

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

## 1. NÁZOV LIEKU

Kyselina zoledrónová Teva 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).

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát (sterilný koncentrát).

Číry a bezfarebný 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 Teva môžu predpisovať a podávať pacientom len zdravotnícki pracovníci, ktorí majú skúsenosti s intravenóznym podávaním bisfosfonátov. Pacienti liečení Kyselinou zoledrónovou Teva 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 hyperkalciémii (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 Teva u pacientov s TIH, ktorí majú aj ťažké poškodenie funkcie obličiek, sa má uvažovať len po vyhodnotení rizík a prospešnosti liečby. Z klinických štúdií boli

vylúčení pacienti s kreatinínom v sére > 400  $\mu\text{mol/l}$  alebo > 4,5 mg/dl. U pacientov s TIH s kreatinínom v sére < 400  $\mu\text{mol/l}$  alebo < 4,5 mg/dl, nie je potrebné upravovať dávku (pozri časť 4.4).

*Prevenca príhod súvisiacich so skeletom u pacientov s postihnutím kostí pri pokročilých malignitách:* Pri začatí liečby Kyselinou zoledrónovou Teva u pacientov s mnohopočetným myelómom alebo metastatickými léziami kostí pri solídnych nádoroch sa má stanoviť kreatinín v sére a klírens kreatinínu (CLcr). CLcr sa vypočíta zo sérového kreatinínu pomocou Cockcroftovho-Gaultovho vzorca. Použitie Kyseliny zoledrónovej Teva 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 štúdií s kyselinou zoledrónovou boli vylúčení pacienti s kreatinínom v sére > 265  $\mu\text{mol/l}$  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 Teva (pozri aj časť 4.4):

Východiskový klírens kreatinínu (ml/min)	Odporúčaná dávka Kyseliny zoledrónovej Teva*
> 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 hladina kreatinínu v sére pred každou dávkou Kyseliny zoledrónovej Teva a liek sa nemá podať, ak sa zhoršila funkcia obličiek. V klinických štúdiách sa zhoršenie funkcie obličiek definovalo ako:

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

V klinických štúdiách 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 od 1 do 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 Teva 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 Kyseliny zoledrónovej Teva

Podľa potreby odoberte príslušný objem koncentráту nasledovne:

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

Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6. Odobraté množstvo koncentrátu sa musí zriediť 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 Kyseliny zoledrónovej Teva sa nesmie miešať s infúznymi roztokmi obsahujúcimi vápnik alebo iné dvojmocné 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 ňom.

#### **4.3 Kontraindikácie**

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

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

##### Všeobecné

Pred podaním Kyseliny zoledrónovej Teva je nutné pacientov vyšetriť, aby sa overilo, či sú dostatočne hydratovaní.

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

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

Iné lieky obsahujúce kyselinu zoledrónovú ako liečivo sú dostupné na indikácie osteoporózy alebo liečbu Pagetovej choroby kostí. Pacienti, ktorí sa liečia Kyselinou zoledrónovou Teva, sa nemajú súbežne liečiť takýmito liekmi alebo akýmkoľvek iným bisfosfonátom, pretože kombinované účinky týchto látok nie sú známe.

##### Insuficiencia obličiek

Stav pacientov s TIH a preukázaným zhoršením funkcie obličiek je nutné patrične zhodnotiť a zväžiť, či prípadná prospešnosť liečby Kyselinou zoledrónovou Teva 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 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 hladiny 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 pacientov s metastázami v kostiach s miernym až stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek sa odporúčajú nižšie dávky Kyseliny zoledrónovej Teva. Pacientom, u ktorých sa preukáže zhoršenie funkcie obličiek počas liečby, sa Kyselina zoledrónová Teva nemá podať. Kyselina zoledrónová Teva sa má znovu podať len vtedy, keď sa ich hladina kreatinínu v sére vráti do

rozmedzia 10% nad východiskovou hodnotou. Liečba Kyselinou zoledrónovou Teva 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 štúdiách 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 nádorovým ochorením 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 Teva 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 čeľuste

