

**PRÍLOHA I**  
**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

Zoledronic acid Mylan 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.

Číry a 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 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 Mylan smú predpisovať a podávať pacientom len zdravotnícki pracovníci, ktorí majú skúsenosti s intravenóznym podávaním bisfosfonátov. Pacienti liečení liekom Zoledronic acid Mylan 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.

#### *Poškodenie funkcie obličiek*

*TIH:*

O liečbe kyselinou zoledrónovou u pacientov s TIH, ktorí majú aj ťažké poškodenie 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. Úprava dávky nie je potrebná 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 ťažké poškodenie funkcie obličiek, definované u tejto skupiny 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 mierne až stredne ťažké poškodenie funkcie obličiek, definované u tejto skupiny pacientov ako CLcr 30-60 ml/min, sa odporúča nasledujúca dávka kyseliny zoledrónovej (pozri aj časť 4.4):

Východiskový klírens kreatinínu (ml/min)	Odporúčaná dávka kyseliny zoledrónovej*
> 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 poškodením 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 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 kyselinou zoledrónovou sa má pokračovať s rovnakou dávkou, aká sa podávala 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.

Zoledronic acid Mylan 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 ľahkým až stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek sa odporúčajú znížené dávky kyseliny zoledrónovej (pozri časť „Dávkovanie“ vyššie a časť 4.4).

Pokyny na prípravu znížených dávok Zoledronic acid Mylan

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 ďalej zriediť v 100 ml sterilného 9 mg/ml (0,9 %) roztoku chloridu sodného alebo 5 % m/V roztoku glukózy. Dávka sa musí podať ako jednorazová intravenózna infúzia trvajúca nie menej ako 15 minút.

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

Pacienti musia byť trvale dostatočne hydratovaní pred podaním kyseliny zoledrónovej a po nej.

### 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 nadbytočnej hydratácii.

Po začatí liečby kyselinou zoledrónovou 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 doplnková liečba. Neliečení pacienti s hyperkalciémiou mávajú spravidla určitý stupeň poškodenia funkcie obličiek, preto sa má zväžiť starostlivé sledovanie funkcie obličiek.

Zoledronic acid Mylan obsahuje rovnaké liečivo, aké sa nachádza v liekoch indikovaných na liečbu osteoporózy a Pagetovej choroby kostí. Pacienti, ktorí sa liečia liekom Zoledronic acid Mylan, sa nemajú súčasne liečiť takýmito liekmi alebo akýmkoľvek iným bisfosfonátom, pretože kombinované účinky týchto látok nie sú známe.

#### Renálna insuficiencia

Stav pacientov s TIH a preukázaným zhoršením funkcie obličiek je nutné patrične zhodnotiť a zväžiť, či prípadná prospešnosť liečby kyselinou zoledrónovou prevyšuje 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.

V súvislosti s kyselinou zoledrónovou sa zaznamenali poruchy funkcie obličiek. Medzi faktory, ktoré môžu zvýšiť možnosť zhoršenia funkcie obličiek, patrí dehydratácia, už existujúce poškodenie funkcie obličiek, viaceré liečebné cykly kyseliny zoledrónovej 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 kyseliny zoledrónovej. Pri začatí liečby pacientom s metastázami v kostiach s miernym až stredne ťažkým poškodením 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 % nad východiskovú hodnotu. Liečba kyselinou zoledrónovou 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 ťažkým poškodením 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 ťažkým poškodením funkcie obličiek na začiatku liečby (klírens kreatinínu  $< 30 \text{ ml/min}$ ), použitie kyseliny zoledrónovej u pacientov s ťažkým poškodením 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 čeluste

Osteonekróza čeluste (ONJ) sa zaznamenala menej často v klinických skúšaní u pacientov užívajúcich 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.
- Ochorenie zubov v anamnéze, nedostatočná hygiena ústnej dutiny, zápal ozubice (periodontitída), invazívne dentálne zákroky (napr. extrakcie zubov) a nesprávne priliehajúce zubné protézy.

Všetkým pacientom sa má odporučiť, aby počas liečby Zoledronic acid Mylan 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 čeluste. Nie sú dostupné údaje, ktoré by ukázali, či prerušenie liečby bisfosfonátom znižuje riziko osteonekrózy čeluste u pacientov, ktorí potrebujú dentálne zákroky.

