

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

Kyselina zoledrónová medac 4 mg/100 ml infúzny roztok

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna fľaša so 100 ml roztoku obsahuje 4 mg kyseliny zoledrónovej (ako monohydrátu).

Jeden ml roztoku obsahuje 0,04 mg kyseliny zoledrónovej (ako monohydrát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny roztok

Číry, bezfarebný roztok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

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

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Kyselinu zoledrónovú medac smú predpisovať a podávať pacientom len zdravotnícki pracovníci, ktorí majú skúsenosti s intravenóznym podávaním bisfosfonátov. Pacienti, ktorí užívajú Kyselinu zoledrónovú medac, majú dostať písomnú informáciu pre používateľa a kartu pre pacienta.

#### Dávkovanie

#### Prevencia príhod súvisiacich so skeletom u pacientov s postihnutím kostí pri pokročilých malignitách

##### *Dospelí a starší pacienti*

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 pacienti*

Odporúčaná dávka pri hyperkalciémii (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 kyselinou zoledrónovou u pacientov s TIH, ktorí majú aj ťažkú poruchu funkcie obličiek, sa má uvažovať len po vyhodnotení rizík a prospešnosti 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 TIH 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 kyselinou zoledrónovou 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 kyseliny zoledrónovej sa neodporúča u pacientov, ktorí majú pred začatím liečby ťažkú poruchu funkcie obličiek, definovanú u tejto skupiny pacientov ako CLcr < 30 ml/min. Z klinických skúšaní boli vylúčení pacienti s kreatinínom v sére > 265 µmol/l alebo > 3,0 mg/dl.

Pacientom s normálnou funkciou obličiek (definovanou ako CLcr > 60 ml/min) možno podávať infúzny roztok kyseliny zoledrónovej 4 mg/100 ml priamo bez ďalšej prípravy. U pacientov s metastázami v kostiach, ktorí majú pred začatím liečby miernu až stredne ťažkú poruchu funkcie obličiek, definovanú u tejto skupiny pacientov ako CLcr 30 – 60 ml/min, sa odporúča nasledujúca dávka kyseliny zoledrónovej (pozri aj časť 4.4):

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

\*Dávky sa vypočítali za predpokladu cieľovej AUC 0,66 (mg.h/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 kyseliny zoledrónovej 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 východiskovou hodnotou kreatinínu mimo normy (> 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 % od východiskovej hodnoty (pozri časť 4.4). V liečbe kyselinou zoledrónovou sa má pokračovať v rovnakej dávke ako pred prerušením liečby.

### *Pediatrická 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.

Kyselina zoledrónová medac 4 mg/100 ml infúzny roztok sa má podať ako jednorazová intravenózna infúzia trvajúca nie menej ako 15 minút.

Pre pacientov s normálnou funkciou obličiek, definovanou ako CLcr > 60 ml/min, sa infúzny roztok kyseliny zoledrónovej 4 mg/100 ml nesmie ďalej riediť.

U pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie obľičiek sa odporúčajú znížené dávky Kyseliny zoledrónovej medac 4 mg/100 ml infúzny koncentrát (pozri časť „Dávkovanie“ vyššie a časť 4.4).

Pokyny na prípravu znížených dávok pre pacientov s východiskovou hodnotou CLcr ≤ 60 ml/min pozri nižšie v Tabuľke 1. Odoberte určený objem roztoku Kyseliny zoledrónovej medac 4 mg/100 ml z fľaše a nahradte ho rovnakým objemom sterilného injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) alebo 5% injekčného roztoku glukózy.

**Tabuľka 1:** Príprava znížených dávok infúzneho roztoku Kyseliny zoledrónovej medac 4 mg/100 ml

<b>Východisková hodnota klírensu kreatinínu (ml/min)</b>	<b>Odoberte nasledujúce množstvo infúzneho roztoku Kyseliny zoledrónovej medac (ml)</b>	<b>Nahradte nasledujúcim objemom sterilného injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) alebo 5% injekčného roztoku glukózy (ml)</b>	<b>Upravená dávka (mg kyseliny zoledrónovej v 100 ml)</b>
50-60	12,0	12,0	3,5
40-49	18,0	18,0	3,3
30-39	25,0	25,0	3,0

Kyselina zoledrónová medac 4 mg/100 ml infúzny roztok sa nesmie miešať s inými infúznymi roztokmi a má sa podať ako jednorazový intravenózný roztok osobitnou infúznou súpravou.

Pred a po podaní kyseliny zoledrónovej majú byť pacienti dobre hydratovaní.

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivosť 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 kyseliny zoledrónovej je nutné pacientov vyšetriť, aby sa overilo, či sú dostatočne hydratovaní.

U pacientov s rizikom zlyhania srdca je nutné vyvarovať sa nadmernej hydratácii.

Po začatí liečby kyselinou zoledrónovou sa majú starostlivo sledovať bežné metabolické parametre súvisiace s hyperkalcémiou, ako sú koncentrácie vápnika, fosfátu a horčíka v sére. Ak vznikne hypokalcémia, hypofosfatémia alebo hypomagneziémia, môže byť potrebná krátkodobá suplementárna liečba. Neliečení pacienti s hyperkalcémiou mávajú spravidla určitý stupeň poruchy funkcie obľičiek, preto sa má zväžiť starostlivé sledovanie funkcie obľičiek.

