

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

Zoledronic Acid Hospira 4 mg/5 ml infúzny koncentrát

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka s 5 ml koncentrátu obsahuje 4 mg kyseliny zoledrónovej (vo forme monohydrátu).

Jeden ml koncentrátu obsahuje 0,8 mg kyseliny zoledrónovej (vo forme monohydrátu).

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 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

Kyselinu zoledrónovú môžu predpisovať a podávať pacientom len zdravotnícki pracovníci, ktorí majú skúsenosti s intravenóznym podávaním bisfosfonátov. Pacienti liečení Zoledronic Acid Hospira 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 pacienti*

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

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

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

#### Liečba TIH

##### *Dospelí a starší pacienti*

Odporúčaná dávka pri hyperkalcémii (vápnik v sére korigovaný podľa albumínu  $\geq 12,0$  mg/dl alebo

3,0 mmol/l) je jednorazová dávka 4 mg kyseliny zoledrónovej.

### *Porucha funkcie obličiek*

#### *TIH:*

O liečbe kyselinou zoledrónovou u pacientov s TIH, ktorí majú aj závažnú poruchu funkcie obličiek, sa má uvažovať len po vyhodnotení rizík a prínosov liečby. Z klinických skúšaní boli vylúčení pacienti s kreatinínom v sére > 400 µmol/l alebo > 4,5 mg/dl. Nie je potrebné upraviť dávku u pacientov s TIH s kreatinínom v sére < 400 µmol/l alebo < 4,5 mg/dl (pozri časť 4.4).

#### *Prevenia príhod súvisiacich so skeletom u pacientov s postihnutím kostí pri pokročilých malignitách:*

Pri začatí liečby kyselinou zoledrónovou u pacientov s mnohopočetným myelómom alebo metastatickými léziami kostí pri solídnych nádoroch sa majú stanoviť kreatinín v sére a klírens kreatinínu (CLcr). CLcr sa vypočíta zo sérového kreatinínu pomocou Cockcroftovho-Gaultovho vzorca. Použitie kyseliny zoledrónovej sa neodporúča u pacientov, ktorí majú pred začatím liečby závažnú poruchu funkcie obličiek, definovanú u tejto skupiny pacientov ako CLcr < 30 ml/min. Z klinických skúšaní kyseliny zoledrónovej 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 miernu až stredne závažnú poruchu funkcie obličiek, definovanú u tejto skupiny pacientov ako CLcr 30 – 60 ml/min, sa odporúča nasledujúca dávka kyseliny zoledrónovej (pozri aj časť 4.4):

<b>Východiskový klírens kreatinínu (ml/min)</b>	<b>Odporúčaná dávka kyseliny zoledrónovej*</b>
> 60	4,0 mg 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). Predpokladá sa, že zníženými dávkami sa u pacientov s poruchou funkcie obličiek dosiahne rovnaká AUC, aká sa pozoruje u pacientov s klírensom kreatinínu 75 ml/min.

Po začatí liečby sa má stanoviť kreatinín v sére pred každou dávkou kyseliny zoledrónovej a liečba sa má ukončiť, ak sa zhoršila funkcia obličiek. V klinických skúšaní sa zhoršenie funkcie obličiek definovalo ako:

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

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

### *Pediatrická populácia*

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

## Spôsob podávania

Intravenózne použitie.

Zoledronic Acid Hospira infúzny koncentrát, ďalej zriedený v 100 ml (pozri časť 6.6), sa má podať vo forme jednorazovej infúzie počas nie menej ako 15 minút.

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

### Pokyny na prípravu znížených dávok Zoledronic Acid Hospira

Podľa potreby odoberte príslušný objem koncentrátu 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 a prípravu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

Odobraté množstvo koncentrátu sa musí zriediť v 100 ml sterilného 0,9 % m/V injekčného roztoku chloridu sodného (pozri časť 4.4) alebo 5 % m/V roztoku glukózy. Dávka sa musí podať vo forme jednorazovej intravenózne infúzie počas nie menej ako 15 minút.

Zoledronic Acid Hospira sa nesmie miešať s infúznymi roztokmi obsahujúcimi vápnik alebo iné dvojmocné kationy, napr. Ringerovým roztokom s laktátom, a má sa podať vo forme jednorazového intravenózneho roztoku osobitnou infúznou súpravou.

Pred a po podaní Zoledronic Acid Hospira majú byť pacienti dobre hydratovaní.

### **4.3 Kontraindikácie**

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

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

#### Všeobecné

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

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

Po začatí liečby kyselinou zoledrónovou sa majú starostlivo sledovať bežné metabolické parametre súvisiace s hyperkalciémiou, ako sú koncentrácie 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 zväziť starostlivé sledovanie funkcie obličiek.

Na indikáciu osteoporózy a liečbu Pagetovej choroby kostí sú k dispozícii iné lieky obsahujúce ako liečivo kyselinu zoledrónovú. Pacienti, ktorí sa liečia Zoledronic Acid Hospira, sa nemajú súbežne liečiť takýmito liekmi alebo akýmkoľvek iným bisfosfonátom, pretože kombinované účinky týchto liečiv nie sú známe.

## Insuficiencia obličiek

Stav pacientov s TIH a preukázaným zhoršením funkcie obličiek je nutné dôkladne zhodnotiť a zvážiť, či je prípadný prínos liečby kyselinou zoledrónovou väčší ako jej možné riziko.

Pri rozhodovaní o tom, či preventívne liečiť pacientov s metastázami v kostiach proti príhodám súvisiacim so skeletom, treba vziať do úvahy, že účinok liečby nastupuje o 2 – 3 mesiace.

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

Koncentrácie kreatinínu v sére pacientov sa majú stanoviť pred každou dávkou kyseliny zoledrónovej. Po začatí liečby pacientov s metastázami v kostiach s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek sa odporúčajú nižšie dávky kyseliny zoledrónovej. Pacientom, u ktorých sa dokáže zhoršenie funkcie obličiek počas liečby, sa kyselina zoledrónová nemá podať. Kyselina zoledrónová sa má znovu podať len vtedy, keď sa ich kreatinín v sére vráti do rozmedzia 10 % od východiskovej hodnoty. Liečba kyselinou zoledrónovou sa má znovu začať rovnakou dávkou, aká sa podávala pred prerušením liečby.

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

## Insuficiencia pečene

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

## Osteonekróza

### Osteonekróza čeluste

Osteonekróza čeluste (ONJ) sa zaznamenala menej často v klinických skúšaní u pacientov užívajúcich Zoledronic Acid Hospira. 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, výnimkou sú naliehavé medicínske prípady. U pacientov so sprievodnými rizikovými faktormi sa pred liečbou bisfosfonátmi odporúča stomatologické vyšetrenie s primeraným preventívnym dentálnym ošetrením a individuálne zhodnotenie prínosu a rizika.

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

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

Všetkým pacientom sa má odporučiť, aby počas liečby Zoledronic Acid Hospira 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 Zoledronic Acid Hospira.

#### 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 pohyboval 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 ukončenie 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 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 spolu s liekmi, ktoré spôsobujú hypokalcémiu, sa z dôvodu možných synergických účinkov končiacich vážnou hypereokalcémiou odporúča opatrnosť (pozri časť 4.5). Pred začatím liečby kyselinou zoledrónovou sa má stanoviť vápnik v sére a musí sa upraviť hypokalcémia. Pacientom sa má podať dostatok doplnkov vápnika a vitamínu D.

### Pomocné látky

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke. Pacientov s diétou s nízkym obsahom sodíka možno informovať, že tento liek obsahuje v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Tento liek možno ďalej pripraviť na podávanie pomocou roztokov s obsahom sodíka (pozri časť 4.2) a je potrebné to vziať do úvahy vo vzťahu k celkovému množstvu sodíka zo všetkých zdrojov, ktoré sa podávajú pacientovi.

## **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 významné interakcie. Kyselina zoledrónová sa *in vitro* neviaže vo významnej miere na plazmatické bielkoviny a neinhibuje ľudské enzýmy P450 (pozri časť 5.2), neuskutočnili sa žiadne formálne klinické interakčné štúdie.

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

Pri použití kyseliny zoledrónovej súbežne s inými potenciálne nefrotoxickými liečivami 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 Zoledronic Acid Hospira súbežne s liekmi s antiangiogénnym účinkom z dôvodu hlásení o zvýšenej incidencii ONJ u pacientov liečených súbežne týmito liekmi.

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

### Gravidita

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

## Dojčenie

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

## Fertilita

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

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

Nežiaduce reakcie, ako sú závraty a somnolencia, môžu mať vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, preto je potrebná opatrnosť, keď sa kyselina zoledrónová použije v čase vedenia vozidla 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 a zimnicu a artritídu s následným opuchom kĺbov; tieto symptómy obvykle ustúpia počas niekoľkých dní (pozri opis vybraných nežiaducich reakcií).

Významné identifikované riziká pri kyseline zoledrónovej v schválených indikáciách sú nasledovné:

Porucha funkcie obličiek, osteonekróza čeľuste, reakcia akútnej fázy, hypokalciémia, fibrilácia predsiení, anafylaxia, intersticiálna choroba pľúc. Frekvencia každého z týchto identifikovaných rizík je uvedená v Tabuľke 1.

