátkou z bromobutylovej gumy pokrytou vrstvou fluoropolyméru a hliníkovým uzáverom s plastovým strhávacím (flip-off) krytom.

Veľkosti balenia: 1, 4 alebo 10 injekčných liekoviek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Pred podaním sa 5,0 ml koncentrátu z jednej injekčnej liekovky alebo objem koncentrátu odobratý podľa potreby musí ďalej zriediť 100 ml infúzneho roztoku, ktorý neobsahuje vápnik (0,9% m/V roztok chloridu sodného alebo 5% m/V roztok glukózy).

Ďalšie informácie o manipulácii so Zoledronic acid Actavis vrátane pokynov na prípravu znížených dávok sú uvedené v časti 4.2.

Počas prípravy infúzie sa musia dodržiavať aseptické postupy. Len na jednorazové použitie.

Má sa použiť len číry, nesfarbený roztok bez cudzorodých častíc.

Zdravotníckym pracovníkom sa odporúča, aby nelikvidovali nepoužitý Zoledronic acid Actavis domovou stokovou sieťou.

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

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Actavis Group PTC ehf.  
Reykjavíkurvegur 76-78  
220 Hafnarfjörður  
Island

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/12/759/001  
EU/1/12/759/002  
EU/1/12/759/003

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 20. apríl 2012

Dátum posledného predĺženia registrácie: 09. december 2016

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

MM/YYYY

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

## **PRÍLOHA II**

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

## **A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Actavis Italy S.p.A  
Via Pasteur, 10  
20014 Nerviano (MI)  
Taliansko

## **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 (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR 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 pláne riadenia rizík predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný plán riadenia rizík je potrebné predložiť:

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

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

### **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí zavedenie karty 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**

**ŠKATUĽA NA INJEKČNÉ LIEKOVKY**

**1. NÁZOV LIEKU**

Zoledronic acid Actavis 4 mg/5 ml infúzny koncentrát  
kyselina zoledrónová

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Jedna injekčná liekovka obsahuje 4 mg kyseliny zoledrónovej (ako monohydrát).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje aj manitol, citrónan sodný a vodu na injekciu.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Infúzny koncentrát

1 x 5 ml injekčná liekovka  
4 x 5 ml injekčné liekovky  
10 x 5 ml injekčných liekoviek

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

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

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

Čas použiteľnosti po zriedení: pozri písomnú infomáciu pre používateľa.

**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**

Actavis Group PTC ehf.  
220 Hafnarfjörður  
Island

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/12/759/001 1 injekčná liekovka  
EU/1/12/759/002 4 injekčné liekovky  
EU/1/12/759/003 10 injekčných liekoviek

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**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

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE  
ŠTÍTOK NA INJEKČNEJ LIEKOVKE**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Zoledronic acid Actavis 4 mg/5 ml infúzny koncentrát  
kyselina zoledrónová  
*i.v.*

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

Pred použitím zriediť

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

4 mg/5 ml

**6. INÉ**

Actavis logo

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

### Zoledronic acid Actavis 4 mg/5 ml infúzny koncentrát 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 sa dozviete**

1. Čo je Zoledronic acid Actavis a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Zoledronic acid Actavis
3. Ako sa používa Zoledronic acid Actavis
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Zoledronic acid Actavis
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### 1. Čo je Zoledronic acid Actavis a na čo sa používa

Liečivo v Zoledronic acid Actavis je kyselina zoledrónová, ktorá patrí do skupiny látok nazývanej bisfosfonáty. Kyselina zoledrónová účinkuje tak, že sa viaže na kosť a spomaľuje prestavbu kosti. Používa sa na:

- **Predchádzanie komplikácií v kostiach**, napr. zlomenín, u dospelých pacientov s metastázami v kostiach (šírením rakoviny z prvého miesta výskytu do kostí).
- **Na zníženie množstva vápnika** v krvi dospelých pacientov, keď prítomnosť nádoru spôsobí jeho prílišný vzostup. Nádory môžu zrýchliť normálnu prestavbu kosti tak, že sa zvýši uvoľňovanie vápnika z kostí. Tento stav sa označuje ako hyperkalcémia vyvolaná nádorom (TII).

#### 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Zoledronic acid Actavis

Dôsledne dodržiavajte všetky pokyny, ktoré vám dá váš lekár.

Váš lekár vám vyšetří krv pred začatím liečby Zoledronic acid Actavis a pravidelne si bude overovať, aká je vaša odpoveď na liečbu.

**Nemáte dostať Zoledronic Acid Actavis:**

- ak ste alergický na kyselinu zoledrónovú, iný bisfosfonát (skupina látok, do ktorej patrí Zoledronic acid Actavis) alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak dojčíte.