Na indikáciu osteoporózy a liečbu Pagetovej choroby kostí sú k dispozícii iné lieky obsahujúce ako liečivo kyselinu zoledrónovú. Pacienti, ktorí sa liečia Kyselinou zoledrónovou medac, sa nemajú súčasne liečiť aj týmito liekmi alebo akýmkoľvek iným bisfosfonátom, pretože kombinované účinky týchto liečiv nie sú známe.

#### Insuficiencia obľičiek

Stav pacientov s TIH a preukázaným zhoršením funkcie obľičiek je nutné dôkladne zhodnotiť a zväžiť, či prípadná prospešnosť liečby kyselinou zoledrónovou je väčšia 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 o 2 – 3 mesiace.

V súvislosti s kyselinou zoledrónovou sa zaznamenali poruchy funkcie obličiek. Medzi faktory, ktoré môžu zvýšiť možnosť zhoršenia funkcie obličiek, patrí dehydratácia, už existujúca porucha funkcie obličiek, viaceré liečebné cykly s 4 mg kyselinou zoledrónovou a inými bisfosfonátmi, 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.

Koncentrácie kreatinínu v sére pacientov sa majú stanoviť pred každou dávkou kyseliny zoledrónovej. Pri začatí liečby pacientov s metastázami v kostiach s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sa odporúčajú nižšie dávky kyseliny zoledrónovej. Pacientom, u ktorých sa dokáže zhoršenie funkcie obličiek počas liečby, sa kyselina zoledrónová nemá podať. Kyselina zoledrónová sa má znovu podať len vtedy, keď sa ich kreatinín v sére vráti do rozmedzia 10 % od východiskovej hodnoty. Liečba Kyselinou zoledrónovou medac 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 kyseliny zoledrónovej 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 uviesť žiadne osobitné odporúčania pre túto skupinu pacientov.

#### Osteonekróza

##### Osteonekróza čeľuste

Osteonekróza čeľuste (ONJ) sa menej často zaznamenala v klinických skúšaní a po uvedení na trh u pacientov, ktorí dostávali 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).

S výnimkou naliehavých prípadov sa má u pacientov s nezhojenými otvorenými léziami mäkkých tkanív v dutine ústnej začiatok liečby alebo začiatok nového liečebného cyklu odložiť. U pacientov so sprievodnými rizikovými faktormi sa pred liečbou bisfosfonátmi odporúča stomatologické vyšetrenie s primeraným preventívnym dentálnym ošetrením a individuálne zhodnotenie prínosu a rizika.

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

- Účinnosť bisfosfonátu (vyššie riziko pri vysoko účinných liečivách), cesta podania (vyššie riziko pri parenterálnom podaní) a kumulatívna dávka bisfosfonátov.
- Rakovina, sprievodné ochorenia (napr. anémia, koagulopatie, infekcie), 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. extrakcia zuba) a nesprávne priliehajúce zubné protézy.

Všetkým pacientom sa má odporučiť dodržiavanie správnej ústnej hygieny, absolvovanie bežných stomatologických prehliadok a okamžité hlásenie akýchkoľvek dentálnych príznakov, napr. kývanie zubov, bolesť alebo opuch, nehojace sa bolestivé miesta alebo výtok počas liečby Kyselinou zoledrónovou medac. Počas liečby sa invazívne zubné zákroky majú realizovať len 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.

U pacientov, u ktorých sa vyvinie ONJ, sa má vypracovať plán riadenia liečby v úzkej spolupráci ošetrojúceho lekára a stomatológa alebo stomatochirurga so skúsenosťami s ONJ. Má sa zvážiť dočasné prerušenie liečby kyselinou zoledrónovou, podľa možností až do vyliečenia alebo zmiernenia podporných rizikových faktorov.

#### 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 medac.

#### Bolesť svalov a kostí

Po uvedení na trh bola hlásená silná bolesť kostí, kĺbov a/alebo svalov, príležitostne znemožňujúca pohyblivosť u pacientov používajúcich bisfosfonáty vrátane kyseliny zoledrónovej. 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 kyselinou zoledrónovou sa zaznamenala hypokalcémia. Popri prípadoch závažnej hypokalcémie sa sekundárne zaznamenali srdcové arytmie a neurologické nežiaduce udalosti (vrátane kŕčov, hypestézie a tetánie). Zaznamenali sa prípady závažnej hypokalcémie vyžadujúcej hospitalizáciu. V niektorých prípadoch sa môže vyskytnúť hypokalcémia ohrozujúca život (pozri časť 4.8). Pri podávaní kyseliny zoledrónovej spolu s liekmi, ktoré spôsobujú hypokalcémiu, sa z dôvodu možných synergických účinkov končiacich vážnou hypokalcémiou odporúča opatrnosť (pozri časť 4.5). Pred začatím liečby kyselinou zoledrónovou sa má stanoviť

vápnik v sére a musí sa upraviť hypokalciémia. Pacientom sa má podať dostatok doplnkov vápnika a vitamínu D.

#### Sodík

Kyselina zoledrónová medac obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

V klinických skúšaníach sa kyselina zoledrónová podávala súbežne s bežne používanými protinádorovými liekmi, diuretikami, antibiotikami a analgetikami bez toho, aby sa vyskytli klinicky významné interakcie. Kyselina zoledrónová sa *in vitro* neviaže vo významnej miere na plazmatické bielkoviny a neinhibuje ľudské enzýmy P450 (pozri časť 5.2), neuskutočnili sa žiadne formálne klinické interakčné štúdie.