#### Zoznam nežiaducich účinkov v tabuľke

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

#### **Tabuľka 1**

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

<b><i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i></b>		
	Časté:	Anémia
	Menej časté:	Trombocytopenia, leukopénia
	Zriedkavé:	Pancytopenia
<b><i>Poruchy imunitného systému</i></b>		
	Menej časté:	Reakcie z precitlivenosti
	Zriedkavé:	Angioneurotický edém



<b><i>Psychické poruchy</i></b>		
	Menej časté:	Úzkosť, poruchy spánku
	Zriedkavé:	Zmätenosť
<b><i>Poruchy nervového systému</i></b>		
	Časté:	Bolesť hlavy
	Menej časté:	Závraty, parestézia, dysgeúzia, hypestézia, hyperestézia, tremor, somnolencia
	Veľmi zriedkavé:	Kŕče, hypoestézia a tetánia (sekundárne pri hypokalcémii)
<b><i>Poruchy oka</i></b>		
	Časté:	Konjunktivitída
	Menej časté:	Rozmazané videnie, skleritída a zápal orbity
	Zriedkavé	Uveitída
	Veľmi zriedkavé:	Episkleritída
<b><i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i></b>		
	Menej časté:	Hypertenzia, hypotenzia, fibrilácia predsiení, hypotenzia spôsobujúca synkopu alebo obehový kolaps
	Zriedkavé:	Bradykardia, srdcová arytmia (sekundárne pri hypokalcémii)
<b><i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i></b>		
	Menej časté:	Dyspnoe, kašeľ, bronchokonstrikcia
	Zriedkavé:	Intersticiálna choroba pľúc
<b><i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i></b>		
	Časté:	Nauzea, vracanie, znížená chuť do jedla
	Menej časté:	Hnačka, zápcha, bolesť brucha, dyspepsia, stomatitída, sucho v ústach
<b><i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i></b>		
	Menej časté:	Pruritus, vyrážka (vrátane erytematózneho a makulárneho exantému), zvýšené potenie
<b><i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i></b>		
	Časté:	Bolesť kostí, myalgia, artralgia, generalizovaná bolesť
	Menej časté:	Svalové spazmy, osteonekróza čeľuste
	Veľmi zriedkavé	Osteonekróza vonkajšieho zvukovodu (nežiaduca reakcia triedy bisfosfonátov) a iných anatomických častí vrátane stehennej kosti a bedra
<b><i>Poruchy obličiek a močových ciest</i></b>		
	Časté:	Zhoršenie funkcie obličiek
	Menej časté:	Akútne zlyhanie obličiek, hematúria, proteinúria
	Zriedkavé:	Získaný Fanconiho syndróm

<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>		
	Časté:	Horúčka, syndróm podobný chrípke (vrátane únavy, zimnice, celkového pocitu nevoľnosti a návalov tepla)
	Menej časté:	Asténia, periférny edém, reakcie v mieste podania (vrátane bolesti, podráždenia, poruchu a indurácie), 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 účinkov

#### *Porucha funkcie pečene*

Kyselina zoledrónová sa dávala do súvislosti s hláseniami o dysfunkcii obličiek. V súhrnnej analýze údajov o bezpečnosti z registračných klinických skúšaní kyseliny zoledrónovej na prevenciu príhod súvisiacich so skeletom u pacientov s pokročilými malignitami s postihnutím kostí bola nasledovná frekvencia porúch funkcie obličiek ako nežiaducich udalostí, pri ktorých bolo podozrenie na súvislosť s kyselinou zoledrónovou (nežiaduce reakcie): mnohopočetný myelóm (3,2 %), karcinóm prostaty (3,1 %), karcinóm prsníka (4,3 %), nádory pľúc a iné solídne nádory (3,2 %). Medzi faktory, ktoré môžu zvýšiť možnosť zhoršenia funkcie obličiek, patrí dehydratácia, už prítomné poškodenie obličiek, viaceré cykly podávania kyseliny zoledrónovej alebo iných bisfosfonátov, ako aj súbežné použitie nefrotoxických liekov alebo podanie infúzie za kratší čas, než sa v súčasnosti odporúča. Zhoršenie funkcie obličiek progredujúce do zlyhania obličiek a dialýzy sa zaznamenalo u pacientov po úvodnej dávke alebo po jednorazovej dávke 4 mg kyseliny zoledrónovej (pozri časť 4.4).

#### *Osteonekróza čeľuste*

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

#### *Fibrilácia predsiení*

V jednom randomizovanom, dvojito zaslepenom, kontrolovanom klinickom skúšaní trvajúcim 3 roky, v ktorom sa vyhodnotila účinnosť a bezpečnosť 5 mg kyseliny zoledrónovej podávanej raz ročne oproti placebo v liečbe postmenopauzálnnej osteoporózy (PMO), bola celková incidencia fibrilácie predsiení 2,5 % (96 z 3 862) u pacientok, ktoré dostávali 5 mg kyseliny zoledrónovej, a 1,9 % (75 z 3 852) u pacientok, ktoré dostávali placebo. Výskyt fibrilácie predsiení ako závažnej nežiaducej udalosti bol 1,3 % (51 z 3 862) u pacientok, ktoré dostávali 5 mg kyseliny zoledrónovej, a 0,6 % (22 z 3 852) u pacientok, ktoré dostávali placebo. Nerovnováha pozorovaná v tomto klinickom skúšaní sa nepozorovala v iných skúšaniach s kyselinou zoledrónovou, vrátane skúšaní kyseliny zoledrónovej 4 mg každé 3 – 4 týždne u onkologických pacientov. Mechanizmus, ktorý spôsobil zvýšenú 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 a bolesť kĺbov a artritída s následným opuchom kĺbov. Čas ich nástupu je  $\leq 3$  dni po infúzii kyseliny zoledrónovej a táto reakcia sa tiež označuje ako symptómy „podobné chrípke“ alebo „po podaní“.

### *Atypické zlomeniny stehennej kosti*

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

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

### *Nežiaduce reakcie na liek spojené s hypokalciémiou*

Hypokalciémia je 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 pozorovala porucha funkcie obličiek (vrátane zlyhania obličiek) a poruchy sérových elektrolytov (vrátane vápnika, fosforu a horčíka). Ak vznikne hypokalciémia, majú sa podať infúzie glukonanu vápenatého, ak je to klinicky indikované.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ vlastnosti**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Liečivá na liečbu 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 môžu prispievať k jej celkovej účinnosti pri liečbe metastatického ochorenia kostí. V predklinických skúšaní sa ukázali nasledujúce vlastnosti:

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

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

Prvé randomizované, dvojito zaslepené klinické skúšanie kontrolované placebom porovnávalo 4 mg kyseliny zoledrónovej s placebom pri prevencii príhod súvisiacich so skeletom (SRE) u pacientov s karcinómom 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 druhom klinickom skúšaní, do ktorého boli zahrnuté solídne nádory okrem karcinómu 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 karcinómom prostaty liečení hormónmi)

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

NA Neaplikovateľné

<b>Tabuľka 3: Výsledky účinnosti (solídne nádory okrem karcinómu prsníka alebo prostaty)</b>						
	<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 utrenia viacpočetných príhod** (%)	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 Nedosiahnuté

NA Neaplikovateľné

V tretom 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 karcinómom 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 bezpečnosti (pacienti s mnohopočetným myelómom a karcinómom prsníka)

	<u>Akákoľvek (+TIH)</u>		<u>Zlomeniny*</u>		<u>Rádioterapia kostí</u>	
	Kyselina zoledrónová 4 mg	Pam 90 mg	Kyseliny 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 utrpenia viacpočetných príhod** (%)	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 Nedosiahnuté

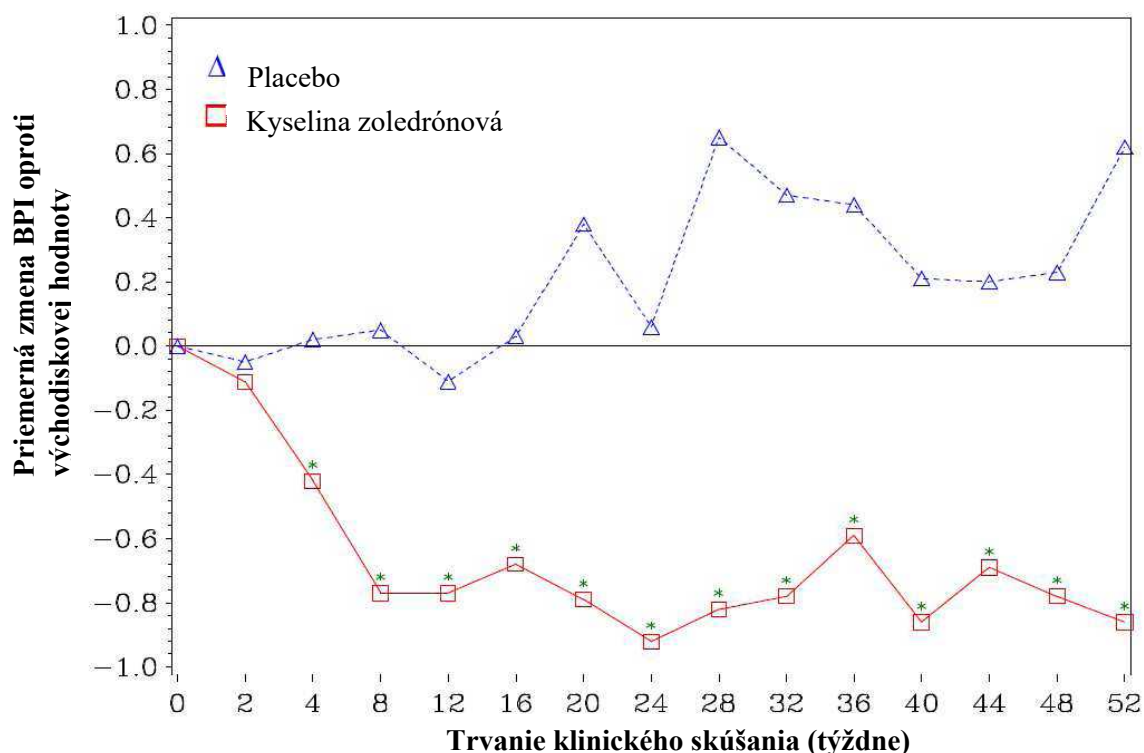
NA Neaplikovateľné

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 karcinóme prsníka, v ktorom sa vyhodnotil účinok 4 mg kyseliny zoledrónovej na pomer výskytu príhod súvisiacich so skeletom (SRE), vypočítaný ako celkový počet SRE príhod (okrem hyperkalcémie a po úprave vzhľadom na predchádzajúcu zlomeninu), delený obdobím celkového rizika. Pacientky dostávali buď 4 mg kyseliny zoledrónovej, alebo placebo každé štyri týždne počas jedného roka. Pacientky boli rovnomerne rozdelené do skupín 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 placebo (p = 0,003). Medián času do vzniku prvej SRE sa v skupine liečby kyselinou zoledrónovou na konci klinického skúšania nedosiahol a v porovnaní s placebom bol významne dlhší (p = 0,007). V porovnaní s placebom kyselina zoledrónová v dávke 4 mg znížila riziko SRE o 41 % v analýze viacpočetných príhod (pomer rizika = 0,59, p = 0,019).