**Upozornenia a opatrenia**

**Predtým, ako dostanete Zoledronic acid Actavis, obráťte sa na svojho lekára:**

- ak máte alebo ste mali **t ŕažkosti s obličkami**.
- ak máte alebo ste mali **bolesti, opuch alebo zníženú citlivosť** čel'uste, pocit ŕažoby v čel'usti alebo sa vám uvoľnil zub. Lekár vám možno odporučí, aby ste si pred začatím liečby Zoledronic acid Actavis nechali vyšetriť chrup.

- ak ste na **ošetrovaní zubov** alebo máte podstúpiť stomatochirurgický zákrok, povedzte svojmu zubnému lekárovi, že dostávate Zoledronic acid Actavis a svojmu lekárovi povedzte o zubnom vyšetrení.

Počas liečby Zoledronic acid Actavis máte udržiavať náležitú hygienu ústnej dutiny (vrátane pravidelného čistenia zubov) a chodiť na bežné prehliadky chrupu.

Okamžite sa spojte so svojím lekárom a zubným lekárom, 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 ochorenia nazývaného osteonekróza čeluste.

Pacienti, ktorí podstupujú chemoterapiu a/alebo liečbu ožarovaním, ktorí užívajú steroidy, ktorí podstupujú stomatochirurgický zákrok, ktorí neabsolvujú pravidelné ošetrovania chrupu, ktorí majú ochorenie ďasien, ktorí fajčia alebo ktorí boli v minulosti liečení bisfosfonátmi (používanými na prevenciu ochorenia kostí), môžu mať väčšie riziko vzniku osteonekrózy čeluste.

U pacientov liečených Zoledronic acid Actavis boli zaznamenané znížené hladiny vápnika v krvi (hypokalcémia) vedúce niekedy k svalovým kŕčom, suchej pokožke a pocitu pálenia. Popri závažnej hypokalcémii bol druhotne zaznamenaný nepravidelný tlkot srdca (srdcová arytmia), záchvaty, kŕče a záškľby (tetania). V niektorých prípadoch môže byť hypokalcémia život ohrozujúca. Ak sa vás čokoľvek z uvedeného týka, oznámte to ihneď svojmu lekárovi. Ak už máte hypokalcémiu, musí sa upraviť pred podaním prvej dávky Zoledronic acid Actavis. Dostanete primerané množstvo doplnkov vápnika a vitamínu D.

#### **Pacienti vo veku 65 rokov a starší**

Zoledronic acid Actavis sa môže podávať ľuďom vo veku 65 rokov a starším. Nedokázalo sa, že by boli potrebné osobitné bezpečnostné opatrenia.

#### **Deti a dospelávajúci**

Použitie Zoledronic acid Actavis sa neodporúča u dospelávajúcich a detí vo veku menej ako 18 rokov.

#### **Iné lieky a Zoledronic acid Actavis**

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi. Je zvlášť dôležité, aby ste povedali svojmu lekárovi, ak užívate aj:

- Aminoglykozidy (lieky používané na liečbu závažných infekcií), kalcitonín (liek používaný na liečbu osteoporózy a vysokej hladiny vápnika v krvi u žien po menopauze), slučkové diuretiká (lieky na liečbu vysokého tlaku krvi alebo opuchov) alebo iné lieky znižujúce hladinu vápnika, pretože ich kombinácia s bisfosfonátmi môže spôsobiť, že hladina vápnika v krvi sa príliš zníži.
- Talidomid (liek používaný na liečbu určitého druhu rakoviny krvi, pri ktorom sú postihnuté kosti) alebo akékoľvek iné lieky, ktoré môžu poškodiť obličky.
- Iné lieky obsahujúce kyselinu zoledrónovú, ktoré sa používajú na liečbu osteoporózy a iných, nie nádorových ochorení kostí) alebo akýkoľvek iný bisfosfonát, pretože kombinované účinky týchto liekov používaných súbežne so Zoledronic acid Actavis nie sú známe.
- Lieky s antiangiogénnym účinkom (používané na liečbu rakoviny), pretože ich kombinácia s kyselinou zoledrónovou sa dávala do súvislosti so zvýšeným rizikom osteonekrózy čeluste.

#### **Tehotenstvo a dojčenie**

Zoledronic acid Actavis sa vám nemá podať, keď ste tehotná. Upozornite svojho lekára, ak ste tehotná alebo si myslíte, že môžete byť tehotná.

Zoledronic acid Actavis sa vám nesmie podať, keď dojčíte.

Ak ste tehotná alebo dojčíte, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete používať tento liek.

#### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Pri použití Zoledronic acid Actavis sa vyskytli veľmi zriedkavé prípady ospalosti. Preto buďte opatrný pri vedení vozidiel, obsluhu strojov alebo vykonávaní iných činností, ktoré vyžadujú zvýšenú pozornosť.

### **Zoledronic acid Actavis obsahuje sodík**

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

### **3. Ako sa používa Zoledronic acid Actavis**

- Zoledronic acid Actavis smie podať len zdravotnícky pracovník, ktorý je vyškolený v podávaní bisfosfonátov intravenózne, t.j. cez žilu.
- Lekár vám odporučí, aby ste pred každým podaním pili dosť vody, čo pomôže zabrániť odvodneniu.
- Dôsledne dodržiajte všetky ďalšie pokyny, ktoré vám dá váš lekár, lekárnik alebo zdravotná sestra.

### **Koľko Zoledronic acid Actavis sa podáva**

- Odporúčaná jednorazová podávaná dávka je 4 mg.
- Ak máte ťažkosti s obličkami, váš lekár vám podá nižšiu dávku v závislosti od toho, aké závažné sú vaše ťažkosti s obličkami.

### **Ako často sa podáva Zoledronic acid Actavis**

- Ak dostávate liečbu na predchádzanie komplikácií v kostiach spôsobených metastázami v kostiach, dostanete jednu infúziu Zoledronic acid Actavis každé tri až štyri týždne.
- Ak dostávate liečbu na zníženie množstva vápnika v krvi, dostanete za normálnych okolností len jednu infúziu Zoledronic acid Actavis.

### **Ako sa podáva Zoledronic acid Actavis**

- Zoledronic acid Actavis sa podáva do žily ako infúzia, ktorá má trvať najmenej 15 minút, a má sa podať ako jednorazový intravenózný roztok osobitnou infúznou súpravou.

Pacientom, ktorých hladina vápnika v krvi nie je príliš vysoká, sa predpíšu aj doplnky vápnika a vitamínu D, ktoré majú každý deň užívať.

### **Ak vám podajú viac Zoledronic acid Actavis, ako by ste mali dostať**

Ak ste dostali vyššie ako odporúčané dávky, váš lekár vás musí starostlivo sledovať. Dôvodom je možný vznik porúch sérových elektrolytov (napr. nenormálne hladiny vápnika, fosforu a horčíka) a/alebo zmeny funkcie obličiek vrátane závažného poškodenia obličiek. Ak sa vám hladina vápnika príliš zníži, možno sa vám bude musieť podať doplnkový vápnik infúziou.

### **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Najčastejšie vedľajšie účinky sú zvyčajne mierne a pravdepodobne po krátkom čase vymiznú.

### **Ihneď povedzte lekárovi o nasledujúcich závažných vedľajších účinkoch:**

**Časté** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- Závažná porucha funkcie obličiek (za normálnych okolností zistí váš lekár prostredníctvom určitých osobitných krvných testov).
- Nízka hladina vápnika v krvi.

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

- Bolesť úst, zubov a/alebo čeľuste, opuch alebo nehojace sa bolestivé miesta v ústach alebo čeľusti, výtok, znížená citlivosť alebo pocit ťažoby v čeľusti alebo uvoľnenie zuba. Môžu to byť príznaky poškodenia kosti v čeľusti (osteonekrózy). Ak sa u vás vyskytnú počas liečby alebo po ukončení liečby Zoledronic acid Actavis takéto príznaky, okamžite o tom povedzte svojmu lekárovi a zubnému lekárovi.
- Nepravidielný srdcový rytmus (fibrilácia predsiení) sa pozoroval u pacientok, ktoré dostávali kyselinu zoledrónovú proti postmenopauzálnnej osteoporóze. V súčasnosti nie je jasné, či kyselina zoledrónová spôsobuje tento nepravidielný srdcový rytmus, ak sa však po podaní kyseliny zoledrónovej u vás vyskytnú takéto prejavy, oznámte to svojmu lekárovi.
- Závažná alergická reakcia: dýchavičnosť, opuch najmä tváre a hrdla.

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

- Ako následok nízkych hodnôt vápnika: nepravidielný tlkot srdca (srdcová arytmia, druhotne pri hypokalciémii).
- Porucha funkcie obličiek nazvaná Fanconiho syndróm (bežne ju zistí váš lekár určitými testami moču).