Osteonekróza čeľuste (ONJ) sa zaznamenala menej často v klinických skúšaníach u pacientov užívajúcich Kyselinu zoledrónovú Teva. Postmarketingové skúsenosti a literatúra naznačujú vyššiu frekvenciu hlásení ONJ na základe typu nádoru (pokročilý karcinóm prsníka, mnohopočetný myelóm). Štúdiá 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 lekárskejších 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.
- Dentálne choroby v anamnéze, nedostatočná hygiena ústnej dutiny, choroby periodontu, invazívne dentálne zákroky (napr. extrakcie zubov) a nesprávne priliehajúce zubné protézy

Všetkým pacientom sa má odporučiť, aby počas liečby Kyselinou zoledrónovou Teva udržiavali náležitú hygienu ústnej dutiny, chodili na bežné prehliadky chrupu a okamžite hlásili akékoľvek symptómy týkajúce sa úst, napr. uvoľnenie zuba, bolesť alebo opuch, alebo nehojace sa bolestivé miesta alebo výtok.

Invazívne dentálne zákroky sa počas liečby majú vykonávať iba po starostlivom zvážení a je potrebné sa im vyhnúť krátko pred podaním kyseliny zoledrónovej alebo po ňom. Dentálny chirurgický zákrok môže zhoršiť stav pacientov, u ktorých počas liečby bisfosfonátom vznikne osteonekróza čeľuste. Nie sú dostupné údaje, ktoré by ukázali, či prerušenie liečby bisfosfonátom znižuje riziko osteonekrózy čeľuste u pacientov, ktorí potrebujú dentálne zákroky.

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

#### Osteonekróza iných anatomických častí

Pri používaní bisfosfonátov bola hlásená osteonekróza vonkajšieho zvukovodu, najmä v súvislosti s dlhodobou liečbou. K možným rizikovým faktorom osteonekrózy vonkajšieho zvukovodu patrí

používanie steroidov a chemoterapia a/alebo miestne rizikové faktory, ako je infekcia alebo trauma. Možnosť osteonekrózy vonkajšieho zvukovodu treba zvážiť u pacientov užívajúcich bisfosfonáty, ktorí majú ušné symptómy vrátane chronických ušných infekcií.

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

#### Bolesť svalov a kostí

Po uvedení na trh bola hlásená silná bolesť kostí, kĺbov a/alebo svalov, príležitostne znemožňujúca pohyblivosť u pacientov užívajúcich 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 traume alebo bez traumy 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 Teva sa zaznamenala hypokalcémia. Popri prípadoch závažnej hypokalcémie sa sekundárne zaznamenali srdcové arytmie a neurologické nežiaduce udalosti (vrátane kŕčov, hypoestézie a tetanie). Zaznamenali sa prípady závažnej hypokalcémie vyžadujúcej hospitalizáciu. V niektorých prípadoch sa môže vyskytnúť hypokalcémia ohrozujúca život (pozri časť 4.8). Pri podávaní Kyseliny zoledrónovej Teva 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 Teva sa má stanoviť vápnik v sére a musí sa upraviť hypokalcémia. Pacientom sa má podať dostatok doplnkov vápnika a vitamínu D.

#### Pomocná látka

##### *Sodík*

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

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

V klinických skúšaní sa kyselina zoledrónová podávala súbežne 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 však žiadne formálne klinické interakčné štúdie.

Opatrnosť sa odporúča pri súbežnom 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 Teva súbežne s inými potenciálne nefrotoxickými liekmi je nutná opatrnosť. Počas liečby sa má venovať pozornosť aj možnému vzniku hypomagneziémie.

U pacientov s mnohopočetným myelómom sa môže zvýšiť riziko poruchy funkcie obličiek pri použití Kyseliny zoledrónovej Teva v kombinácii s talidomidom.

Opatrnosť sa odporúča pri podávaní Kyseliny zoledrónovej Teva 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 s kyselinou zoledrónovou na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Kyselina zoledrónová Teva sa nemá používať počas gravidity. Ženy vo fertilnom veku je potrebné poučiť, aby sa vyhlili otehotneniu.

##### Dojčenie

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

##### Fertilita

Možné nežiaduce účinky kyseliny zoledrónovej na fertilitu rodičov a generácie F1 sa hodnotili u potkanov. Prejavili sa vystupňované farmakologické účinky, pri ktorých sa predpokladá súvislosť s inhibíciou metabolizácie kostrového vápnika vyvolanou touto látkou, ktorá viedla k hypokalciémii v období krátko pred pôrodom, čo je účinok bisfosfonátov ako skupiny, dystokii a predčasnému ukončeniu štúdie. Tieto výsledky tak znemožnili určenie jednoznačného účinku kyseliny zoledrónovej na fertilitu u ľudí.