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

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



Skúšanie CZOL446EUS122/SWOG

Primárnym cieľom tejto observačnej štúdie bolo odhadnúť kumulatívny výskyt osteonekrózy 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 pri liečbe TIH

Klinické skúšania pri hyperkalciémii vyvolanej nádorom (TIH) ukázali, že pre účinok kyseliny zoledrónovej je charakteristický pokles vápnika v sére a vylučovania vápnika močom. Vo fáze I sa v klinických skúšaniach na zistenie dávky u pacientov s miernou až stredne závažnou 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:

<b>Tabuľka 5:</b> Podiel pacientov s úplnou odpoveďou na liečbu podľa dní v zlúčených klinických skúšaníach TIH			
	4. deň	7. deň	10. deň
Kyseliny 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 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, nie sú údaje, ktoré umožňujú porovnanie s dávkou 4 mg kyseliny zoledrónovej.

V klinických skúšaníach 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.

### Pediatriká poulácia

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

Účinky intravenózne podávanej kyseliny zoledrónovej v liečbe detí a dospelých (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 skriningu, v ktorom sa počas najmenej 2 týždňov užívali doplnky vitamínu D a elementárneho vápnika. V klinickom programe pacienti vo veku od 1 do < 3 roky dostávali 0,025 mg/kg kyseliny zoledrónovej (až do najvyššej jednorazovej dávky 0,35 mg) každé 3 mesiace a pacienti vo veku od 3 do 17 rokov dostávali 0,05 mg/kg kyseliny zoledrónovej (až do najvyššej jednorazovej dávky 0,83 mg) každé 3 mesiace. Štúdia s extenziou sa vykonala na preskúmanie dlhodobej celkovej bezpečnosti a bezpečnosti pre obličky pri podávaní kyseliny zoledrónovej raz za rok alebo dvakrát za rok počas 12 mesiacov liečby v extenzii u detí, ktoré v základnej štúdií ukončili jeden rok liečby buď kyselinou zoledrónovou, alebo pamidronátom.

Primárnym koncovým ukazovateľom v tejto štúdií bola percentuálna zmena minerálnej denzity kostí (BMD) v lumbálnej chrbtici po 12 mesiacoch liečby oproti východiskovým hodnotám. Odhadované účinky liečby na BMD boli podobné, ale usporiadanie klinického skúšaní 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 % (tibia) pacientov so závažnou osteogenesis imperfecta liečených kyselinou zoledrónovou oproti 12 % a 5 % pacientov liečených pamidronátom, bez ohľadu na typ ochorenia a kauzalitu, ale celková incidencia zlomenín bola porovnateľná u



pacientov liečených kyselinou zoledrónovou a pamidronátom: 43 % (32/74) oproti 41 % (31/76). Interpretáciu rizika zlomenín komplikuje skutočnosť, že zlomeniny sú ako súčasť priebehu ochorenia častou udalosťou u pacientov so závažnou osteogenesis imperfecta.

Typ nežiaducich reakcií, ktoré sa pozorovali u tejto populácie, 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).

<b>Tabuľka 6:</b> Nežiaduce reakcie pozorované u pediatrických pacientov so závažnou osteogenesis imperfecta <sup>1</sup>		
<b><i>Poruchy nervového systému</i></b>		
	Časté:	Bolesť hlavy
<b><i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i></b>		
	Časté:	Tachykardia
<b><i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i></b>		
	Časté:	Nazofaryngitída
<b><i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i></b>		
	Veľmi časté:	Vracanie, nauzea
	Časté:	Bolesť brucha
<b><i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i></b>		
	Časté:	Bolesť končatín, artralgia, bolesť svalov a kostí
<b><i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i></b>		
	Veľmi časté:	Pyrexia, únava
	Časté:	Reakcia akútnej fázy, bolesť
<b><i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i></b>		
	Veľmi časté:	Hypokalcémia
	Časté:	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 pre referenčný liek obsahujúci kyselinu zoledrónovú vo všetkých všetkých podskupinách pediatickej populácie v liečbe hyperkalcémie vyvolanej nádorom a v prevencii príhod súvisiacich so skeletom u pacientov s postihnutím kostí pri pokročilých malignitách (informácie o použití v pediatickej populácii, pozri časť 4.2).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Pri jednorazových a opakovaných infúziách trvajúcich 5 a 15 minút, ktorými sa podalo 2, 4, 8 a 16 mg kyseliny zoledrónovej 64 pacientom s metastázami v kostiach, sa zistili nasledujúce farmakokinetické

údaje, ktoré nezáviseli od dávky.

Po začatí infúzie kyseliny zoledrónovej sa plazmatické koncentrácie kyseliny zoledrónovej rýchlo zvýšili a dosiahli maximum na konci podania infúzie, po ktorom nasledoval rýchly pokles na < 10 % maxima po 4 hodinách a < 1 % maxima po 24 hodinách, s následným dlhým obdobím veľmi nízkych koncentrácií nepresahujúcich 0,1 % maxima pred druhou infúziou kyseliny zoledrónovej na 28. deň.

Intravenózne podaná kyselina zoledrónová sa eliminuje trojfázovým procesom: rýchle dvojfázové vymiznutie zo systémového obehu s polčasmi  $t_{1/2\alpha}$  0,24 a  $t_{1/2\beta}$  1,87 hodiny, po ktorých nasleduje dlhá eliminačná fáza s konečným polčasom eliminácie  $t_{1/2\gamma}$  146 hodín. Po opakovanom podávaní každých 28 dní nedošlo k akumulácii kyseliny zoledrónovej v plazme. Kyselina zoledrónová sa nemetabolizuje a vylučuje sa nezmenená obličkami. Počas prvých 24 hodín sa v moči nájde  $39 \pm 16$  % podanej dávky, zatiaľ čo zvyšok sa v zásade viaže na tkanivo kostí. Z kostného tkaniva sa veľmi pomaly uvoľňuje späť do systémového obehu a vylučuje sa obličkami. Celkový telesný klírens je  $5,04 \pm 2,5$  l/hod, a to nezávisle od dávky a bez ovplyvnenia pohlavím, vekom, rasou a telesnou hmotnosťou. Predĺženie infúzie z 5 na 15 minút znížilo koncentráciu kyseliny zoledrónovej na konci infúzie o 30 %, ale neovplyvnilo plochu pod krivkou koncentrácie oproti času.

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

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

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

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

### Osobitné skupiny pacientov

#### Pediatrickí pacienti

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

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

#### Akútna toxicita

Najvyššia neletálna jednorazová intravenózna dávka bola 10 mg/kg telesnej hmotnosti u myši a 0,6 mg/kg u potkanov.

## Subchronická a chronická toxicita

Kyselina zoledrónová bola dobre tolerovaná, 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 liečiva.

Bezpečné rozmedzie dávok vzhľadom na účinky na obličky bolo úzke v štúdiách pri dlhodobom opakovanom parenterálnom podávaní zvieratám, ale kumulatívne hladiny bez nežiaducich príhod v štúdiách pri jednorazovom podaní (1,6 mg/kg) a pri opakovanom podávaní až do jedného mesiaca (0,06 – 0,6 mg/kg/deň) nenaznačili účinky na obličky pri dávkach ekvivalentných alebo prevyšujúcich najvyššiu plánovanú terapeutickú dávku u ľudí. Dlhodobejšie opakované podávanie v dávkach, ktoré zahrnuje aj najvyššiu plánovanú terapeutickú dávku kyseliny zoledrónovej u ľudí, vyvolalo toxické účinky v iných orgánoch vrátane gastrointestinálneho traktu, pečene, sleziny a pľúc, ako aj v mieste podania intravenózneho injekcie.

## Reprodukčná toxicita

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

## Mutagenita a karcinogénny potenciál

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

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Manitol  
Citronan sodný  
Voda na injekciu

### **6.2 Inkompatibility**

Aby sa zabránilo prípadným inkompatibilitám, Zoledronic Acid Hospira sa má zriediť s 0,9 % m/V injekčným roztokom chloridu sodného alebo 5 % m/V roztokom glukózy.

Tento liek sa nesmie miešať s infúznymi roztokmi obsahujúcimi vápnik alebo iné dvojmocné kationy, napr. Ringerovým roztokom s laktátom, a má sa podať vo forme jednorazového intravenózneho roztoku osobitnou infúznou súpravou.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

Po zriedení: Z mikrobiologického hľadiska sa má zriedený infúzny roztok použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, používateľ zodpovedá za čas a podmienky uchovávania pred použitím, čo normálne nemá byť dlhšie ako 24 hodín pri 2 °C – 8 °C. 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 riedení lieku, pozri časť 6.3.

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

Injekčná liekovka s objemom 6 ml z číreho skla triedy I alebo injekčná liekovka s objemom 5 ml z pastu s fluóropolymérovou zátkou potiahnutou halobutylovým vrchnákom a hliníkovým uzáverom s vyklápacím viečkom.

##### Veľkosť balenia

Zoledronic Acid Hospira sa dodáva v baleniach obsahujúcich 1 injekčnú liekovku.