Opatrnosť sa odporúča pri súbežnom podávaní bisfosfonátov s aminoglykozidmi, kalcitonínom alebo kľúčkovými 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 kyseliny zoledrónovej 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 použití kyseliny zoledrónovej v kombinácii s talidomidom.

Opatrnosť sa odporúča pri podávaní kyseliny zoledrónovej 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. Kyselina zoledrónová 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. Kyselina zoledrónová je kontraindikovaná u dojčiacich žien (pozri časť 4.3).

#### Fertilita

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

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

Nežiaduce reakcie, ako sú závraty a somnolencia, môžu mať vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje, preto je potrebná opatrnosť, keď sa kyselina zoledrónová použije v čase vedenia vozidla a obsluhy strojov.

## 4.8 Nežiaduce účinky

### Súhrn profilu bezpečnosti

Do troch dní od podania kyseliny zoledrónovej bola 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: Porucha funkcie obličiek, osteonekróza čeľuste, reakcia akútnej fázy, hypokalcémia, fibrilácia predsiení, anafylaxia, intersticiálna choroba pľúc. Frekvencia každého z týchto identifikovaných rizík je uvedená v Tabuľke 2.

### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledujúce nežiaduce reakcie uvedené v Tabuľke 2 sa súhrnne zaznamenali po prevažne chronickej liečbe 4 mg kyseliny zoledrónovej v klinických skúšaníach a v hláseniach po uvedení lieku na trh:

### **Tabuľka 2**

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 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, parestézia, dysgeúzia, hypestézia, hyperestézia, tremor, somnolencia Kŕče, hypestézia a tetánia (sekundárne pri hypokalcémii)
<b>Poruchy oka</b>	Časté: Menej časté: Zriedkavé: Veľmi zriedkavé	Konjunktivitída Rozmazané 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, suchosť 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:	Bolesť kostí, bolesť svalov, bolesť kĺbov, generalizovaná bolesť
Menej časté:	Svalové spazmy, osteonekróza čeľuste
Veľmi zriedkavé:	Osteonekróza vonkajšieho zvukovodu (nežiaduca reakcia triedy bisfosfonátov) a iných anatomických častí vrátane stehennej kosti a bedra
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>	
Časté:	Zhoršenie funkcie obličiek
Menej časté:	Akútne zlyhanie obličiek, hematúria, proteinúria
Zriedkavé:	Získaný Fanconiho syndróm
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</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 hmotnosti, anafylaktická reakcia/šok, urtikária
Zriedkavé:	Artritída a opuch kĺbov ako symptómy reakcie akútnej fázy
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</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 sa dávala do súvislosti s hláseniami o dysfunkcii obličiek. V súhrnnej analýze údajov o bezpečnosti z registračných klinických skúšaní kyseliny zoledrónovej na prevenciu príhod súvisiacich so skeletom u pacientov s pokročilými malignitami s postihnutím kostí bola nasledovná frekvencia porúch funkcie obličiek ako nežiaducich udalostí, pri ktorých bolo podozrenie na súvislosť s kyselinou zoledrónovou (nežiaduce reakcie): mnohopočetný myelóm (3,2%), karcinóm prostaty (3,1%), karcinóm prsníka (4,3%), nádory pľúc a iné solídne nádory (3,2%). Medzi faktory, ktoré môžu zvýšiť možnosť zhoršenia funkcie obličiek, patrí dehydratácia, už prítomná porucha funkcie obličiek, viaceré cykly podávania 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 jednorazovej 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 medac, sa zaznamenali prípady osteonekrózy čeľuste (pozri časť 4.4). Mnohí z týchto pacientov dostávali tiež chemoterapiu a užívali 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 postmenopauzálnnej 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 skúšaniach s kyselinou zoledrónovou, vrátane skúšaní kyseliny zoledrónovej 4 mg každé 3 - 4 týždne u onkologických pacientov. Mechanizmus, ktorý spôsobil zvýšenú incidenciu fibrilácie predsiení v tomto jedinom klinickom skúšaní, nie je známy.

### Reakcia akútnej fázy

Túto nežiaducu reakciu na liek tvorí súbor 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 hypokalcémiou

Hypokalcémia je závažne riziko identifikované pri používaní kyseliny zoledrónovej v rámci schválených indikácií. Na základe zhodnotenia prípadov z klinických skúšaní a po uvedení lieku na trh existuje dostatok dôkazov na preukázanie súvislosti medzi liečbou kyselinou zoledrónovou, hlásenými prípadmi hypokalcémie a sekundárnym vznikom srdcovej arytmie. Navyše existuje dôkaz o súvislosti medzi hypokalcémiou a sekundárnymi neurologickými udalosťami hlásenými v týchto prípadoch vrátane kŕčov, hypostézie a tetánie (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 kyseliny zoledrónovej 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 pozorovala porucha funkcie obličiek (vrátane zlyhania obličiek) a poruchy sérových elektrolytov (vrátane vápnika, fosforu a horčíka). Ak vznikne hypokalcémia, majú sa podať infúzie glukonanu vápenatého, ak je to klinicky indikované.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

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

### Mechanizmus účinku

Kyselina zoledrónová patrí do skupiny bisfosfonátov 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 kosti bez nepriaznivého ovplyvnenia tvorby, mineralizácie alebo mechanických vlastností kosti.