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

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

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

##### Súhrn bezpečnostného profilu

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, hypokalciémia, 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 štúdiách a v hláseniach po uvedení lieku na trh.

## Tabuľka 1

Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa frekvencie, najčastejšie ako prvé, pričom frekvencia je určená nasledovne: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ), neznáme (z dostupných údajov).



<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>	Časté: Menej časté: Zriedkavé:	Anémia Trombocytopénia, leukopénia Pancytopenia
<b>Poruchy imunitného systému</b>	Menej časté: Zriedkavé:	Reakcie z precitlivenosti Angioneurotický edém
<b>Psychické poruchy</b>	Menej časté: Zriedkavé:	Úzkosť, poruchy spánku Zmätenosť
<b>Poruchy nervového systému</b>	Časté: Menej časté:  Veľmi zriedkavé:	Bolesť hlavy Závraty, parestézie, dysgeúzia, hypoestézia, hyperestézia, tremor, somnolencia Kŕče, hypoestézia a tetania (sekundárne pri hypokalciémii)
<b>Poruchy oka</b>	Časté: Menej časté: Zriedkavé: Veľmi zriedkavé:	Konjunktivitída Neostré videnie, skleritída a zápal orbity Uveitída Episkleritída
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>	Menej časté:  Zriedkavé:	Hypertenzia, hypotenzia, fibrilácia predsiení, hypotenzia spôsobujúca synkopu alebo obehový kolaps Bradykardia, srdcová arytmia (sekundárne pri hypokalciémii)
<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: Menej časté:  Zriedkavé:	Zhoršenie funkcie obličiek Akútne zlyhanie obličiek, hematúria, proteinúria 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, 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 štúdií s použitím 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 prítomné poškodenie funkcie obličiek, viaceré cykly podávania kyseliny zoledrónovej alebo iných bisfosfonátov, ako aj súbežné použitie nefrotoxických liekov alebo podanie infúzie za kratší čas, ako sa v súčasnosti odporúča. Zhoršenie funkcie obličiek progredujúce do zlyhania obličiek a dialýzy sa zaznamenalo u pacientov po úvodnej dávke alebo po jednorázovej dávke 4 mg kyseliny zoledrónovej (pozri časť 4.4).

#### Osteonekróza čeľuste

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

#### Fibrilácia predsieni

V jednej randomizovanej, dvojito zaslepenej, kontrolovanej klinickej štúdií trvajúcej 3 roky, v ktorej sa vyhodnotila účinnosť a bezpečnosť 5 mg kyseliny zoledrónovej podávanej raz ročne oproti placebo v liečbe postmenopauzálny osteoporózy (PMO), bola celková incidencia fibrilácie predsieni 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 predsieni 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 tejto klinickej štúdií sa nepozorovala v iných skúšaníach s kyselinou zoledrónovou, vrátane štúdií s kyselinou zoledrónovou 4 mg každé 3 - 4 týždne u onkologických pacientov. Mechanizmus, ktorý spôsobil zvýšenú incidencia fibrilácie predsieni v tejto jedinej klinickej štúdií, nie je známy.

#### Reakcia akútnej fázy

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

#### Atypické zlomeniny stehennej kosti

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

Atypické subtrochanterické a diafyzárne zlomeniny stehennej kosti (nežiaduca reakcia triedy bisfosfonátov).

#### Nežiaduce reakcie na liek spojené s hypokalciémiou

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

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

## **4.9 Predávkovanie**

Klinické skúsenosti s akútnym predávkovaním 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 pozorovalo poškodenie funkcie obličiek (vrátane zlyhania obličiek) a poruchy sérových elektrolytov (vrátane vápnika, fosforu a horčíka). Ak vznikne hypokalciémia, majú sa podať infúzie glukonátu 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 kostí bez nepriaznivého ovplyvnenia tvorby, mineralizácie alebo mechanických vlastností kosti.