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

Pred podaním sa musí 5,0 ml koncentrátu z jednej injekčnej liekovky alebo odobraté množstvo koncentrátu riediť v 100 ml infúzneho roztoku, ktorý neobsahuje vápnik (0,9 % m/V injekčný roztok chloridu sodného alebo 5 % m/V roztok glukózy).

Ďalšie informácie o manipulácii so Zoledronic Acid Hospira, 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 nepoužitú Zoledronic Acid Hospira odpadovou vodou alebo domovým odpadom.

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

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

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgicko

### **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/12/800/001  
EU/1/12/800/002

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

Dátum prvej registrácie: 19. novembra 2012  
Dátum posledného predĺženia: 24. augusta 2017

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

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

## 1. NÁZOV LIEKU

Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml infúzny roztok

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden vak s objemom 100 ml obsahuje 4 mg kyseliny zoledrónovej (vo forme monohydrátu).

Jeden ml roztoku obsahuje 0,04 mg kyseliny zoledrónovej (vo forme monohydrátu).

Pomocná látka so známym účinkom

Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml infúzny roztok obsahuje 360 mg sodíka v jednej dávke.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny roztok

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 môžu predpisovať a podávať pacientom len zdravotnícki pracovníci, ktorí majú skúsenosti s intravenóznym podávaním bisfosfonátov. Pacienti liečení Zoledronic Acid Hospira 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 pacienti*

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

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

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

## Liečba TIH

### *Dospelí a starší pacienti*

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

### *Poškodenie funkcie obličiek*

#### *TIH:*

O liečbe kyselinou zoledrónovou u pacientov s TIH, ktorí majú aj závažnú poruchu funkcie obličiek, sa má uvažovať len po vyhodnotení rizík a prínosov liečby. Z klinických skúšaní boli vylúčení pacienti s kreatinínom v sére  $> 400$   $\mu\text{mol/l}$  alebo  $> 4,5$  mg/dl. Nie je potrebné upraviť dávku u pacientov s TIH s kreatinínom v sére  $< 400$   $\mu\text{mol/l}$  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 závažnú poruchu funkcie obličiek, definované u tejto skupiny pacientov ako CLcr  $< 30$  ml/min. Z klinických skúšaní kyseliny zoledrónovej boli vylúčení pacienti s kreatinínom v sére  $> 265$   $\mu\text{mol/l}$  alebo  $> 3,0$  mg/dl.

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

<b>Východiskový klírens kreatinínu (ml/min)</b>	<b>Odporúčaná dávky Zoledronic Acid Hospira*</b>
$> 60$	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).

Predpokladá sa, že zníženými dávkami sa u pacientov s poruchou funkcie obličiek dosiahne rovnaká AUC, aká sa pozoruje u pacientov s klírensom kreatinínu 75 ml/min.

Po začatí liečby sa má stanoviť kreatinín v sére pred každou dávkou Zoledronic Acid Hospira a liečba sa má ukončiť, ak sa zhoršila funkcia obličiek. V klinických skúšaní 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 východiskovou hodnotou kreatinínu mimo normy ( $> 1,4$  mg/dl alebo  $> 124$   $\mu\text{mol/l}$ ).

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

## Pediatrická populácia

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

### Spôsob podávania

Intravenózne použitie.

Zoledronic Acid Hospira infúzny roztok sa má podať vo forme jednorazovej intravenózne infúzie trvajúcej nie menej ako 15 minút.

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

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek sa odporúčajú znížené dávky Zoledronic Acid Hospira (pozri časť „Dávkovanie“ vyššie a časť 4.4).

Pokyny na prípravu znížených dávok pre pacientov s východiskovou hodnotou  $CL_{Cr} \leq 60$  ml/min pozri nižšie v Tabuľke 1. Pred podaním odoberte určený objem roztoku Zoledronic Acid Hospira z vaku.

**Tabuľka 1:** Príprava znížených dávok infúzneho roztoku Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 m

Východisková hodnota klirensu kreatinínu (ml/min)	Odoberte nasledujúce množstvo infúzneho roztoku Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml (ml)	Upravená dávka (mg kyseliny zoledrónovej)
50-60	12,0	3,5
40-49	18,0	3,3
30-39	25,0	3,0

Zoledronic Acid Hospira sa nesmie miešať s inými infúznymi roztokmi a má sa podať vo forme jednorazového intravenózneho roztoku osobitnou infúznou súpravou.

Pred a po podaní Zoledronic Acid Hospira majú byť pacienti dobre hydratovaní.

### 4.3 Kontraindikácie

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

### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

#### Všeobecné

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

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

Po začatí liečby kyselinou zoledrónovou sa majú starostlivo sledovať bežné metabolické parametre súvisiace s hyperkalciémiou, ako sú koncentrácie vápnika, fosfátu a horčíka v sére. Ak vznikne hypokalciémia, hypofosfatémia alebo hypomagneziémia, môže byť potrebná krátkodobá



suplementárna liečba. Neliečení pacienti s hyperkalciémiou mávajú spravidla určitý stupeň poruchy funkcie obličiek, preto sa má zväziť starostlivé sledovanie funkcie obličiek.

Na indikáciu osteoporózy a liečbu Pagetovej choroby kostí sú k dispozícii iné lieky obsahujúce ako liečivo kyselinu zoledrónovú. Pacienti, ktorí sa liečia Zoledronic Acid Hospira, sa nemajú súbežne liečiť kyselinou zoledrónovou alebo akýmkoľvek iným bisfosfonátom, pretože kombinované účinky týchto liečiv nie sú známe.

### Insuficiencia obličiek

Stav pacientov s TIH a preukázaným zhoršením funkcie obličiek je nutné dôkladne zhodnotiť a zväziť, či je prípadný prínos liečby kyselinou zoledrónovou väčší ako jej možné riziko.

Pri rozhodovaní o tom, či preventívne liečiť pacientov s metastázami v kostiach proti príhodám súvisiacim so skeletom, treba vziať do úvahy, že účinok liečby nastupuje o 2 – 3 mesiace.

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

Koncentrácie kreatinínu v sére pacientov sa majú stanoviť pred každou dávkou kyseliny zoledrónovej. Pri začatí liečby pacientov s metastázami v kostiach s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek sa odporúčajú nižšie dávky kyseliny zoledrónovej. Pacientom, u ktorých sa dokáže zhoršenie funkcie obličiek počas liečby, sa kyseliny zoledrónová nemá podať. Kyseliny zoledrónová sa má znovu podať len vtedy, keď sa ich kreatinín v sére vráti do rozmedzia 10 % od východiskovej hodnoty. 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 so závažnou poruchou funkcie obličiek v 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 so závažnou poruchou funkcie obličiek v začiatku liečby (klírens kreatinínu  $< 30 \text{ ml/min}$ ), použitie kyseliny zoledrónovej u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek sa neodporúča.

### Insuficiencia pečene

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

### Osteonekróza

#### *Osteonekróza čeluste*

Osteonekróza čeluste (ONJ) sa zaznamenala menej často v klinických skúšaníach u pacientov užívajúcich Zoledronic Acid Hospira. 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, výnimkou sú naliehavé medicínske prípady. U pacientov so sprievodnými rizikovými faktormi sa pred liečbou bisfosfonátmi odporúča stomatologické vyšetrenie s primeraným preventívnym dentálnym ošetrením a individuálne zhodnotenie prínosu a rizika.

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

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

Všetkým pacientom sa má odporučiť, aby počas liečby Zoledronic Acid Hospira 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 Zoledronic Acid Hospira.

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

### Pomocné látky

Tento liek obsahuje 360 mg sodíka v jednej dávke, čo zodpovedá 18 % WHO maximálneho odporúčaného denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

## **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 významné interakcie. Kyselina zoledrónová sa *in vitro* neviaže vo významnej miere na plazmatické bielkoviny a neinhibuje ľudské enzýmy P450 (pozri časť 5.2), neuskutočnili sa žiadne formálne klinické interakčné štúdie.

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

Pri použití kyseliny zoledrónovej súbežne s inými potenciálne nefrotoxickými liečivami 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 Zoledronic Acid Hospira súbežne s liekmi s antiangiogénnym účinkom z dôvodu hlásení o zvýšenej incidencii ONJ u pacientov liečených súbežne týmito liekmi.

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

### Gravidita

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

## Dojčenie

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

## Fertilita

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

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

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

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Súhrn profilu bezpečnosti

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

Významné identifikované riziká pri kyseline zoledrónovej v schválených indikáciách sú nasledovné:

Porucha funkcie obličiek, osteonekróza čeľuste, reakcia akútnej fázy, hypokalciémia, fibrilácia predsiení, anafylaxia, intersticiálna choroba pľúc. Frekvencia každého z týchto identifikovaných rizík je uvedená v Tabuľke 2.

#### Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

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

#### **Tabuľka 2**

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

<b><i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i></b>		
	Časté:	Anémia
	Menej časté:	Trombocytopenia, leukopenia
	Zriedkavé:	Pancytopenia
<b><i>Poruchy imunitného systému</i></b>		
	Menej časté:	Reakcie z precitlivosti
	Zriedkavé:	Angioneurotický edém

<b><i>Psychické poruchy</i></b>		
	Menej časté:	Úzkosť, poruchy spánku
	Zriedkavé:	Zmätenosť
<b><i>Poruchy nervového systému</i></b>		
	Časté:	Bolesť hlavy
	Menej časté:	Závraty, parestézia, dysgeúzia, hypestézia, hyperstézia, tremor, somnolencia
	Veľmi zriedkavé:	Krče, hypoestézia a tetánia (sekundárne pri hypokalciémii)
<b><i>Poruchy oka</i></b>		
	Časté:	Konjunktivitída
	Menej časté:	Rozmazané videnie, skleritída a zápal orbity
	Zriedkavé	Uveitída
	Veľmi zriedkavé:	Episkleritída
<b><i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i></b>		
	Menej časté:	Hypertenzia, hypotenzia, fibrilácia predsiení, hypotenzia spôsobujúca synkopu alebo obehový kolaps
	Zriedkavé:	Bradykardia, srdcová arytmia (sekundárne pri hypokalciémii)
<b><i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i></b>		
	Menej časté:	Dyspnoe, kašeľ, bronchokonstrikcia
	Zriedkavé:	Intersticiálna choroba pľúc
<b><i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i></b>		
	Časté:	Nauzea, vracanie, znížená chuť do jedla
	Menej časté:	Hnačka, zápcha, bolesť brucha, dyspepsia, stomatitída, suchosť v ústach
<b><i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i></b>		
	Menej časté:	Pruritus, vyrážka (vrátane erytematózneho a makulárneho exantému), zvýšené potenie
<b><i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i></b>		
	Časté:	Bolesť kostí, myalgia, artralgia, generalizovaná bolesť
	Menej časté:	Svalové spazmy, osteonekróza čeľuste
	Veľmi zriedkavé	Osteonekróza vonkajšieho zvukovodu (nežiaduca reakcia triedy bisfosfonátov) a iných anatomických častí vrátane stehennej kosti a bedra
<b><i>Poruchy obličiek a močových ciest</i></b>		
	Časté:	Zhoršenie funkcie obličiek
	Menej časté:	Akútne zlyhanie obličiek, hematúria, proteinúria
	Zriedkavé:	Získaný Fanconiho syndróm

<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>		
	Časté:	Horúčka, syndróm podobný chrípke (vrátane únavy, zimnice, celkového pocitu nevoľnosti a návalov tepla)
	Menej časté:	Asténia, periférny edém, reakcie v mieste podania injekcie (vrátane bolesti, podráždenia, opuchu a indurácie), 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

#### *Porucha funkcie obličiek*

Kyselina zoledrónová sa dávala do súvislosti s hláseniami o dysfunkcii obličiek. V súhrnnej analýze údajov o bezpečnosti z registračných klinických skúšaní kyseliny zoledrónovej na prevenciu príhod súvisiacich so skeletom u pacientov s pokročilými malignitami s postihnutím kostí bola nasledovná frekvencia porúch funkcie obličiek ako nežiaducich udalostí, pri ktorých bolo podozrenie na súvislosť s kyselinou zoledrónovou (nežiaduce reakcie): mnohopočetný myelóm (3,2 %), karcinóm prostaty (3,1 %), karcinóm prsníka (4,3 %), nádory pľúc a iné solídne nádory (3,2 %). Medzi faktory, ktoré môžu zvýšiť možnosť zhoršenia funkcie obličiek, patrí dehydratácia, už prítomné poškodenie obličiek, viaceré cykly podávania kyseliny zoledrónovej alebo iných bisfosfonátov, ako aj súbežné použitie nefrotoxických liekov alebo podanie infúzie za kratší čas, než sa v súčasnosti odporúča. Zhoršenie funkcie obličiek progredujúce do zlyhania obličiek a dialýzy sa zaznamenalo u pacientov po úvodnej dávke alebo po jednorazovej dávke 4 mg kyseliny zoledrónovej (pozri časť 4.4).

#### *Osteonekróza čeľuste*

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

#### *Fibrilácia predsiení*

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

### *Reakcia akútnej fázy*

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

### *Atypické zlomeniny stehennej kosti*

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

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

### *Nežiaduce reakcie na liek spojené s hypokalciémiou*

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

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Liečivá na liečbu ochorené 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 pri liečbe metastatického ochorenia kostí. V predklinických skúšaní sa ukázali nasledujúce vlastnosti:

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

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

Prvá randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia kontrolovaná placebom porovnávala 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 3.

V druhej štúdii, do ktorej 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 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 4.

<b>Tabuľka 3: Výsledky účinnosti (pacienti s karcinómom prostaty liečení hormónmi)</b>						
	<u>Akákoľvek SRE (+TIH)</u>		<u>Zlomeniny*</u>		<u>Rádioterapia kostí</u>	
	Kyselina zoledrónová 4 mg	Placebo	Kyselina zoledrónová 4 mg	Placebo	Kyselina zoledrónová 4 mg	Placebo
N	214	208	214	208	214	208
Podiel pacientov s SRE (%)	38	49	17	25	26	33
Hodnota p	0,028		0,052		0,119	
Medián času do SRE (dni)	488	321	NR	NR	NR	640
Hodnota p	0,009		0,020		0,055	
Miera morbiditu skeletu	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
Hodnota p	0,005		0,023		0,060	
Zníženie rizika utrpenia viacpočetných príhod** (%)	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 Nedosiahnuté

NA Neaplikovateľné

<b>Tabuľka 4: Výsledky účinnosti (solídne tumory okrem karcinómu prsníka alebo prostaty)</b>						
	<u>Akákoľvek SRE (+TIH)</u>		<u>Zlomeniny*</u>		<u>Rádioterapia kostí</u>	
	Kyseliny zoledrónová 4 mg	Placebo	Kyseliny 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 utrpenia viacpočetných príhod** (%)	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 Nedosiahnuté

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 5.

<b>Tabuľka 5: Výsledky účinnosti (pacienti s mnohopočetným myelómom a karcinómom prsníka)</b>						
	<u>Akákoľvek SRE (+TIH)</u>		<u>Zlomeniny*</u>		<u>Rádioterapia kostí</u>	
	Kyselina zoledrónová 4 mg	Pam 90 mg	Kyselina zoledrónová 4 mg	Pam 90 mg	Kyselina zoledrónová 4 mg	Pam 90 mg
N	561	555	561	555	561	555
Podiel pacientov s SRE (%)	48	52	37	39	19	24
Hodnota p	0,198		0,653		0,037	
Medián času do SRE (dni)	376	356	NR	714	NR	NR
Hodnota p	0,151		0,672		0,026	
Miera morbidity skeletu	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
Hodnota p	0,084		0,614		0,015	
Zníženie rizika utrpenia viacpočetných príhod** (%)	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 Nedosiahnuté

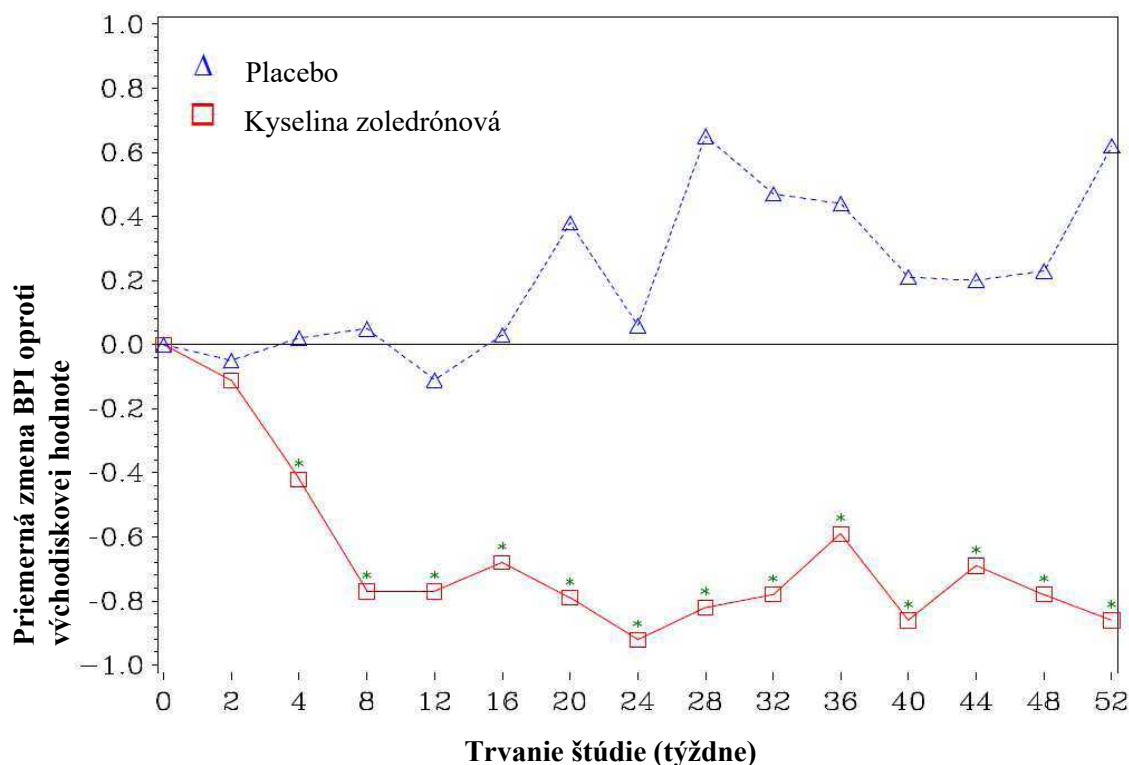
NA Neaplikovateľné

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 karcinóme prsníka, v ktorom sa vyhodnotil účinok 4 mg kyseliny zoledrónovej na pomer výskytu príhod súvisiacich so skeletom (SRE), vypočítaný ako celkový počet SRE príhod (okrem hyperkalcémie a po úprave vzhľadom na predchádzajúcu zlomeninu), delený obdobím celkového rizika. Pacientky dostávali buď 4 mg kyseliny zoledrónovej, alebo placebo každé štyri týždne počas jedného roka. Pacientky boli rovnomerne rozdelené do skupín 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 placebo (p = 0,003). Medián času do vzniku prvej SRE sa v skupine liečby kyselinou zoledrónovou na konci klinického skúšania nedosiahol a v porovnaní s placebom bol významne dlhší (p = 0,007). V porovnaní s placebom kyselina zoledrónová v dávke 4 mg znížila riziko SRE o 41 % v analýze viacpočetných príhod (pomer rizika = 0,59, p = 0,019).