Plán liečby pacientov, u ktorých sa vyvinie osteonekróza čeluste, majú zostaviť v úzkej spolupráci ošetrojúci lekár a zubný lekár alebo stomatochirurg, ktorý je odborníkom na osteonekrózu čeluste. Má sa 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 kyselinou zoledrónovou sa zaznamenala hypokalcémia. Popri prípadoch závažnej hypokalcémie sa sekundárne zaznamenali srdcové arytmie a neurologické nežiaduce udalosti (vrátane kŕčov, hypoestézie a tetánie). Zaznamenali sa prípady závažnej hypokalcémie vyžadujúcej hospitalizáciu. V niektorých prípadoch sa môže vyskytnúť hypokalcémia ohrozujúca život (pozri časť 4.8). Pri podávaní Zoledronic acid Mylan spolu s liekmi, ktoré spôsobujú hypokalcémiu, sa z dôvodu možných synergických účinkov končiacich vážnou hypokalcémiou odporúča opatrnosť (pozri časť 4.5). Pred začatím liečby Zoledronic acid Mylan sa má stanoviť vápnik v sére a musí sa upraviť hypokalcémia. Pacientom sa má podať dostatok doplnkov vápnika a vitamínu D.

### Zoledronic acid Mylan obsahuje sodík

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

## **4.5. Liekové a iné interakcie**

V klinických skúšaní sa kyselina zoledrónová 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 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 intravenóznom podaní 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 rodičov a generácie 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 Mylan použije v čase vedenia vozidiel a obsluhy strojov.

#### **4.8. Nežiaduce účinky**

##### Súhrn profilu bezpečnosti

Do troch dní od podania kyseliny zoledrónovej 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, s použitím nasledovnej konvencie: Veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1.000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10.000$  až  $< 1/1.000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10.000$ ), neznáme (z dostupných údajov).

<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, hypoestézia, hyperestézia, tremor, somnolencia Kŕče, hypoestézia 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 predsieni, 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, znížený apetít 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:  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:	Poškodenie funkcie obličiek



Menej časté: Zriedkavé:	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 infúzie (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><i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i></b>	
Veľmi časté:	Hypofosfatémia
Časté:	Zvýšenie kreatinínu a močoviny v krvi, hypokalciémia
Menej časté:	Hypomagneziémia, hypokaliémia
Zriedkavé:	Hyperkaliémia, hypernatriémia

### Opis vybraných nežiaducich reakcií

#### Poškodenie 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 solidné nádory (3,2 %). Medzi faktory, ktoré môžu zvýšiť možnosť zhoršenia funkcie obličiek, patrí dehydratácia, už prítomné poškodenie 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 jedinej dávke 4 mg kyseliny zoledrónovej (pozri časť 4.4).

#### Osteonekróza čelúste

Prevažne u pacientov s rakovinou liečených liekmi inhibujúcimi resorpciu kosti, ako je kyselina zoledrónová, sa zaznamenali prípady osteonekrózy čelúste (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 artritídu 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 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 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 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 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 pozorovalo poškodenie funkcie obličiek (vrátane zlyhania obličiek) a poruchy sérových elektrolytov (vrátane vápnika, fosforu a horčíka). Ak vznikne hypokalciémia, majú sa podať infúzie glukónanu vápenatého, ak je to klinicky indikované.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1. Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Liečivá na liečbu ochorení 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 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 liečby 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 liekmi, 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 na prevenciu 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 utpieť 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 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	39	48	16	22	29	34

sSRE (%)						
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 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)

	Akákoľvek SRE (+ TIH)		Zlomeniny*		Rádioterapia kostí	
	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 Neaplikovateľné