Kyselina zoledrónová je nielen účinným inhibítorom resorpcie kostí, ale má aj viaceré protinádorové vlastnosti, ktoré 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, robí ho menej priaznivým pre rast nádorových buniek, antiangiogénny 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 štúdií pri prevencii príhod súvisiacich so skeletom u pacientov s postihnutím kostí pri pokročilých malignitách

Prvé randomizované, dvojito zaslepené klinické štúdie kontrolované placebom porovnávali 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 morbiditu 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 druhej klinickej štúdií, do ktorej boli zahrnuté solídne nádory okrem nádoru 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 morbiditu 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 nádorom prostaty liečení hormónmi)

	Akákoľvek SRE (+ TIH)		Zlomeniny*		Rádioterapia kostí	
	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 3:** Výsledky účinnosti (solídne nádory okrem nádoru 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 tretej randomizovanej, dvojito zaslepenej klinickej štúdií fázy III sa porovnávala kyselina zoledrónová 4 mg a pamidronát 90 mg každé 3 až 4 týždne u pacientov s mnohopočetným myelómom alebo nádorom 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 nádorom prsníka)

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

\* Zahŕňa zlomeniny stavcov a iné zlomeniny

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

NR Nedosiahol sa

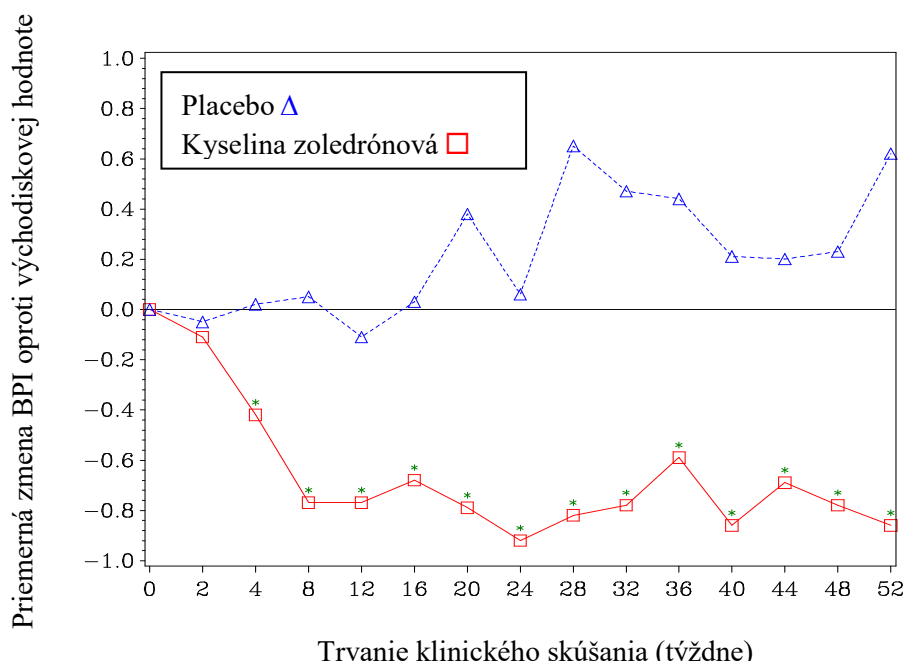
NA Neaplikovateľné

Kyselina zoledrónová v dávke 4 mg sa skúmala aj v dvojito zaslepenej, randomizovanej klinickej štúdií kontrolovanej placebom u 228 pacientok s preukázanými metastázami do kostí pri nádore prsníka, v ktorej sa vyhodnotil účinok 4 mg kyseliny zoledrónovej na pomer výskytu príhod súvisiacich so skeletom (SRE), vypočítaný ako celkový počet SRE príhod (okrem hyperkalcémie a po úprave vzhľadom na predchádzajúcu zlomeninu), delený obdobím celkového rizika. Pacientky dostávali buď 4 mg kyseliny zoledrónovej alebo placebo každé štyri týždne počas jedného roka. Pacientky boli rovnomerne rozdelené do skupín 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 klinickej štúdie 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 3 491 hodnotiteľných pacientov bolo potvrdených 87 prípadov diagnózy ONJ. Celkový odhadovaný kumulatívny výskyt potvrdenej ONJ po 3 rokoch bol 2,8 % (95% IS: 2,3 - 3,5 %). Miera v 1. roku bola 0,8 % a v 2. roku 2,0 %. Miera potvrdených ONJ v 3. roku bola najvyššia u pacientov s myelómom (4,3 %) a najnižšia u pacientov s rakovinou prsníka (2,4 %). Prípady potvrdenej ONJ boli štatisticky významne vyššie u pacientov s mnohopočetným myelómom (p = 0,03) ako pri iných druhoch rakoviny.