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

- Ako následok nízkych hodnôt vápnika: záchvaty, strnulosť a tetania (druhotne pri hypokalciémii).
- Ak máte bolesť ucha, výtok z ucha a/alebo infekciu ucha, obráťte sa na svojho lekára. Môžu to byť prejavy poškodenia kosti v uchu.
- Vznik osteonekrózy sa veľmi zriedkavo pozoroval aj v iných kostiach ako v čeľusti, najmä v bedre alebo stehne. Ak sa u vás vyskytnú príznaky ako nová alebo zhoršujúca sa bolesť alebo stuhnutosť počas liečby alebo po ukončení liečby Zoledronic acid Actavis, okamžite o tom povedzte svojmu lekárovi.

**Čo najskôr ako je možné povedzte lekárovi o nasledujúcich vedľajších účinkoch:**

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

- Nízka hladina fosfátu v krvi.

**Časté** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- Bolesť hlavy a syndróm podobný chrípke, ktorý zahŕňa horúčku, únavu, slabosť, ospalosť, zimnicu a bolesť kostí, kĺbov a/alebo svalov. Vo väčšine prípadov nie je potrebná osobitná liečba a príznaky zakrátko vymiznú (po niekoľkých hodinách alebo dňoch).
- Žalúdočné a črevné ťažkosti ako nutkanie na vracanie a vracanie, ako aj strata chuti do jedenia.
- Zápal spojoviek.
- Nízky počet červených krviniek (málokrvnosť).

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

- Reakcie z precitlivenosti.
- Nízky tlak krvi.
- Bolesť na hrudi.
- Kožné reakcie (sčervenanie a opuch) v mieste podania infúzie, vyrážky, svrbenie.
- Vysoký tlak krvi, dýchavičnosť, závraty, úzkosť, poruchy spánku, poruchy vnímania chuti, triaška, pocit bodania alebo strata citlivosti v rukách alebo chodidlách, hnačka, zápcha, bolesť brucha, sucho v ústach.
- Nízky počet bielych krviniek a krvných doštičiek.
- Nízke hladiny horčíka a draslíka v krvi. Lekár to bude sledovať a urobí potrebné opatrenia.
- Zvýšenie telesnej hmotnosti.
- Zvýšené potenie.
- Ospalosť.
- Neostré videnie, slzenie očí, citlivosť očí na svetlo.
- Náhly pocit chladu spojený s mdlobou, ochabnutosťou alebo kolapsom.

- Ťažkosti s dýchaním spojené so sipotom alebo kašľom.
- Žihľavka.

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

- Pomalý tep srdca.
- Zmätenosť.
- 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 novej zlomeniny stehennej kosti.
- Intersticiálna choroba pľúc (zápal tkaniva okolo vzduchových mechúrikov v pľúcach).
- Príznaky podobné chrípke vrátane zápalu a opuchu kĺbov.
- Bolestivé sčervenanie a/alebo opuch oka.

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

- Mdloby spôsobené nízkym tlakom krvi.
- Silná, príležitostne ochromujúca bolesť kostí, kĺbov a/alebo svalov.

### 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 Zoledronic acid Actavis

Váš lekár, lekárnik alebo zdravotná sestra vedia, ako správne uchovávať Zoledronic acid Actavis.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo Zoledronic acid Actavis obsahuje

- Liečivo je kyselina zoledrónová. Jedna injekčná liekovka obsahuje 4 mg kyseliny zoledrónovej (ako monohydrát).
- Ďalšie zložky sú: manitol, citrónan sodný, voda na injekciu.

### Ako vyzerá Zoledronic acid Actavis a obsah balenia

Zoledronic acid Actavis sa dodáva ako číry a bezfarebný infúzny koncentrát (sterilný koncentrát) v plastovej injekčnej liekovke. Jedna injekčná liekovka obsahuje 5 ml roztoku.

Zoledronic acid Actavis sa dodáva v baleniach, ktoré obsahujú 1, 4 alebo 10 injekčných liekoviek. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Actavis Group PTC ehf.  
Reykjavíkurvegur 76-78  
220 Hafnarfjörður  
Island