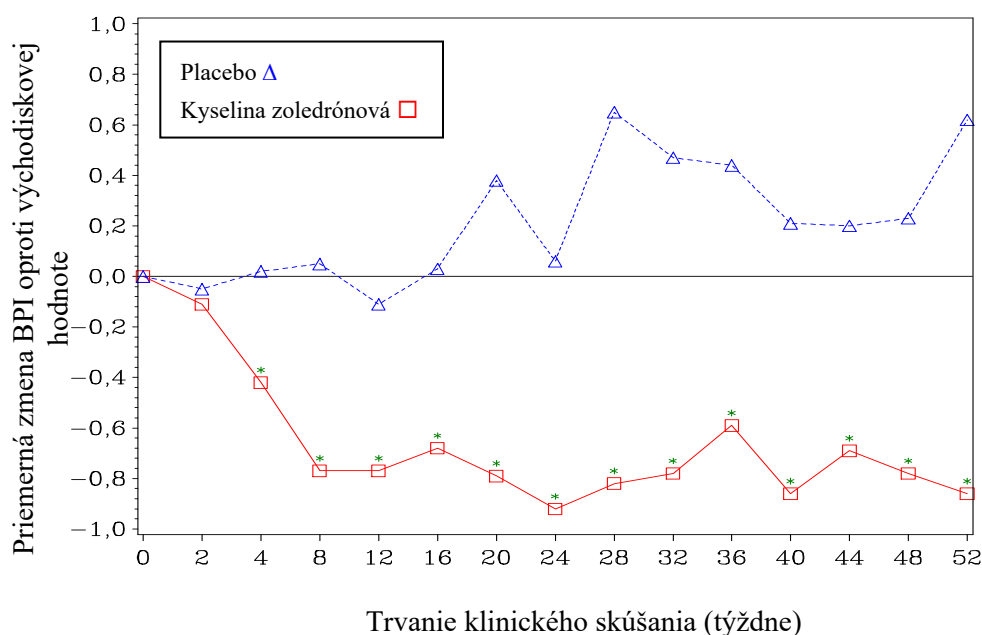
Kyselina zoledrónová v dávke 4 mg sa skúmala aj v dvojito zaslepenom, randomizovanom klinickom skúšaní kontrolovanom placebom u 228 pacientok s preukázanými metastázami do kostí pri rakovine prsníka, v ktorom sa vyhodnotil účinok 4 mg kyseliny zoledrónovej na pomer výskytu príhod

súvisiacich so skeletom (SRE), vypočítaný ako celkový počet SRE príhod (okrem hyperkalcémie a po úprave vzťahom 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 pacientok s aspoň jednou SRE (okrem hyperkalcémie) bol 29,8 % v skupine liečenej kyselinou zoledrónovou oproti 49,6 % v skupine placeba ( $p=0,003$ ). 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 (poměr 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 čeľuste (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 liečby TIH

Klinické skúšania hyperkalciémie vyvolanej nádorom (TIH) ukázali, že pre účinok kyseliny zoledrónovej je charakteristický pokles vápnika v sére a vylúčovania 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 5:** Podiel pacientov s úplnou odpoveďou na liečbu podľa dní v zlúčených klinických skúšaníach 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 zvýšenie 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 skúšaníach 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, k dispozícii nie sú údaje, ktoré by umožnili porovnanie s dávkou 4 mg kyseliny zoledrónovej.

V klinických skúšaníach 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 detských a dospelých pacientov vo veku od 1 do 17 rokov

Účinky intravenózne podávanej kyseliny zoledrónovej v liečbe detských a dospelých 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. Štúdiá 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 % (tíbia) 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, bol podobný, ako sa predtým zaznamenal u dospelých s pokročilými malignitami s postihnutím kostí (pozri časť 4.8). Nežiaduce reakcie usporiadané podľa frekvencie sú uvedené v tabuľke 6. Použila sa nasledovná 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 detí a dospievajúcich 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 (pozri časť 4.8).

U detských a dospievajúcich 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 výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s referenčným liekom obsahujúcim kyselinu zoledrónovú vo všetkých podskupinách pediatrickej 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 pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

## 5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Pri jednorazových a opakovaných infúziách trvajúcich 5 a 15 minút, ktorými sa podalo 2, 4, 8 a 16 mg kyseliny zoledrónovej 64 pacientom 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 (ťažké poškodenie funkcie obličiek) alebo 50 ml/min (stredne ťažké poškodenie) 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 5000 ng/ml. Väzba na bielkoviny je nízka, neviazaná frakcia predstavuje 60% pri 2 ng/ml až 77% pri 2000 ng/ml kyseliny zoledrónovej.