#### Výsledky klinických štúdií pri liečbe TIH

Klinické štúdie 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 štúdiách 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 pivotných multicentrických štúdií 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 štúdiách 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 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 štúdiách 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 približne 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 štúdiách 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 štúdií 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 klinickej štúdie 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% (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 kosti (pozri časť 4.8). Nežiaduce



reakcie usporiadané podľa frekvencie sú uvedené v Tabuľke 6. Použila sa nasledujúca obvyklá klasifikácia: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ), neznáme (z dostupných údajov).

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

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

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

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

Európska agentúra pre lieky udelila 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 až 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

##### Pediatrickí pacienti

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

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

#### Akútna toxicita

Najvyššia neletálna jednorazová intravenózna dávka bola 10 mg/kg telesnej hmotnosti u 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 (NOAEL) 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 injeckie.

### 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 potenciále.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Manitol  
Citronan sodný  
Voda na injekciu

### **6.2 Inkompatibility**

Aby sa zabránilo prípadným inkompatibilitám, koncentrát Kyseliny zoledrónovej Teva sa má zriediť injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) 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 intravenózný roztok osobitnou infúznou súpravou.

Štúdie so sklenenými fľašami ako aj niekoľkými druhmi infúzných vakov a infúzných súprav vyrobených z polyvinylchloridu, polyetylénu a polypropylénu (naplnených injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) alebo 5% m/V roztokom glukózy) nepreukázali žiadne inkompatibility.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky

Po zriedení: Chemická a fyzikálna stabilita počas použitia bola preukázaná po dobu 24 hodín pri teplote 2 - 8 °C a 25 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, používateľ zodpovedá za čas do použitia a podmienky pred použitím, čo normálne nemá byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 - 8 °C. 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 zriedení lieku, pozri časť 6.3.

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

Plastová injekčná liekovka z cyklického olefinového polyméru (COP) alebo injekčná liekovka z číreho skla (typ I) s chlorobutyl/butylovou flurotekovou zátkou a hliníkovým uzáverom s plastovým vyklápacím viečkom.

Každá injekčná liekovka obsahuje 5 ml koncentráту.

Veľkosti balenia s 1, 4 alebo 10 injekčnými liekovkami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

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

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

Ďalšie informácie o zaobchádzaní s Kyselinou zoledrónovou Teva, 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.

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

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

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Holandsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/12/771/001-006

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

Dátum prvej registrácie: 16. august 2012  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 22. máj 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

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Holandsko

PLIVA Croatia Ltd  
Prilaz baruna Filipovića 25  
10 000 Záhreb  
Chorvátsko

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 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**

**VONKAJŠIA ŠKATUĽA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Kyselina zoledrónová Teva 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**

Pomocné látky: manitol, citrónan sodný a vodu na injekciu.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

infúzny koncentrát

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

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

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

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

Použite ihneď po zriedení.

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

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

Nepoužitý liek vráťte do lekárne.

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

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Holandsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/12/771/001 1 plastická injekčná liekovka  
EU/1/12/771/002 4 plastické injekčné liekovky  
EU/1/12/771/003 10 plastické injekčné liekovky  
EU/1/12/771/004 1 sklenená injekčná liekovka  
EU/1/12/771/005 4 sklenené injekčné liekovky  
EU/1/12/771/006 10 sklenené injekčné liekovky

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ 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**

Kyselina zoledrónová Teva 4 mg/5 ml sterilný koncentrát  
kyselina zoledrónová  
IV

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

Pred použitím sa musí zriediť.

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

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

5 ml

**6. INÉ**

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

## Písomná informácia pre používateľa

### Kyselina zoledrónová Teva 4 mg/5 ml infúzny koncentrát kyselina zoledrónová

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vám podajú tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

#### **V tejto písomnej informácii sa dozviete**

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

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

Liečivo v lieku 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 Kyselinu zoledrónovú Teva**

Dôsledne dodržujte všetky pokyny, ktoré vám dá váš lekár.