### Výrobca

Actavis Italy S.p.A.  
Via Pasteur 10  
20014 Nerviano (MI)  
Taliansko



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

**België/Belgique/Belgien**

Actavis Group PTC ehf.  
Ísland/Islande/Island  
Tél/Tel: +354 5503300

**България**

АКТАВИС ЕАД  
Тел: +359 24899585

**Česká republika**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251007111

**Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44985511

**Deutschland**

Actavis Group PTC ehf.  
Island  
Tel: +354 5503300

**Eesti**

UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 6610801

**Ελλάδα**

Specifar A.B.E.E.  
Τηλ: +30 2118805000

**España**

Aurovitas Spain, S.A.U.  
Tel: +34 916308645

**France**

Actavis Group PTC ehf.  
Islande  
Tél: +354 5503300

**Hrvatska**

Pliva Hrvatska d.o.o.  
Tel: + 385 13720000

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 19630330

**Ísland**

Actavis Group PTC ehf.  
Sími: +354 5503300

**Lietuva**

UAB Teva Baltics  
Tel: +370 52660203

**Luxembourg/Luxemburg**

Actavis Group PTC ehf.  
Islande/Island  
Tél/Tel: +354 5503300

**Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Tel: +36 12886400

**Malta**

Actavis Ltd.  
Tel: +356 21693533

**Nederland**

Actavis Group PTC ehf.  
Ísland  
Tel: +354 5503300

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66775590

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1970070

**Polska**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 223459300

**Portugal**

Actavis Group PTC ehf.  
Islândia  
Tel: +354 5503300

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L.  
Tel: +40 212306524

**Slovenija**

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 15890390

**Slovenská republika**

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 257267911

**Italia**

Actavis Group PTC ehf.  
Islanda  
Tel: +354 5503300

**Suomi/Finland**

Teva Finland Oy  
Puh/Tel: +358 201805900

**Κύπρος**

Specifar A.B.E.E.  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 2118805000

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42121100

**Latvija**

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  
Tel: +371 67323666

**United Kingdom**

Actavis UK Limited  
Tel: +44 1271385257

**Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v**

**Ďalšie zdroje informácií**

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

---

**Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:**

**Ako pripraviť a podať Zoledronic acid Actavis**

- Na prípravu infúzneho roztoku, ktorý obsahuje 4 mg Zoledronic acid Actavis, ďalej zriedte koncentrát Zoledronic acid Actavis (5,0 ml) pomocou 100 ml infúzneho roztoku, ktorý neobsahuje vápnik alebo iné dvojmocné katióny. Ak je potrebná nižšia dávka Zoledronic acid Actavis, najprv odoberte príslušný objem, ako je to uvedené nižšie, a potom ho ďalej zriedte 100 ml infúzneho roztoku. Aby sa zabránilo prípadným inkompatibilitám, infúzny roztok použitý na riedenie musí byť buď 0,9% m/V roztok chloridu sodného alebo 5% m/V roztok glukózy.

**Nemiešajte infúzny koncentrát Zoledronic acid Actavis s roztokmi obsahujúcimi vápnik alebo iné dvojmocné katióny, napríklad Ringerovým roztokom s laktátom.**

Pokyny na prípravu znížených dávok Zoledronic acid Actavis:

Odoberte príslušný objem tekutého koncentrátu nasledovným spôsobom:

- 4,4 ml na dávku 3,5 mg
  - 4,1 ml na dávku 3,3 mg
  - 3,8 ml na dávku 3,0 mg
- Len na jednorazové použitie. Nespotrebovaný roztok sa má zlikvidovať. Má sa použiť len číry, nesfarbený roztok bez cudzorodých častíc. Počas prípravy infúzie sa musia dodržiavať aseptické postupy.
  - Čas použiteľnosti po zriedení: chemická a fyzikálna stabilita pred použitím bola demonštrovaná po dobu 24 hodín pri teplote 2 °C - 8 °C a pri teplote 25 °C po zriedení v 100 ml 0,9% m/V roztoku chloridu sodného alebo v 100 ml 5% m/V roztoku glukózy. Z mikrobiologického hľadiska sa má nariadený infúzny roztok po zriedení použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, používateľ zodpovedá za čas a podmienky uchovávania pred použitím, čo normálne nemá byť dlhšie ako 24 hodín pri 2 °C – 8 °C. Ak sa uchováva v chladničke, potom musí roztok pred podaním dosiahnuť izbovú teplotu.

- Roztok obsahujúci kyselinu zoledrónovú sa podáva osobitnou infúznou súpravou ako jednorazová intravenózna infúzia trvajúca 15 minút. Stav hydratácie pacientov je nutné zistiť pred aj po podaní Zoledronic acid Actavis, aby sa zabezpečilo, že sú primerane hydratovaní.
- Pretože nie sú dostupné údaje o kompatibilite Zoledronic acid Actavis s inými intravenózne podávanými látkami, Zoledronic acid Actavis sa nesmie miešať s inými liekmi/látkami a vždy sa má podávať osobitnou infúznou súpravou.

#### **Ako uchovávať Zoledronic acid Actavis**

- Uchovávajte Zoledronic acid Actavis mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte Zoledronic acid Actavis po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku injekčnej liekovky a na škatuli po EXP.
- Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.
- Podmienky na uchovávanie Zoledronic acid Actavis po zriedení, pozri „Čas použiteľnosti po zriedení“.