#### Osobitné skupiny pacientov

##### Pediatrická populácia

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 dávky 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 sa tiež dobre znášalo.



Najčastejším nálezom v štúdiách pri opakovanom podávaní bolo zväčšenie primárnej trabekulárnej časti kosti 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 (NOAELa - 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 zahrnulo 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 inžekcie.

#### 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 karcinogenita

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

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1. Zoznam pomocných látok**

Citrónan sodný  
Hydroxid sodný  
Kyselina chlorovodíková  
Voda na inžekciu

### **6.2. Inkompatibility**

Aby sa zabránilo prípadným inkompatibilitám, infúzny koncentrát Zoledronic acid Mylan sa má zriediť s 9 mg/ml (0,9 %) inžekčným roztokom chloridu sodného alebo 5 % m/V roztokom glukózy.

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

Štúdie s polyolefinovými vakmi (naplnenými 9 mg/ml (0,9 %) inžekčným roztokom chloridu sodného alebo 5 % m/V roztokom glukózy) neukázali žiadnu inkompatibilitu so Zoledronic acid Mylan.

### **6.3. Čas použiteľnosti**

2 roky.

Po zriedení: po zriedení so 100 ml 9 mg/ml (0,9 %) inžekčného roztoku chloridu sodného alebo 5 % m/V roztoku glukózy (minimálna koncentrácia: 3 mg/100 ml; maximálna koncentrácia: 4 mg/100 ml) sa preukázala chemická a fyzikálna stabilita pri používaní počas 48 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C a pri teplote 25 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má zriedený infúzny roztok použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, počas používania sú čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovednosťou používateľa, čo normálne nemá byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C, pokiaľ sa riedenie neuskutočnilo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok. Schladený roztok má potom pred podaním dosiahnuť izbovú teplotu.

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

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Podmienky na uchovávanie po rozriedení lieku, pozri časť 6.3.

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

15 ml injekčná liekovka typu I z bezfarebného skla s bromobutylovým gumovým uzáverom a hliníkovým vrúbkovaným krytom s plastovým flip-off komponentom. Jedna injekčná liekovka obsahuje 5 ml koncentrátu.

Balenia obsahujúce 1, 4 alebo 10 injekčných liekoviek alebo spoločné balenia obsahujúce 4 injekčné liekovky (4 škatule po 1 injekčnej liekovke).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

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

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

Ďalšie informácie o manipulácii so Zoledronic acid Mylan, 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 Mylan domovou kanalizáciou.

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

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

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Írsko

### **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/12/786/001-004

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

Dátum prvej registrácie: 23.08.2012

Dátum posledného predĺženia registrácie: 24.05.2017

## 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

HIKMA FARMACÊUTICA (PORTUGAL) S.A.  
Estradra do Rio da M3, n38  
8-A e 8-B, Fervença  
Terrugem SNT, 2705-906  
Portugalsko

VIATRIS SANTE  
1 Rue de Turin  
69007 Lyon  
Francúzsko

STERISCIENCE Sp. z o.o.  
ul. Daniszewska 10  
03-230 Warszawa  
Poľsko

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**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

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

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a 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).

**Ďodatočné 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 1 INJEKČNÚ LIEKOVKU**  
**ŠKATUĽA NA 4 INJEKČNÉ LIEKOVKY**  
**ŠKATUĽA NA 10 INJEKČNÝCH LIEKOVIEK**

**1. NÁZOV LIEKU**

Zoledronic acid Mylan 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 citrónan sodný, hydroxid sodný, kyselinu chlorovodíkovú a vodu na injekcie.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

**Infúzny koncentrát**

1 injekčná liekovka po 5 ml infúzneho koncentráту  
4 injekčné liekovky po 5 ml infúzneho koncentráту  
10 injekčných liekoviek po 5 ml infúzneho koncentráту

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

Len na jednorazové použitie.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Intravenózne použitie po rozriedení.