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

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



Skúšanie CZOL446EUS122/SWOG

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

Spomedzi 3491 hodnotiteľných pacientov bolo potvrdených 87 prípadov diagnózy ONJ. Celkový odhadovaný kumulatívny výskyt potvrdenej ONJ po 3 rokoch bol 2,8 % (95% IS: 2,3 - 3,5 %). Miera v 1. roku bola 0,8 % a v 2. roku 2,0 %. Miera potvrdených ONJ v 3. roku bola najvyššia u pacientov s myelómom (4,3%) a najnižšia u pacientov s rakovinou prsníka (2,4%). Prípady potvrdenej ONJ boli štatisticky významne vyššie u pacientov s mnohopočetným myelómom ( $p = 0,03$ ) ako pri iných druhoch rakoviny.

#### Výsledky klinických skúšaní pri liečbe TIH

Klinické skúšania pri hyperkalciémii vyvolanej nádorom (TIH) ukázali, že pre účinok kyseliny zoledrónovej je charakteristický pokles vápnika v sére a vylučovania vápnika močom. Vo fáze I sa v klinických skúšaníach na zistenie dávky u pacientov s miernou až stredne závažnou 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.

<b>Tabuľka 6:</b> 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 stúpnutie sérového vápnika korigovaného podľa albumínu na  $\geq 2,9$  mmol/l) bol 30 až 40 dní u pacientov liečených kyselinou zoledrónovou oproti 17 dňom u pacientov liečených 90 mg pamidronátu (hodnoty p: 0,001 pre 4 mg a 0,007 pre 8 mg kyseliny zoledrónovej). Medzi oboma dávkami kyseliny zoledrónovej neboli štatisticky významné rozdiely.

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

V klinických skúšaní 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.

### Pediatriká populácia

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

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

Primárnym koncovým ukazovateľom v tejto štúdií bola percentuálna zmena minerálnej denzity kostí (BMD) v lumbálnej chrbtici po 12 mesiacoch liečby oproti východiskovým hodnotám. Odhadované účinky liečby na BMD boli podobné, ale usporiadanie klinického skúšania nepostačovalo na preukázanie noninferiority účinnosti kyseliny zoledrónovej. Najmä účinnosť na incidencia zlomenín alebo bolesť sa jednoznačne nepreukázala. Zlomeniny dlhých kostí dolných končatín boli hlásené ako nežiaduce udalosti u približne 24 % (femur) a 14 % (tibia) pacientov so závažnou osteogenesis imperfecta liečených kyselinou zoledrónovou oproti 12 % a 5 % pacientov liečených pamidronátom, bez ohľadu na typ ochorenia a kauzalitu, ale celková incidencia zlomenín bola porovnateľná u

pacientov liečených kyselinou zoledrónovou a pamidronátom: 43 % (32/74) oproti 41 % (31/76). Interpretáciu rizika zlomenín komplikuje skutočnosť, že zlomeniny sú ako súčasť priebehu ochorenia častou udalosťou u pacientov so závažnou osteogenesis imperfecta.

Typ nežiaducich reakcií, ktoré sa pozorovali u tejto populácie, 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 7. Použila sa nasledujúca obvyklá klasifikácia: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ), neznáme (z dostupných údajov).

<b>Tabuľka 7:</b> Nežiaduce reakcie pozorované u pediatrických pacientov so závažnou osteogenesis imperfecta <sup>1</sup>		
<b><i>Poruchy nervového systému</i></b>		
	Časté:	Bolesť hlavy
<b><i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i></b>		
	Časté:	Tachykardia
<b><i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i></b>		
	Časté:	Nazofaryngitída
<b><i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i></b>		
	Veľmi časté:	Vracanie, nauzea
	Časté:	Bolesť brucha
<b><i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i></b>		
	Časté:	Bolesť končatín, artralgia, muskuloskeletálna bolesť
<b><i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i></b>		
	Veľmi časté:	Pyrexia, únava
	Časté:	Reakcia akútnej fázy, bolesť
<b><i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i></b>		
	Veľmi časté:	Hypokalcémia
	Časté:	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 pre referenčný liek obsahujúci kyselinu zoledrónovú vo všetkých podskupinách pediatickej populácie v liečbe hyperkalciémie vyvolanej nádorom a v prevencii príhod súvisiacich so skeletom u pacientov s postihnutím kostí pri pokročilých malignitách (informácie o použití v pediatickej populácii, pozri časť 4.2).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Pri jednorazových a opakovaných infúziách trvajúcich 5 a 15 minút, ktorými sa podalo 2, 4, 8 a 16 mg kyseliny zoledrónovej 64 pacientom s metastázami v kostiach, sa zistili nasledujúce farmakokinetické

údaje, ktoré nezáviseli od dávky.

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 (závažná porucha funkcie obličiek) alebo 50 ml/min (stredne závažná porucha) bude zodpovedajúci predpokladaný klírens kyseliny zoledrónovej 37 % alebo 72 % hodnoty pacienta, ktorý má klírens kreatinínu 84 ml/min. Sú dostupné len obmedzené farmakokinetické údaje o pacientoch so závažnou insuficienciou obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min).

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

### Osobitné skupiny populácie

#### 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 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 bola dobre tolerovaná, 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 liečiva.

Bezpečné rozmedzie dávok vzhľadom na účinky na obličky bolo úzke v štúdiách pri dlhodobom opakovanom parenterálnom podávaní zvieratám, ale kumulatívne hladiny bez nežiaducich príhod v štúdiách pri jednorazovom podaní (1,6 mg/kg) a pri opakovanom podávaní až do jedného mesiaca (0,06 – 0,6 mg/kg/deň) nenaznačili účinky na obličky pri dávkach ekvivalentných alebo prevyšujúcich najvyššiu plánovanú terapeutickú dávku u ľudí. Dlhodobejšie opakované podávanie v dávkach, ktoré 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 intravenózne iniekcie.

## Reprodukčná toxicita

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

## Mutagenicita 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  
Chlorid sodný  
Voda a injekciu

### **6.2 Inkompatibility**

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

### **6.3 Čas použiteľnosti**

Neotvorený vak: 2 roky.

Po prvom otvorení: Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, používateľ zodpovedá za čas a podmienky uchovávania pred použitím, čo normálne nemá byť dlhšie ako 24 hodín pri 2 °C – 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 lieku po prvom otvorení, pozri časť 6.3.

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

Polypropylénové vaky s objemom 100 ml s polypropylénovým skrutkovacím portom s uzáverom s polyestér/polypropylénovým obalom

##### Veľkosť balenia

Zoledronic Acid Hospira sa dodáva v baleniach s 1 vakom.

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

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 nepoužitú Zoledronic Acid Hospira domovým odpadom.

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

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

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgicko

### **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/12/800/003

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

Dátum prvej registrácie: 19. novembra 2012  
Dátum posledného predĺženia: 24. augusta 2017

### **10 DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

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



## 1. NÁZOV LIEKU

Zoledronic Acid Hospira 5 mg/100 ml infúzny roztok

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden vak so 100 ml roztoku obsahuje 5 mg kyseliny zoledrónovej (vo forme monohydrátu).

Jeden ml roztoku obsahuje 0,05 mg bezvodkej kyseliny zoledrónovej (vo forme monohydrátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny roztok

Číry a bezfarebný roztok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Liečba Pagetovej choroby kostí u dospelých.

### 4.2 Dávkovania a spôsob podania

#### Dávkovanie

Pacienti musia byť dostatočne hydratovaní pred podaním Zoledronic Acid Hospira. Toto je zvlášť dôležité u starších osôb ( $\geq 65$  rokov) a u pacientov, ktorí dostávajú diuretickú liečbu.

V súvislosti s podaním kyseliny zoledrónovej sa odporúča dostatočný prívod vápnika a vitamínu D.

Na liečbu Pagetovej choroby kyselinu zoledrónovú majú predpisovať len lekári, ktorí majú skúsenosti s liečbou Pagetovej choroby kostí. Odporúčaná dávka je jednorazová intravenózna infúzia 5 mg kyseliny zoledrónovej. U pacientov s Pagetovou chorobou sa naliehavo odporúča zabezpečiť dostatočnú suplementáciu vápnika, zodpovedajúcu najmenej 500 mg elementárneho vápnika dvakrát denne, počas najmenej 10 dní po podaní Zoledronic Acid Hospira (pozri časť 4.4).

Opakovanie liečby Pagetovej choroby: Po úvodnej liečbe kyselinou zoledrónovou sa pri Pagetovej chorobe pozoruje u pacientov s odpoveďou na liečbu obdobie dlhšej remisie. Opakovanie liečby pozostáva z ďalšej intravenózne infúzie 5 mg kyseliny zoledrónovej s intervalom jedného roka alebo dlhším po úvodnej liečbe u pacientov, u ktorých dôjde k relapsu. Dostupné sú obmedzené údaje o opakovaní liečby Pagetovej choroby kostí (pozri časť 5.1).

#### Osobitné skupiny pacientov

##### *Pacienti s poruchou funkcie obličiek*

Kyseliny zoledrónová je kontraindikovaná u pacientov s klírensom kreatinínu  $< 35$  ml/min (pozri časti 4.3 a 4.4).

Úprava dávky nie je potrebná u pacientov s klírensom kreatinínu  $\geq 35$  ml/min.

### *Pacienti s poruchou funkcie pečene*

Úprava dávky sa nevyžaduje (pozri časť 5.2).

### *Starší pacienti (≥ 65 rokov)*

Úprava dávky nie je potrebná, pretože biologická dostupnosť, distribúcia a eliminácia boli podobné u starších pacientov a u mladších osôb.

### *Pediatrická populácia*

Zoledronic Acid Hospira sa nemá používať u detí a dospelých vo veku menej ako 18 rokov. K dispozícii nie sú žiadne údaje u detí vo veku menej ako 5 rokov. V súčasnosti dostupné údaje u detí vo veku 5 až 17 rokov sú opísané v časti 5.1.

### Spôsob podania

Intravenózne podanie.

Zoledronic Acid Hospira (5 mg v 100 ml infúzneho roztoku pripraveného na použitie) sa podáva cez infúziu súpravu s odvzdušnením pomaly a konštantnou rýchlosťou. Infúzia nesmie trvať menej ako 15 minút. Informácie o infúzii Zoledronic Acid Hospira, pozri časť 6.6.