Kyselina zoledrónová je nielen účinným inhibítorom resorpcie kostí, ale má aj viaceré protinádorové vlastnosti, ktoré by mohli prispievať k jej celkovej účinnosti pri liečbe metastatického ochorenia kostí. V predklinických skúšaní 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 liekmi, antiadhezívny a antiinvazívny účinok.

### Klinická účinnosť a bezpečnosť

#### 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 morbidít 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 3.

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 morbidít 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 4.

**Tabuľka 3:** Výsledky účinnosti (pacienti s rakovinou prostaty liečení hormónmi)

	<u>Akákoľvek 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 Neaplikovateľné

**Tabuľka 4:** Výsledky účinnosti (solídne nádory okrem rakoviny prsníka alebo prostaty)

	<u>Akákoľvek 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 Neaplikovateľné

V treťom randomizovanom, dvojito zaslepenom klinickom skúšaní fázy III sa porovnávala kyselina zoledrónová 4 mg a 90 mg pamidronátu 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 5.

**Tabuľka 5:** Výsledky účinnosti (pacienti s mnohopočetným myelómom a rakovinou prsníka)

	<u>Akákoľvek SRE (+ TIH)</u>		<u>Zlomeniny*</u>		<u>Rádioterapia kostí</u>	
	kyselina zoledrónová 4 mg	pamidronát 90 mg	kyselina zoledrónová 4 mg	pamidronát 90 mg	kyselina zoledrónová 4 mg	pamidronát 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

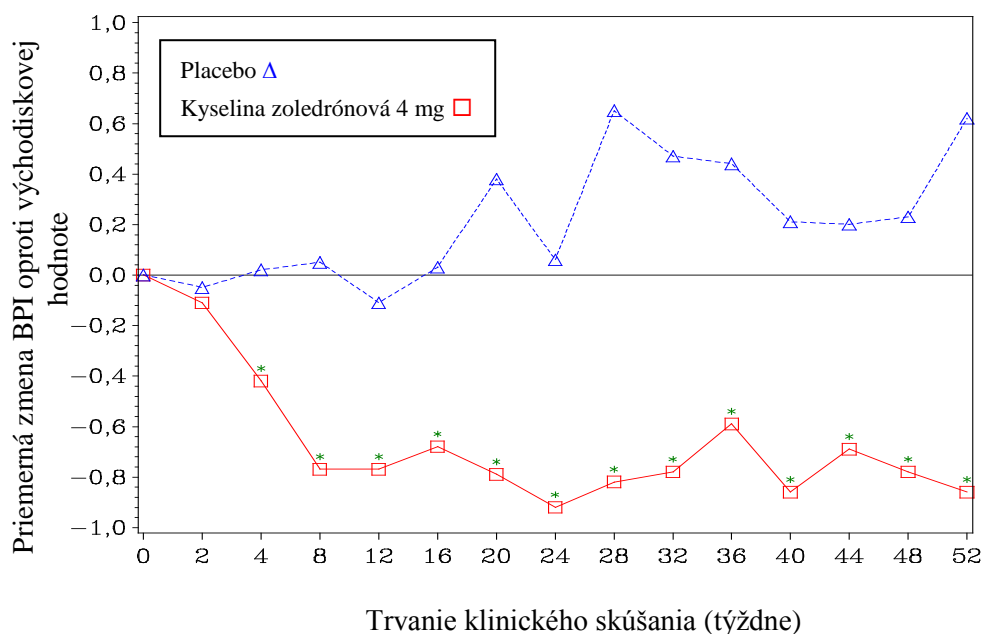
NA Neaplikovateľné

Kyselina zoledrónová v dávke 4 mg sa skúmala aj v dvojito zaslepenom, randomizovanom klinickom skúšaní kontrolovanom placebom u 228 pacientov 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 hyperkalciémie 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 liečby kyselinou zoledrónovou a placebom.

Výskyt SRE (príhody/osoba za rok) bol 0,628 pri kyseline zoledrónovej a 1,096 pri placebe. Podiel pacientov 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 ramene liečby 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 placebo)**



#### 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 3491 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 skúšaníach 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 6:** 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 normokalcémie 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 hyperkalcémiou 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 incidenciu zlomenín alebo bolesť sa jednoznačne nepreukázala. Zlomeniny dlhých kostí dolných končatín boli hlásené ako nežiaduce udalosti u približne 24 % (femur) a 14 % (tibia) 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 u tejto populácie, boli podobné, ako sa predtým zaznamenali u dospelých s pokročilými malignitami s postihnutím kostí (pozri časť 4.8). Nežiaduce reakcie usporiadané podľa frekvencie sú uvedené v Tabuľke 7. 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 7:** 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:	Hypokalciémia 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 (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, hypokalciémie a nevysvetlenej tachykardie, ale tieto rozdiely sa znižovali pri následných infúziách.

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s referenčným liekom obsahujúcim kyselinu zoledrónovú vo všetkých podskupinách pediatickej populácie v liečbe hyperkalciémie 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.

### Distribúcia

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.



## Eliminácia

Intravenózne podaná kyselina zoledrónová sa eliminuje trojfázovým procesom: rýchle dvojfázové vymiznutie zo systémového obehu s polčasmi  $t_{1/2\alpha}$  0,24 a  $t_{1/2\beta}$  1,87 hodiny, po ktorých nasleduje dlhá eliminačná fáza s konečným polčasom eliminácie  $t_{1/2\gamma}$  146 hodín. Po opakovanom podávaní každých 28 dní nedošlo k akumulácii 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.