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

#### **Nemáte dostať Kyselinu zoledrónovú Teva:**

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

#### **Upozornenia a opatrenia**

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

- ak máte alebo ste mali **t ťažkosti s obličkami**.
- ak máte alebo ste mali **bolesti, opuch alebo zníženú citlivosť** čeluste, pocit ťažoby v čelusti alebo sa vám uvoľnil zub. Lekár vám možno odporučí, aby ste si pred začatím liečby Kyselinou zoledrónovou Teva nechali vyšetriť chrup.
- ak ste na **ošetrovaní zubov** alebo máte podstúpiť stomatochirurgický zákrok, povedzte svojmu zubnému lekárovi, že sa liečite Kyselinou zoledrónovou Teva a svojmu lekárovi povedzte o zubnom ošetrovaní.

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

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

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

### **Deti a dospievajúci**

Použitie Kyseliny zoledrónovej Teva sa neodporúča u dospievajúcich a detí vo veku menej ako 18 rokov.

### **Iné lieky a Kyselina zoledrónová Teva**

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), slučkové diuretiká (lieky na liečbu vysokého tlaku krvi alebo opuchov) alebo iné lieky znižujúce hladinu vápnika, pretože ich kombinácia s bisfosfonátmi môže spôsobiť, že hladina vápnika v krvi sa príliš zníži.
- Talidomid (liek používaný na liečbu určitého druhu rakoviny krvi, pri ktorom sú postihnuté kosti) alebo akékoľvek iné lieky, ktoré môžu poškodiť obličky.
- Iné lieky, 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 s Kyselinou zoledrónovou Teva 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 Teva sa vám nemá podať, keď ste tehotná. Upozornite vášho lekára, ak ste tehotná alebo si myslíte, že môžete byť tehotná.

Nesmiete dostať Kyselinu zoledrónovú Teva, keď dojčíte.

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

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

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

### **Kyselina zoledrónová Teva obsahuje sodík**

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

### **3. Ako sa podáva Kyselina zoledrónová Teva**

- Kyselinu zoledrónovú 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 dost' vody, čo pomôže zabrániť odvodneniu.
- Dôsledne dodržujte všetky ďalšie pokyny, ktoré vám dá váš lekár, lekárnik alebo zdravotná sestra.

### **Koľko Kyseliny zoledrónovej Teva 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 Teva**

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

### **Ako sa podáva Kyselina zoledrónová Teva**

- Kyselina zoledrónová Teva 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 predpisujú aj doplnky vápnika a vitamínu D, ktoré majú každý deň užívať.

### **Ak sa vám podá viac Kyseliny zoledrónovej Teva, ako máte 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 postihovať menej ako 1 z 10 osôb):**

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

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

- Bolesť úst, zubov a/alebo čeľuste, opuch alebo nehojace sa bolestivé miesta v ústach alebo čeľusti, výtok, znížená citlivosť alebo pocit ťažoby v čeľusti, alebo uvoľnenie zuba. Môžu to byť príznaky poškodenia kosti v čeľusti (osteonekrózy). Ak sa u vás vyskytnú počas liečby alebo po ukončení liečby Kyselinou zoledrónovou Teva 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 postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb):**

- 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 postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb):**

- Ako následok nízkych hodnôt vápnika: záchvaty, strnulosť a tetania (druhotne pri hypokalciémii).
- Ak máte bolesť ucha, výtok z ucha a/alebo infekciu ucha, obráťte sa na svojho lekára. 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 Teva, okamžite o tom povedzte svojmu lekárovi.

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

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

- Nízka hladina fosfátu v krvi.

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

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

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

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

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

- Pomalý tep srdca.



- Zmätenosť.
- Zriedkavo sa môže vyskytnúť nezvyčajná zlomenina stehennej kosti, hlavne u pacientov, ktorí sa dlhodobo liečia na osteoporózu. Ak sa u vás objaví bolesť, slabosť alebo nepríjemný pocit v stehne, bedre alebo v slabine, kontaktujte svojho lekára, pretože to môže byť prvotný príznak novej zlomeniny stehennej kosti.
- Intersticiálna choroba pľúc (zápal tkaniva okolo vzduchových mechúrikov v pľúcach).
- Príznaky podobné chrípke vrátane zápalu a opuchu kĺbov.
- Bolestivé sčervenanie a/alebo opuch oka.