Pacienti liečení Zoledronic Acid Hospira majú dostať písomnú informáciu pre používateľa a kartu na pripomenutie pre pacienta.

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivosť na liečivo, na akékoľvek bisfosfonáty alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Pacienti s hypokalcémiou (pozri časť 4.4).
- Závažné poškodenie funkcie obličiek s klírensom kreatinínu < 35 ml/min (pozri časť 4.4).
- Gravidita a laktácia (pozri časť 4.6).

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

#### Funkcia obličiek

Použitie Zoledronic Acid Hospira u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 35 ml/min) je kontraindikované pre zvýšené riziko zlyhania obličiek u tejto skupiny.

Po podaní kyseliny zoledrónovej sa pozorovalo porucha funkcie obličiek (pozri časť 4.8), najmä u pacientov s už prítomnou dysfunkciou obličiek alebo inými rizikami vrátane pokročilého veku, súbežného podania nefrotoxických liekov, súbežnej diuretickej liečby (pozri časť 4.5) alebo dehydratácie, ku ktorej došlo po podaní kyseliny zoledrónovej. Porucha funkcie obličiek sa pozorovala u pacientov po jednom podaní. Zlyhanie obličiek vyžadujúce dialýzu alebo končiacie sa smrťou sa zriedka vyskytlo u pacientov so základnou poruchou funkcie obličiek alebo s ktorýmkoľvek z rizikových faktorov opísaných vyššie.

Je potrebné vziať do úvahy nasledujúce bezpečnostné opatrenia, aby sa minimalizovalo riziko nežiaducich reakcií týkajúcich sa obličiek:

- Klírens kreatinínu sa má vypočítať na základe aktuálnej telesnej hmotnosti pomocou Cockcroftovho-Gaultovho vzorca pred každou dávkou kyseliny zoledrónovej.

- Prechodné zvýšenie kreatinínu v sére môže byť väčšie u pacientov so základnou poruchou funkcie obličiek.
- Monitorovanie kreatinínu v sére sa má zväžiť u rizikových pacientov.
- Kyseliny zoledrónová sa má používať opatrne pri súbežnom použití s inými liekmi, ktoré môžu ovplyvniť funkciu obličiek (pozri časť 4.5).
- Pacientov, najmä starších pacientov a tých, ktorí dostávajú diuretickú liečbu, je potrebné pred podaním kyseliny zoledrónovej primerane hydratovať.
- Jednorazová dávka kyseliny zoledrónovej nemá byť väčšia ako 5 mg a podanie infúzie má trvať najmenej 15 minút (pozri časť 4.2).

### Hypokalcémia

Prítomná hypokalcémia sa musí liečiť dostatočným príjmom vápnika a vitamínu D pred začatím liečby kyselinou zoledrónovou (pozri časť 4.3). Iné poruchy metabolizmu minerálnych látok sa tiež musia účinne liečiť (napr. znížená tvorba parathormónu, intestinálna malabsorpcia vápnika). Lekári majú zväžiť klinické sledovanie týchto pacientov.

Pre Pagetovu chorobu kostí je charakteristický zvýšený kostný obrat. V dôsledku rýchleho nástupu účinku kyseliny zoledrónovej na kostný obrat sa môže vyvinúť prechodná hypokalcémia, niekedy symptomatická, ktorá zvyčajne dosahuje maximum počas prvých 10 dní po infúzii kyseliny zoledrónovej (pozri časť 4.8).

V súvislosti s podaním kyseliny zoledrónovej sa odporúča dostatočný príjem vápnika a vitamínu D. Okrem toho sa u pacientov s Pagetovou chorobou naliehavo odporúča zabezpečiť dostatočnú suplementáciu vápnika, zodpovedajúcu najmenej 500 mg elementárneho vápnika dvakrát denne, počas najmenej 10 dní po podaní kyseliny zoledrónovej (pozri časť 4.2).

Pacientov je potrebné informovať o symptómoch hypokalcémie a primerane klinicky sledovať počas rizikového obdobia. U pacientov s Pagetovou chorobou sa pred infúziou kyseliny zoledrónovej odporúča stanoviť vápnik v sére.

U pacientov liečených bisfosfonátmi vrátane kyseliny zoledrónovej bola zriedkavo hlásená silná bolesť kostí, kĺbov a/alebo svalov, príležitostne znemožňujúca pohyblivosť (pozri časť 4.8).

### Osteonekróza čeľuste (ONJ)

Osteonekróza čeľuste sa zaznamenala po uvedení lieku na trh u pacientov, ktorí dostávali Zoledronic Acid Hospira (kyselinu zoledrónovú) proti osteoporóze (pozri časť 4.8).

Začiatok liečby alebo nového cyklu liečby sa má odložiť u pacientov s nezahojenými otvorenými léziami mäkkého tkaniva v ústach. U pacientov so sprievodnými rizikovými faktormi sa pred liečbou bisfosfonátmi odporúča stomatologické vyšetrenie s primeraným preventívnym dentálnym ošetrením a individuálne zhodnotenie prínosu a rizika.

Pri hodnotení rizika vzniku osteonekrózy čeľuste u pacienta sa má vziať do úvahy nasledovné:

- Účinnosť lieku, ktorý inhibuje resorpciu kostí (vyššie riziko pri silne účinných liečivách), cesta podania (vyššie riziko pri parenterálnom podaní) a kumulatívna dávka liečby resorpcie kostí.
- Malignita, sprievodné choroby (napr. anémia, koagulopatie, infekcia), fajčenie.

- Súbežná liečba: kortikosteroidy, chemoterapia, inhibítory angiogenézy, rádioterapia v oblasti hlavy a krku.
- Nedostatočná hygiena ústnej dutiny, ochorenie periodontu, zle priliehajúce zubné náhrady, ochorenie zubov v anamnéze, invazívne dentálne zákroky, napr. extrakcie zubov.

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

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

#### Osteonekróza vonkajšieho zvukovodu

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 zväžiť u pacientov užívajúcich bisfosfonáty, ktorí majú ušné symptómy vrátane chronických ušných infekcií.

#### 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 zväžiť 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.

#### Reakcie akútnej fázy

Po podaní sa pozorovali reakcie akútnej fázy (Acute phase reactions, APRs) alebo symptómy ako sú horúčka, triaška, príznaky podobné chrípke, artralgia a bolesť hlavy. Väčšina z nich sa vyskytla počas troch dní po podaní Zoledronic Acid Hospira.

APRs môžu byť niekedy závažné a môžu mať dlhšie trvanie. Incidenciu symptómov po podaní dávky možno znížiť podaním paracetamolu alebo ibuprofenu krátko po podaní Zoledronic Acid Hospira. Odporúča sa tiež odložiť liečbu, ak je pacient z dôvodu akútneho zdravotného stavu klinicky nestabilný a APRs môžu byť problematické (pozri časť 4.8).

#### Všeobecné

Iné lieky obsahujúce kyselinu zoledrónovú alebo liečivo sú dostupné na liečbu onkologických indikácií. Pacienti, ktorí sa liečia Zoledronic acid Hospira, sa nemajú súbežne liečiť takýmito liekmi

alebo akýmkoľvek iným bisfosfonátom, pretože kombinované účinky týchto látok nie sú známe.

#### Pomocné látky

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke. Pacientov s diétou s nízkym obsahom sodíka možno informovať, že tento liek obsahuje v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

#### 4.5 Liekové a iné interakcie

Štúdie interakcií s inými liekmi sa nevykonali. Kyselina zoledrónová sa systémovo nemetabolizuje a neovplyvňuje ľudské enzýmy cytochrómu P450 *in vitro* (pozri časť 5.2). Kyselina zoledrónová sa neviaže vo veľkej miere na plazmatické bielkoviny (viaže sa približne 43 – 55 %), a preto sú nepravdepodobné interakcie následkom vytiesnenia liekov s vysokou väzbou na bielkoviny.

Kyselina zoledrónová sa eliminuje vylučovaním obličkami. Opatrnosť je potrebná, keď sa kyselina zoledrónová podáva spolu s liekmi, ktoré môžu významne ovplyvniť funkciu obličiek (napr. aminoglykozidy alebo diuretiká, ktoré môžu spôsobiť dehydratáciu) (pozri časť 4.4).

U pacientov s poškodením funkcie obličiek sa môže zvýšiť systémová expozícia súbežne podávaným liekom, ktoré sa vylučujú primárne obličkami.

#### 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

##### Ženy v reprodukčnom veku

Použitie kyseliny zoledrónovej sa neodporúča u žien v reprodukčnom veku.

##### Gravidita

Zoledronic acid Hospira je kontraindikovaný počas gravidity (pozri časť 4.3). Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití kyseliny zoledrónovej u gravidných žien. Štúdie s kyselinou zoledrónovou na zvieratách preukázali toxické účinky na reprodukciu vrátane malformácií (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí.

##### Dojčenie

Zoledronic acid Hospira je kontraindikovaný počas laktácie (pozri časť 4.3). Nie je známe, či sa kyselina zoledrónová vylučuje do ľudského mlieka. .

##### Fertilita

Možné nežiaduce účinky kyseliny zoledrónovej na fertilitu parentálnej generácie a F1 sa vyhodnotili na potkanoch. Prejavili sa vystupňované farmakologické účinky, pri ktorých sa predpokladá súvislosť s inhibíciou mobilizácie kostrového vápnika vyvolanou liečivom, ktorá viedla k hypokalcémii v období okolo pôrodu, čo je účinok bisfosfonátov ako skupiny, dystokii a predčasnému ukončeniu štúdie. Tieto výsledky tak znemožnili určenie jednoznačného účinku kyseliny zoledrónovej na ľudskú fertilitu.