V *in vitro* štúdií vykazovala kyselina zoledrónová nízku afinitu k ľudským krvinkám s priemernou hodnotou pomeru koncentrácie v krvi a plazme 0,59 pri rozsahu koncentrácie 30 ng/ml až 5 000 ng/ml. Väzba na bielkoviny je nízka, neviazaná frakcia predstavuje 60 % pri 2 ng/ml až 77 % pri 2000 ng/ml kyseliny zoledrónovej.

## Osobitné populácie pacientov

### Porucha funkcie pečene

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.

### Porucha funkcie obličiek

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).

### Pediatrickí pacienti

Limitované 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 koncentrácii dávok v 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 myši 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 bolo tiež dobre znášané.

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 liečiva.

Bezpečné rozmedzie dávok vzhľadom na účinky na obličky bolo úzke v štúdiách pri dlhodobom opakovanom parenterálnom podávaní zvieratám, ale kumulatívne hladiny bez nežiaducich príhod 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 subkutánných 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 karcinogénnom potenciáli.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Manitol  
Citronan sodný  
Voda na injekciu

### **6.2 Inkompatibility**

Tento liek nesmie prísť do styku s akýmkoľvek roztokmi obsahujúcimi vápnik a nesmie sa miešať alebo intravenózne podať s akýmkoľvek iným liekom tou istou infúznou súpravou.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

Neotvorená fľaša: 3 roky.

Po prvom otvorení: Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní sa stanovila na 4 dni pri teplote 2-8 °C a 25 °C.

Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní sa stanovila pre sklenené fľaše, polyetylénové, polyvinylchloridové a polypropylénové infúzne súpravy a infúzne vaky (naplnené injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo 5 % m/V roztokom glukózy) na 96 hodín pri teplote 2-8 °C a 25 °C.

Po prvom otvorení a zriedení: Z mikrobiologického hľadiska sa má liek 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 – 8 °C, ak sa riedenie nevykoná za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

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

Neuchovávajú sa v mrazničke.

Podmienky na uchovávanie lieku po prvom otvorení lieku, pozri časť 6.3.

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

Bezfarebná sklenená fľaša typu I s halobutylovou gumovou zátkou pokrytou fluórovaným polymérom a hliníkovým strhávacím krytom.

Každá injekčná liekovka obsahuje 100 ml roztoku.

Kyselina zoledrónová medac je dodávaná v baleniach obsahujúcich 1 fľašu alebo ako multibalenia so 4 škatuľami, z ktorých každá obsahuje 1 fľašu. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

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

Ďalšie informácie o manipulácii s Kyselinou zoledrónovou medac 4 mg/100 ml infúzny roztok vrátane pokynov na prípravu znížených dávok z fľaše Kyseliny zoledrónovej medac pripravenej na použitie 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 nepoužitú Kyselinu zoledrónovú medac nelikvidovali domovým odpadom.

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

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

medac  
Gesellschaft für klinische  
Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Nemecko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/12/779/004  
EU/1/12/779/005

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

Dátum prvej registrácie: 03. august 2012.  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 28. apríl 2017.

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

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

## **PRÍLOHA II**

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

## **A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

### Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Nemecko

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

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

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

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (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 RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

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

- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí implementáciu karty pre pacienta s informáciou o osteonekróze čeľuste.

### **PRÍLOHA III**

#### **OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**KARTÓNOVÁ ŠKATULEA PRE 1 FĽAŠU**

**1. NÁZOV LIEKU**

Kyselina zoledrónová medac 4 mg/100 ml infúzny roztok

kyselina zoledrónová

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Jedna fľaša obsahuje 4 mg kyseliny zoledrónovej (ako monohydrát).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Pomocné látky: manitol, citrónan sodný, voda na injekciu.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Infúzny roztok.

1 100 ml fľaša

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

Len na jednorazové použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Intravenózne použitie.

**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 lieku po prvom otvorení si prečítajte v písomnej informácii pre používateľa.

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Neuchovávajte v mrazničke.



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

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

medac  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Nemecko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/12/779/004

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**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 LUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE (BEZ BLUE BOXU)**

**KARTÓNOVÁ ŠKATULEA PRE 1 FĽAŠU AKO SÚČASŤ SPOLOČNÉHO BALENIA  
POZOSTÁVAJÚCEHO ZO 4 FĽIAŠ**

**1. NÁZOV LIEKU**

Kyselina zoledrónová medac 4 mg/100 ml infúzny roztok

kyselina zoledrónová

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Jedna fľaša obsahuje 4 mg kyseliny zoledrónovej (ako monohydrát).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Pomocné látky: manitol, citronan sodný, voda na injekciu.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Infúzny roztok.

1 100 ml fľaša. Súčasť multibalenia, nemôže sa predávať oddelene.

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

Len na jednorazové použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Intravenózne použitie.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP:

Čas použiteľnosti lieku po prvom otvorení si prečítajte v písomnej informácii pre používateľa.

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Neuchovávajú v mrazničke.

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

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

medac  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Nemecko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/12/779/005

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**

**ŠTÍTOK NA FĽAŠI**

**1. NÁZOV LIEKU**

Kyselina zoledrónová medac 4 mg/100 ml infúzny roztok

kyselina zoledrónová

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Jedna fľaša obsahuje 4 mg kyseliny zoledrónovej (ako monohydrát).