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

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

**Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika 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 Teva**

Tento liek uchovávajú mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a na štítku injekčnej liekovky po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Po zriedení je vhodnejšie liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, používateľ zodpovedá za čas do použitia a podmienky pred použitím. Celkový čas medzi zriedením, uchovávaním v chladničke pri teplote (2 °C – 8 °C) a koncom podania nesmie prekročiť 24 hodín.

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete akékoľvek zafarbenie alebo častice v roztoku.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

**6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

**Čo Kyselina zoledrónová Teva obsahuje**

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

**Ako vyzerá Kyselina zoledrónová Teva a obsah balenia**

Kyselina zoledrónová Teva sa dodáva ako **infúzny koncentrát**. Každá plastová alebo číra sklenená injekčná liekovka obsahuje 5 ml číreho, bezfarebného koncentrátu.

Kyselina zoledrónová Teva sa dodáva v baleniach obsahujúcich 1, 4 alebo 10 injekčných liekoviek. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

**Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem

Holandsko

**Výrobca**

Pharmachemie B.V.

Swensweg 5,  
2031 GA Haarlem  
Holandsko

PLIVA Croatia Ltd

Prilaz baruna Filipovića 25,  
10 000 Záhreb  
Chorvátsko

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

**België/Belgique/Belgien**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Tél/Tel: +32 38207373

**Lietuva**

UAB Teva Baltics  
Tel: +370 52660203

**България**

Тева Фарма ЕАД  
Тел: +359 24899585

**Luxembourg/Luxemburg**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 38207373

**Česká republika**

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

**Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Tel: +36 12886400

**Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44985511

**Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel: +44 2075407117

**Deutschland**

TEVA GmbH  
Tel: +49 73140208

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 8000228400

**Eesti**

UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 6610801

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66775590

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1970070

**España**

Teva Pharma, S.L.U.  
Tel: +34 913873280

**Polska**

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

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 155917800

**Portugal**

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos,  
Lda.  
Tel: +351 214767550

**Hrvatska**

Pliva Hrvatska d.o.o.

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L.

Tel: +385 13720000

Tel: +40 212306524

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Slovenija**

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

**Ísland**

Teva Pharma Iceland ehf.  
Sími: +354 5503300

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

Teva Finland Oy  
Puh/Tel: +358 201805900

**Κύπρος**

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

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42121100

**Latvija**

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  
Tel: +371 67323666

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Ireland  
Tel: +44 2075407117

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

**Ďalšie zdroje informácií**

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

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

**Ako pripraviť a podať Kyselinu zoledrónovú Teva**

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

**Nemiešajte koncentrát Kyseliny zoledrónovej Teva s roztokmi obsahujúcimi vápnik alebo iné dvojmocné katióny, napríklad Ringerovým roztokom s laktátom.**

Pokyny na prípravu znížených dávok Kyseliny zoledrónovej Teva:

Odoberte príslušný objem tekutého koncentráту 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. Všetok 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 okamžite. Maximálna doba uchovávaní pripraveného lieku na použitie, pozri nižšie.
- 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 Kyseliny zoledrónovej Teva, aby sa zabezpečilo, že sú primerane hydratovaní.
- Štúdie s niekoľkými druhmi infúzných súprav z polyvinylchloridu, polyetylénu a polypropylénu neukázali žiadne inkompatibility s kyselinou zoledrónovou.
- Pretože nie sú dostupné údaje o kompatibilitate kyseliny zoledrónovej s inými intravenózne podávanými látkami, kyselina zoledrónová sa nesmie miešať s inými liekmi/látkami a vždy sa má podávať osobitnou infúznou súpravou.

#### **Ako uchovávať Kyselinu zoledrónovú Teva**

##### **Neotvorená injekčná liekovka**

- Kyselinu zoledrónovú Teva uchovávajú mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte Kyselinu zoledrónovú Teva po dátume expirácie, ktorý je uvedený na injekčnej liekovke a škatuli po EXP.

##### **Zriedený roztok**

- Pripravený infúzny roztok Kyseliny zoledrónovej Teva sa má radšej použiť okamžite. Ak sa roztok nepoužije okamžite, používateľ zodpovedá za uchovávanie pred použitím a roztok sa má uchovávať v chladničke pri teplote 2 °C – 8 °C.
- Celkový čas medzi zriedením, uchovávaním v chladničke a koncom podania nesmie prekročiť 24 hodín.