**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**

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

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

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Írsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/12/786/001	1 injekčná liekovka
EU/1/12/786/002	4 injekčné liekovky
EU/1/12/786/003	10 injekčných liekoviek

**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)**

**ŠKATUĽA NA 1 INJEKČNÚ LIEKOVKU AKO SÚČASŤ SPOLOČNÉHO BALENIA  
POZOSTÁVAJÚCEHO ZO 4 INJEKČNÝCH LIEKOVIEK**

**1. NÁZOV LIEKU**

Zoledronic acid Mylan 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 citrónan sodný, hydroxid sodný, kyselinu chlorovodíkovú a vodu na injekcie.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Infúzny koncentrát

1 injekčná liekovka po 5 ml infúzneho koncentráту. Súčasť spoločného balenia, nemôže sa predávať jednotlivo.

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

Len na jednorazové použitie.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Intravenózne použitie po rozriedení.

**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**

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

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

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Írsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/12/786/004 Spoločné balenie: 4 injekčné liekovky (4 balenia po 1 injekčnej liekovke)

**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 (S BLUE BOXOM)**

**ŠTÍTOK NA SPOLOČNOM BALENÍ 4 INJEKČNÝCH LIEKOVIEK (4 BALENIA PO 1 INJEKČNEJ LIEKOVKE) ZABALENÝMI V PRIEHLADNEJ FÓLII**

**1. NÁZOV LIEKU**

Zoledronic acid Mylan 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 citrónan sodný, hydroxid sodný, kyselinu chlorovodíkovú a vodu na injekcie.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Infúzny koncentrát

Spoločné balenie: 4 (4 balenia po 1 injekčnej liekovke) injekčné liekovky po 5 ml infúzneho koncentráту

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

Len na jednorazové použitie.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Intravenózne použitie po rozriedení.

**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**

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

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

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Írsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/12/786/004 Spoločné balenie: 4 injekčné liekovky (4 balenia po 1 injekčnej liekovke)

**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:

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

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

Zoledronic acid Mylan 4 mg/5 ml infúzny koncentrát  
kyselina zoledrónová  
Intravenózne použitie po rozriedení.

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

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

**6. INÉ**

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



## Písomná informácia pre používateľa

### Zoledronic acid Mylan 4 mg/5 ml infúzny koncentrát kyselina zoledrónová

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať 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 Mylan a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Zoledronic acid Mylan
3. Ako používať Zoledronic acid Mylan
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Zoledronic acid Mylan
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

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

Liečivo v Zoledronic acid Mylan 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).
- **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 (TIH).

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

Dôsledne dodržujte všetky pokyny, ktoré vám dá váš lekár.

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

**Nesmiete dostať Zoledronic acid Mylan:**

- ak dojdíte.
- ak ste alergický na kyselinu zoledrónovú, iné bisfosfonáty (skupina látok, do ktorej patrí kyselina zoledrónová) alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

#### Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Zoledronic acid Mylan, obráťte sa na svojho lekára:

- ak máte alebo ste mali **t ŕažkosti s obličkami**.
- ak máte alebo ste mali **bolesti, opuch alebo zníženú citlivosť** čeluste, pocit ŕažoby v čelusti alebo sa vám kýve zub. Lekár vám možno odporučí, aby ste si pred začatím liečby Zoledronic acid Mylan nechali vyšetriť chrup.
- ak ste na **ošetrení zubov** alebo máte podstúpiť stomatochirurgický zákrok, povedzte svojmu zubnému lekárovi, že dostávate Zoledronic acid Mylan a svojmu lekárovi povedzte o zubnom ošetrení.

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

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

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

Zoledronic acid Mylan možno podať ľuďom vo veku 65 rokov a starším. Nedokázalo sa, že by boli potrebné osobitné bezpečnostné opatrenia.

### **Deti a dospievajúci**

Použitie Zoledronic acid Mylan sa neodporúča u dospievajúcich a detí mladších ako 18 rokov.

### **Iné lieky a Zoledronic acid Mylan**

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi. Je obzvlášť 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), kľúčkové 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 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 Mylan 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**

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

Zoledronic acid Mylan sa vám nesmie podať, keď dojčíte.

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

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

Pri použití kyseliny zoledrónovej sa vyskytli veľmi zriedkavé prípady ospalosti a spavosti. Preto buďte opatrný pri vedení vozidiel, obsluhu strojov alebo vykonávaní iných činností, ktoré si vyžadujú zvýšenú pozornosť.