Jeden ml roztoku obsahuje 0,04 mg kyseliny zoledrónovej (ako monohydrát).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Pomocné látky: manitol, citrónan sodný, voda na injekciu.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Infúzny roztok.

100 ml

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

Len na jednorazové použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Intravenózne použitie.

**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:

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Neuchovávajte v mrazničke.

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

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

medac  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Nemecko

**12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLA**

EU/1/12/779/004  
EU/1/12/779/005

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠTÍTOK NA SPOLOČNÝCH BALENIACH SO 4 FĽAŠAMI ZABALENÝMI V PRIEHĽADNEJ FÓLII (S BLUE BOXOM)**

**1. NÁZOV LIEKU**

Kyselina zoledrónová medac 4 mg/100 ml infúzny roztok

kyselina zoledrónová

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Jedna fľaša obsahuje 4 mg kyseliny zoledrónovej (ako monohydrát).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Pomocné látky: manitol, citrónan sodný, voda na injekciu.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Infúzny roztok.

Spoločné balenie 4 x 1 100 ml fľaša

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

Len na jednorazové použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Intravenózne použitie.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP:

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Neuchovávajte v mrazničke.

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

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

medac  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Nemecko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/12/779/005

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**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 LUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

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



## Písomná informácia pre používateľa

### Kyselina zoledrónová medac 4 mg/100 ml infúzny roztok

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

#### 1. Čo je Kyselina zoledrónová medac a na čo sa používa

Liečivo v Kyseline zoledrónovej medac je kyselina zoledrónová, ktorá patrí do skupiny liečiv 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 výrazný 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 Kyselinu zoledrónovú medac

Dôsledne dodržujte všetky pokyny, ktoré vám dá váš lekár.

Váš lekár vám vyšetří krv pred začatím liečby Kyselinou zoledrónovou medac a pravidelne bude overovať, aká je vaša odpoveď na liečbu.

**Nemali by ste byť liečení Kyselinou zoledrónovou medac**

- ak dojdete,
- ak ste alergický na kyselinu zoledrónovú, iný bisfosfonát (skupina liečiv, do ktorej patrí Kyselina zoledrónová medac) alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

## Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako dostanete Kyselinu zoledrónovú medac, obráťte sa na svojho lekára, ak:

- máte alebo ste mali **ťažkosti s obličkami**,
- máte alebo ste mali **bolesti, opuch alebo zníženú citlivosť** čeluste, pocit ťažoby v čelusti alebo sa vám uvoľnil zub. Váš lekár vám môže odporučiť zubné vyšetrenie predtým, ako začnete liečbu Kyselinou zoledrónovou medac,
- podstupujete **ošetrenie zubov** alebo máte podstúpiť stomatochirurgický zákrok; povedzte svojmu zubnému lekárovi, že dostávate Kyselinu zoledrónovú medac a informujte svojho ošetrojúceho lekára o ošetrovaní zubov.

Ak dostávate liečbu Kyselinou zoledrónovou medac, máte dodržiavať dobrú hygienu ústnej dutiny (vrátane pravidelného čistenia zubov) a absolvovať pravidelné zubné prehliadky.

V prípade akýchkoľvek problémov v ústach alebo so zubami, ako sú uvoľnené zuby, bolesť alebo opuch, nehojace sa bolestivé miesta alebo výtok, okamžite kontaktujte svojho ošetrojúceho lekára alebo zubného lekára, pretože tieto problémy môžu byť prejavom stavu, ktorý sa nazýva osteonekróza čeluste.

U pacientov, ktorí podstupujú chemoterapiu alebo rádioterapiu, ktorí užívajú steroidy, podstupujú stomatochirurgický zákrok, ktorí nemajú pravidelnú stomatologickú starostlivosť, majú ochorenie ďasien, sú fajčiari, alebo pacienti v minulosti liečení bisfosfonátmi (používanými na liečbu alebo prevenciu ochorenia kostí) je vyššie riziko rozvoja osteonekrózy čeluste.

U pacientov liečených kyselinou zoledrónovou boli zaznamenané znížené hladiny vápnika v krvi (hypokalciémia), vedúce niekedy k svalovým kŕčom, suchej pokožke a pocitu pálenia. Popri závažnej hypokalciémii bol druhotne zaznamenaný nepravidelný tlkot srdca (srdcová arytmia), záchvaty, kŕče a zášklby (tetánia). V niektorých prípadoch môže byť hypokalciémia život ohrozujúca. Ak sa vás čokoľvek z uvedeného týka, oznámte to ihneď svojmu lekárovi. Ak už máte hypokalciémiu, musí sa upraviť pred podaním prvej dávky Kyseliny zoledrónovej medac. Dostanete primerané množstvo doplnkov vápnika a vitamínu D.

## Pacienti vo veku 65 rokov a starší

Kyselinu zoledrónovú medac možno podať pacientom vo veku 65 rokov a starším. Nedokázalo sa, že by boli potrebné osobitné bezpečnostné opatrenia.

## Deti a dospelávajúci

Použitie Kyseliny zoledrónovej medac sa neodporúča dospelávajúcim a deťom vo veku menej ako 18 rokov.