### **Zoledronic acid Mylan obsahuje sodík.**

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

### **3. Ako používať Zoledronic acid Mylan**

- Zoledronic acid Mylan 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 (dehydratácii).
- Dôsledne dodržujte všetky ďalšie pokyny, ktoré vám dá váš lekár, lekárnik alebo zdravotná sestra.

### **Koľko Zoledronic acid Mylan sa podáva**

- Zvyčajná jednorazová podávaná dávka je 4 mg kyseliny zoledrónovej.
- 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 Mylan**

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

### **Ako sa podáva Zoledronic acid Mylan**

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

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

### **Ak sa vám podá viac Zoledronic acid Mylan, 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. nezvyčajné 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 neprejavujú u každého. Najčastejšie vedľajšie účinky sú zvyčajne mierne a pravdepodobne po krátkom čase vymiznú.

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

**Časté** (môžu postihnúť menej ako 1 z 10 ľudí):

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

**Menej časté** (môžu postihnúť menej ako 1 zo 100 ľudí):

- 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 kývanie zuba. Môžu to byť príznaky poškodenia kosti v čeľusti (osteonekrózy). Ak sa u vás vyskytnú počas liečby alebo po ukončení liečby Zoledronic acid Mylan takéto príznaky, okamžite o tom povedzte svojmu lekárovi a zubnému lekárovi.

- Nepravidelný srdcový rytmus (fibrilácia predsieni) sa pozoroval u pacientok, ktoré dostávali kyselinu zoledrónovú na liečbu postmenopauzálnnej osteoporózy. V súčasnosti nie je jasné, či kyselina zoledrónová spôsobuje tento nepravidelný 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 postihnúť menej ako 1 z 1 000 ľudí):

- Ako následok nízkych hodnôt vápnika: nepravidelný tlkot srdca (srdcová arytymia; druhotne pri hypokalciémii).
- Porucha funkcie obličiek nazývaná Fanconiho syndróm (normálne ju zistí váš lekár určitými testami moču).

**Veľmi zriedkavé** (môžu postihnúť menej ako 1 z 10 000 ľudí):

- Ako následok nízkych hodnôt vápnika: záchvaty, strnulosť a tetánia (druhotne pri hypokalciémii).
- 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 liekom Zoledronic acid Mylan, okamžite o tom povedzte svojmu lekárovi.

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

**Veľmi časté** (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 ľudí):

- Nízka hladina fosfátu v krvi.

**Časté** (môžu postihnúť menej ako 1 z 10 ľudí):

- 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 (nevoľnosť) a vracanie, ako aj strata chuti do jedenia.
- Zápal spojoviek (konjunktivitída).
- Nízky počet červených krviniek (málokrvnosť).

**Menej časté** (môžu postihnúť menej ako 1 zo 100 ľudí):

- 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 postihnúť menej ako 1 z 1 000 ľudí):

- 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 postihnúť menej ako 1 z 10 000 ľudí):

- 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 alebo lekárnik. 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 Zoledronic acid Mylan**

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

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

### **Čo Zoledronic acid Mylan obsahuje**

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

### **Ako vyzerá Zoledronic acid Mylan a obsah balenia**

Zoledronic acid Mylan je číry a bezfarebný infúzny koncentrát. Koncentrát sa dodáva v injekčnej liekovke z číreho, bezfarebného skla, s gumovým uzáverom a plastovým krytom typu flip-off.

Jedna injekčná liekovka obsahuje 5 ml koncentráta.

Zoledronic acid Mylan sa dodáva v baleniach po 1, 4 alebo 10 injekčných liekoviek alebo ako spoločné balenie zložené zo 4 balení, každé obsahujúce 1 injekčnú liekovku.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Írsko

### **Výrobca**

Hikma Farmacêutica S.A.  
Estrada do Rio da Mó, nº 8, 8-A e 8-B  
Fervença, Terrugem SNT, 2705-906  
Portugalsko