## Iné lieky a Kyselina zoledrónová medac

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi. Je zvlášť dôležité, aby ste povedali svojmu lekárovi, či 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), kľučkové 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, ktoré tiež obsahujú kyselinu zoledrónovú a používajú sa na liečbu osteoporózy a iných, nie nádorových ochorení kostí, alebo akýkoľvek iný bisfosfonát, pretože kombinované účinky týchto liekov používaných súbežne s Kyselinou zoledrónovou medac 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 (ONJ).

### **Tehotenstvo a dojčenie**

Kyselina zoledrónová medac sa vám nemá podať, ak ste tehotná. Upozornite vášho lekára, ak ste tehotná alebo si myslíte, že môžete byť tehotná.

Kyselina zoledrónová medac sa vám nesmie podať, ak dojčíte.

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

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

Pri použití kyseliny zoledrónovej sa veľmi zriedkavo vyskytli závraty a ospalosť. Preto buďte opatrný pri vedení vozidla, obsluhu strojov alebo vykonávaní iných činností, ktoré vyžadujú zvýšenú pozornosť.

### **Kyselina zoledrónová medac obsahuje sodík**

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

## **3. Ako sa používa Kyselina zoledrónová medac**

- Kyselinu zoledrónovú medac smie podať len zdravotnícky pracovník, ktorý je vyškolený v podávaní bisfosfonátov intravenózne, t.j. do žily.
- Lekár vám odporučí, aby ste pred každým podaním pili dosť vody, čo pomôže zabrániť strate tekutín.
- Dôsledne dodržiavajte všetky ďalšie pokyny, ktoré vám dá váš lekár, lekárnik alebo zdravotná sestra.

### **Koľko Kyseliny zoledrónovej medac sa podáva**

- Zvyčajná 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 Kyselina zoledrónová medac**

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

### **Ako sa podáva Kyselina zoledrónová medac**

- Kyselina zoledrónová medac 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 sa vám podá viac Kyseliny zoledrónovej medac, ako ste mali dostať**

Ak ste dostali vyššie ako odporúčané dávky, váš lekár vás musí starostlivo sledovať. Dôvodom je možný vznik porúch sérových elektrolytov (napr. hladiny vápnika, fosforu a horčíka mimo normy) a/alebo zmeny funkcie obličiek, vrátane závažného poškodenia obličiek. Ak sa vám hladina vápnika príliš zníži, možno vám bude podaná infúzia na doplnenie vápnika.

#### 4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavajú 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 ju 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 na 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 takéto príznaky, okamžite o tom povedzte svojmu lekárovi a zubnému lekárovi, ak ste liečení Kyselinou zoledrónovou medac, alebo ste liečbu ukončili.
- Nepravdivý srdcový rytmus (fibrilácia predsiení) sa pozoroval u pacientok, ktoré dostávali kyselinu zoledrónovú proti postmenopauzálnu osteoporózu. V súčasnosti nie je jasné, či kyselina zoledrónová spôsobuje nepravdivý srdcový rytmus, ak sa však po podaní kyseliny zoledrónovej u vás vyskytnú takéto prejavy, oznámte to svojmu lekárovi.
- Závažná alergická reakcia: dýchavica, opuch najmä tváre a hrdla.

###### **Zriedkavé: môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb**

- Ako následok nízkych hodnôt vápnika: nepravdivý tlkot srdca (srdcová arytmia; druhotne pri hypokalcémii).
- Porucha funkcie obličiek nazvaná Fanconiho syndróm (normálne ju zistí váš lekár určitými testami moču).

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

- Ako následok nízkych hodnôt vápnika: záchvaty, trpnutie a tetánia (druhotne pri hypokalcémii).
- Ak máte bolesť ucha, výtok z ucha a/alebo infekciu ucha, obráťte sa na svojho lekára. Mohli by to byť prejavy poškodenia kosti v uchu.
- 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 Kyselinou zoledrónovou medac, 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 zkrátka vymiznú (po niekoľkých hodinách alebo dňoch).
- Žalúdočné a črevné ťažkosti ako nutkanie na vracanie a vracanie, ako aj strata chuti do jedla.
- Zápal spojoviek.
- Nízky počet červených krviniek (málokrvnosť).

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

- Reakcie precitlivosti.
- Nízky tlak krvi.
- Bolesť na hrudi.

- Kožné reakcie (sčervenenie a opuch) v mieste podania infúzie, vyrážky, svrbenie.
- Vysoký tlak krvi, dýchavica, závraty, poruchy spánku, poruchy vnímania chuti, triaška, pocit bodania alebo strata citlivosti v rukách alebo chodidlách, hnačka, 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.
- Ospanlivosť.
- Rozmazané videnie, slzenie očí, citlivosť očí na svetlo.
- Náhly pocit chladu sprevádzaný mdlobami, ochabnutosťou tela 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 mozgovej zlomeniny stehennej kosti.
- Intersticiálna choroba pľúc (zápal tkaniva okolo vzduchových mechúrikov v pľúcach).
- Príznaky podobné chrípke vrátane zápalu a opuchu kĺbov.
- Bolestivé sčervenenie 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. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

### **5. Ako uchovávať Kyselinu zoledrónovú medac**

Váš lekár, lekárnik alebo zdravotná sestra vedia, ako správne uchovávať Kyselinu zoledrónovú medac (pozri časť 6).

Infúzny roztok Kyseliny zoledrónovej medac sa má podľa možnosti použiť okamžite po prvom otvorení. Ak sa roztok nepoužije okamžite, má sa uchovávať v chladničke pri teplote 2 - 8 °C.

### **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

#### **Čo Kyselina zoledrónová medac obsahuje**

- Liečivo je kyselina zoledrónová. Jedna fľaša obsahuje 4 mg kyseliny zoledrónovej.
- Ďalšie zložky sú: manitol, citronan sodný, voda na injekciu.

#### **Ako vyzerá Kyselina zoledrónová medac a obsah balenia**

Kyselina zoledrónová medac sa dodáva ako infúzny roztok v 100 ml bezfarebnej sklenenej fľaši (typ I) s gumovou zátkou (halobutylovou, pokrytou fluoropolymérom) a s hliníkovým odklápacím krytom. Jedna fľaša obsahuje 100 ml roztoku.

Kyselina zoledrónová medac sa dodáva v baleniach obsahujúcich 1 fľašu alebo ako multibalenia so 4 baleniami, z ktorých každé obsahuje 1 fľašu.  
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

**Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca**

medac

Gesellschaft für klinische

Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Nemecko

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v MM/RRRR.**

**Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky

<http://www.ema.europa.eu>

---

## Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov

### Ako pripraviť a podať Kyselinu zoledrónovú medac

- Kyselina zoledrónová medac 4 mg/100 ml infúzny roztok obsahuje 4 mg kyseliny zoledrónovej v 100 ml infúzneho roztoku pripraveného na použitie u pacientov s normálnou funkciou obličiek.
- 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.
- Z mikrobiologického hľadiska sa má infúzny roztok použiť okamžite po prvom otvorení. 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, pokiaľ sa riedenie nevykonalo v kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach. Schladený roztok má potom pred podaním dosiahnuť izbovú teplotu.
- Roztok obsahujúci kyselinu zoledrónovú sa nesmie ďalej riediť alebo miešať s inými infúznymi roztokmi. Podáva sa osobitnou infúznou súpravou ako jednorazová intravenózna infúzia trvajúca 15 minút. Stav hydratácie pacientov je nutné zistiť pred aj po podaní Kyseliny zoledrónovej medac, aby sa zabezpečilo, že sú primerane hydratovaní.
- Kyselinu zoledrónovú medac 4 mg/100 ml infúzny roztok možno použiť ihneď bez ďalšej prípravy u pacientov s normálnou funkciou obličiek. U pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sa majú pripraviť znížené dávky podľa pokynov nižšie.

Pokyny na prípravu znížených dávok pre pacientov s východiskovou hodnotou  $CL_{Cr} \leq 60$  ml/min pozri nižšie v Tabuľke 1. Odoberte určený objem roztoku Kyseliny zoledrónovej medac z fľaše a nahradte ho rovnakým objemom sterilného injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) alebo 5% m/V injekčného roztoku glukózy.

**Nemiešajte Kyselinu zoledrónovú medac s roztokmi obsahujúcimi vápnik alebo iné dvojmocné katióny, napríklad Ringerovým roztokom s laktátom.**

**Tabuľka 1:** Príprava znížených dávok infúzneho roztoku Kyseliny zoledrónovej medac 4 mg/100 ml

Východisková hodnota klirensu kreatinínu (ml/min)	Odoberte nasledujúce množstvo infúzneho roztoku Kyseliny zoledrónovej medac (ml)	Nahradte nasledujúcim objemom sterilného injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) alebo 5% injekčného roztoku glukózy (ml)	Upravená dávka (mg kyseliny zoledrónovej v 100 ml)
50-60	12,0	12,0	3,5
40-49	18,0	18,0	3,3
30-39	25,0	25,0	3,0

\*Dávky sa vypočítali pre predpokladanú cieľovú hodnotu AUC 0,66 (mg•hod/l) ( $CL_{Cr} = 75$  ml/min). Pri znížených dávkach sa u pacientov s poruchou funkcie obličiek očakáva dosiahnutie rovnakej AUC, aká sa pozoruje u pacientov s klirensom kreatinínu 75 ml/min.

- Sledovania so sklenenými fľašami, s niekoľkými druhmi infúzných vakov a infúzných súprav z polyvinylchloridu, polyetylénu a polypropylénu (naplnené s injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) alebo 5% m/V roztokom glukózy) neukázali žiadne inkompatibility s kyselinou zoledrónovou.
- Pretože nie sú dostupné údaje o kompatibilite Kyseliny zoledrónovej medac s inými intravenózne podávanými látkami, Kyselina zoledrónová medac sa nesmie miešať s inými liekmi/látkami a vždy sa má podávať osobitnou infúznou súpravou.

#### **Ako uchovávať Kyselinu zoledrónovú medac**

- Uchovávajúte Kyselinu zoledrónovú medac mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte Kyselinu zoledrónovú medac po dátume expirácie, ktorý je uvedený na fľaši a škatuli po EXP.
- Jednoducho pripravený infúzny roztok Kyseliny zoledrónovej medac sa má použiť najlepšie okamžite. Ak sa roztok nepoužije okamžite, používateľ zodpovedá za uchovávanie pred použitím a má sa uchovávať v chladničke pri 2°C – 8°C.
- Sumárny čas medzi riedením, uchovávaním v chladničke a ukončením podávania nesmie prekročiť 96 hodín.
- Neuchovávajúte v mrazničke.