VIATRIS SANTE

1 Rue de Turin  
69007 Lyon  
Francúzsko

STERISCIENCE Sp. z o.o.  
ul. Daniszewska 10  
03-230 Warszawa  
Polsko

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

**België/Belgique/Belgien**

Mylan bvba/sprl  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

**България**

Майлан ЕООД  
Тел.: + 359 2 44 55 400

**Česká republika**

Viatrix CZ s.r.o.  
Tel: +420 222 004 400

**Danmark**

Viatrix ApS  
Tlf: + 45 28 11 69 32

**Deutschland**

Viatrix Healthcare GmbH  
Tel: +49 800 0700 800

**Eesti**

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal  
Tel: + 372 6363 052

**Ελλάδα**

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ  
Τηλ: +30 210 993 6410

**España**

Viatrix Pharmaceuticals, S.L.U  
Tel: + 34 900 102 712

**France**

Viatrix Santé  
Tél: +33 4 37 25 75 00

**Hrvatska**

Viatrix Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 23 50 599

**Ireland**

Mylan Ireland Limited  
Tel: +353 1 8711600

**Lietuva**

Mylan Healthcare UAB  
Tel: +370 5 205 1288

**Luxembourg/Luxemburg**

Mylan bvba/sprl  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00  
(Belgique/Belgien)

**Magyarország**

Mylan EPD Kft.  
Tel.: 36 1 465 2100

**Malta**

V.J. Salomone Pharma Ltd  
Tel: + 356 21 22 01 74

**Nederland**

Mylan B.V  
Tel: +31 (0)20 426 3300

**Norge**

Viatrix AS  
Tlf: + 47 66 75 33 00

**Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 1 416 2418

**Polska**

Mylan Healthcare Sp. z.o.o  
Tel.: +48 22 546 64 00

**Portugal**

Mylan, Lda.  
Tel: + 351 214 127 200

**România**

BGP Products SRL  
Tel: +40 372 579 000

**Slovenija**

Viatrix d.o.o.  
Tel: +386 1 23 63 180

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Mylan Italia S.r.l.  
Tel: + 39 02 612 46921

**Κύπρος**

Varnavas Hadjipanayis Ltd  
Τηλ: +357 2220 7700

**Latvija**

Mylan Healthcare SIA  
Tel: +371 676 055 80

**Slovenská republika**

Viatrix Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 32 199 100

**Suomi/Finland**

Viatrix Oy  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**

Viatrix AB  
Tel: + 46 (08) 630 19 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Limited  
Tel: +353 18711600

**Táto písomná informácia 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 Mylan**

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

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

Pokyny na prípravu znížených dávok Zoledronic acid Mylan:

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. Nepoužitý 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 zriedený infúzny roztok použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, počas používania sú čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovednosťou používateľa, čo normálne nemá byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C. Je potrebné, aby roztok, ktorý sa uchovával v chladničke, následne dosiahol izbovú teplotu ešte pred podaním. Po zriedení so 100 ml 9 mg/ml (0,9 %) injekčného roztoku chloridu sodného alebo 5 % m/V roztoku glukózy (minimálna koncentrácia: 3 mg/100 ml; maximálna koncentrácia: 4 mg/100 ml) sa preukázala chemická a fyzikálna stabilita pri používaní počas 48 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C a pri teplote 25 °C.
  - 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 Mylan, aby sa zabezpečilo, že sú primerane hydratovaní.
  - Štúdie s polyolefinovými vakmi (naplnenými 9 mg/ml (0,9 %) injekčným roztokom chloridu sodného alebo 5 % m/V roztokom glukózy) neukázali žiadnu inkompatibilitu so Zoledronic acid Mylan.
  - Pretože nie sú dostupné údaje o kompatibilite Zoledronic acid Mylan s inými intravenózne podávanými látkami, Zoledronic acid Mylan sa nesmie miešať s inými liekmi/látkami a vždy sa má podávať osobitnou infúznou súpravou.

### **Ako uchovávať Zoledronic acid Mylan**

- Zoledronic acid Mylan uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte Zoledronic acid Mylan po dátume expirácie, ktorý je uvedený na injekčnej liekovke a na škatuli po EXP.
- Neotvorená injekčná liekovka nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.
- Podmienky na uchovávanie nariadeného roztoku sú opísané v odseku vyššie (pozri „Ako pripraviť a podať Zoledronic acid Mylan“).