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

Nežiaduce reakcie, napr. závraty, môžu ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

##### Zhrnutie profilu bezpečnosti

Celkový percentuálny podiel pacientov, u ktorých sa vyskytli nežiaduce reakcie, bol 44,7 % po prvej,

16,7 % po druhej a 10,2 % po tretej infúzii. Incidencia jednotlivých nežiaducich reakcií po prvej infúzii bola: pyrexia (17,1 %), myalgia (7,8 %), ochorenie podobné chrípke (6,7 %), artralgia (4,8 %) a bolesť hlavy (5,1 %), pozri „reakcie akútnej fázy“ nižšie.

#### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie v Tabuľke 1 sú zatriedené podľa orgánových systémov MedDRA a kategórie frekvencií. Kategórie frekvencií sú definované pomocou nasledujúcej 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). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

**Tabuľka 1**

<i>Infekcie a nákazy</i>	<i>Menej časté</i>	chrípka, nazofaryngitída
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>	<i>Menej časté</i>	Anémia
<i>Poruchy imunitného systému</i>	<i>Neznáme**</i>	Reakcie z precitlivenosti vrátane zriedkavých prípadov bronchospazmu, urtikárie a angioedému a veľmi zriedkavé prípady anafylaktickej reakcie/šoku
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	<i>Časté</i>	Hypokalcémia*
	<i>Menej časté</i>	Znížená chuť do jedenia
	<i>Zriedkavé</i>	Hypofosfatémia
<i>Psychické poruchy</i>	<i>Menej časté</i>	Nespavosť
<i>Poruchy nervového systému</i>	<i>Časté</i>	Bolesť hlavy, závraty
	<i>Menej časté</i>	Letargia, parestézia, somnolencia, tremor, synkopa, dysgeúzia
<i>Poruchy oka</i>	<i>Časté</i>	Hyperémia očí
	<i>Menej časté</i>	Konjunktivitída, bolesť očí
	<i>Zriedkavé</i>	Uveitída, episkleritída, iritída
	<i>Neznáme**</i>	Skleritída a paroftalmia
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>	<i>Menej časté</i>	Vertigo
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>	<i>Časté</i>	Fibrilácia predsiení
	<i>Menej časté</i>	Palpitácie
<i>Poruchy ciev</i>	<i>Menej časté</i>	Hypertenzia, návaly tepla
	<i>Neznáme**</i>	Hypotenzia (niektorí pacienti mali základné rizikové faktory)
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>	<i>Menej časté</i>	Kašeľ, dyspnoe
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	<i>Časté</i>	Nauzea, vracanie, hnačka
	<i>Menej časté</i>	Dyspepsia, bolesť v hornej časti brucha, bolesť brucha, gastroezofágový reflux, zápcha, suchosť v ústach, ezofagitída, bolesť zubov, gastritída <sup>#</sup>

<b>Poruchy kože a spojivového tkaniva</b>	<i>Menej časté</i>	Vyrážka, hyperhidróza, svrbenie, erytém
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>	<i>Časté</i>	Myalgia, artralgia, bolesť kostí, bolesť chrbta, bolesť končatín
	<i>Menej časté</i>	Bolesť krku, stuhnutosť svalstva a kostry, opuch kĺbov, svalové kŕče, bolesť svalov a kostry hrudníka, bolesť svalstva a kostry, stuhnutosť kĺbov, artritída, svalová slabosť
	<i>Zriedkavé</i>	Atypické subtrochanterické a diafyzárne zlomeniny stehennej kosti† (skupinová nežiaduca reakcia na bisfosfonáty)
	<i>Veľmi zriedkavé</i>	Osteonekróza vonkajšieho zvukovodu (nežiaduca reakcia triedy bisfosfonátov)
	<i>Neznáme**</i>	Osteonekróza čeľuste (pozri časti 4.4 a 4.8 Skupinové účinky)
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>	<i>Menej časté</i>	Zvýšená hladina kreatinínu v krvi, polakizúria, proteinúria
	<i>Neznáme**</i>	Poškodenie funkcie obličiek. Zriedkavé prípady zlyhania obličiek vyžadujúce dialýzu a zriedkavé prípady končiace smrťou sa zaznamenali u pacientov s už prítomnou dysfunkciou obličiek alebo inými rizikovými faktormi ako sú pokročilý vek, súbežné podanie nefrotoxických liekov, súbežná diuretická liečba alebo dehydratácia v období po infúzii (pozri časti 4.4 a 4.8 Skupinové účinky)
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	<i>Veľmi časté</i>	Horúčka
	<i>Časté</i>	Symptómy podobné chrípke, zimnica, únava, asténia, bolesť, celková nevoľnosť, reakcia v mieste podania infúzie
	<i>Menej časté</i>	Periférny edém, smäd, reakcia akútnej fázy, nekardiálna bolesť v hrudníku
	<i>Neznáme**</i>	Sekundárna dehydratácia pri reakciách akútnej fázy (symptómoch po podaní, napr. pyrexii, vracaní a hnačke)
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>	<i>Časté</i>	Zvýšenie C-reaktívneho proteínu
	<i>Menej časté</i>	Zníženie vápnika v krvi
<p># Pozorované u pacientov súbežne užívajúcich glukokortikosteroidy.  * Časté iba pri Pagetovej chorobe.  ** Založené na hláseniach po uvedení lieku na trh. Frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov.  † Zistené pri používaní po uvedení lieku na trh.</p>		

### Popis vybraných nežiaducich reakcií

#### *Fibrilácia predsiení*

V klinickom skúšaní HORIZON – Pivotal Fracture Trial [PFT] (pozri časť 5.1) celková incidencia fibrilácie predsiení bola 2,5 % (96 z 3 862) u pacientok, ktoré dostávali kyselinu zoledrónovú a 1,9 %

(75 z 3 852) u pacientok, ktoré dostávali placebo. Výskyt fibrilácie predsiení ako závažnej nežiaducej udalosti bol zvýšený u pacientok, ktoré dostávali kyselinu zoledrónovú (1,3 %) (51 z 3 862) v porovnaní s pacientkami, ktoré dostávali placebo (0,6 %) (22 z 3 852). Mechanizmus, ktorý spôsobuje toto zvýšenie incidencie fibrilácie predsiení, nie je známy. V klinických skúšaniach pri osteoporóze (PFT, HORIZON – Recurrent Fracture Trial [RFT]) boli súhrnné incidencie fibrilácie predsiení porovnateľné pri kyseline zoledrónovej (2,6 %) a placebe (2,1 %). Súhrnné incidencie fibrilácie predsiení ako závažnej nežiaducej udalosti boli 1,3 % pri kyseline zoledrónovej a 0,8 % pri placebe.

#### *Skupinové účinky*

#### *Porucha funkcie obličiek*

Kyselina zoledrónová sa spájala s poškodením funkcie obličiek, ktoré sa prejavilo ako zhoršenie funkcie obličiek (t.j. zvýšenie kreatinínu v sére) a v zriedkavých prípadoch ako akútne zlyhanie obličiek. Poškodenie funkcie obličiek sa pozorovalo po podaní kyseliny zoledrónovej najmä u pacientov s už prítomnou dysfunkciou obličiek alebo s ďalšími rizikovými faktormi (napr. pokročilým vekom, u onkologických pacientov s chemoterapiou, pri súčasnom užívaní nefrotoxických liekov, pri súbežnej diuretickej liečbe, pri závažnej dehydratácii), z ktorých väčšina dostávala dávku 4 mg každé 3 – 4 týždne, ale pozorovala sa u pacientov po jedinom podaní.

V klinických skúšaniach pri osteoporóze bola zmena klirensu kreatinínu (stanovený každý rok pred podaním dávky) a incidencia zlyhania a zhoršenia funkcie obličiek porovnateľná počas troch rokov v skupinách liečby kyselinou zoledrónovou aj placebom. Prechodné zvýšenie kreatinínu v sére sa pozorovalo počas 10 dní u 1,8 % pacientok liečených kyselinou zoledrónovou oproti 0,8 % pacientok, ktoré dostali placebo.

#### *Hypokalcémia*

V klinických skúšaniach pri osteoporóze približne 0,2 % pacientok malo zreteľný pokles hladiny vápnika v sére (menej ako 1,87 mmol/l) po podaní kyseliny zoledrónovej. Nepozorovali sa prípady symptomatickej hypokalcémie.

V klinických skúšaniach pri Pagetovej chorobe sa symptomatická hypokalcémia pozorovala u približne 1 % pacientov a u všetkých sa upravila.

Podľa laboratórnych hodnotení došlo k prechodnému asymptomatickému poklesu hladín vápnika pod rozmedzie normálnych referenčných hodnôt (menej ako 2,10 mmol/l) u 2,3 % pacientok liečených kyselinou zoledrónovou v jednom veľkom klinickom skúšaní v porovnaní s 21 % pacientov liečených kyselinou zoledrónovou v klinických skúšaniach pri Pagetovej chorobe. Frekvencia hypokalcémie bola oveľa nižšia po ďalších infúziách.

Všetky pacientky v klinickom skúšaní pri postmenopauzálnnej osteoporóze, pacienti v klinickom skúšaní prevencie klinických zlomenín po zlomenine krčka stehrovej kosti a v klinických skúšaniach pri Pagetovej chorobe dostávali dostatočnú suplementáciu vitamínu D a vápnika (pozri aj časť 4.2). V klinickom skúšaní prevencie klinických zlomenín po nedávnej zlomenine krčka stehrovej kosti sa hladiny vitamínu D bežne nestanovovali, ale väčšina pacientov dostala saturačnú dávku vitamínu D pred podaním kyseliny zoledrónovej (pozri časť 4.2).

#### *Miestne reakcie*

V jednom veľkom klinickom skúšaní boli hlásené po podaní kyseliny zoledrónovej miestne reakcie v mieste podania infúzie (0,7 %), napr. sčervenenie, opuch a/alebo bolesť.

#### *Osteonekróza čeľuste*

Prevažne u pacientov s malignitami, ktorí dostávali/dostávali lieky inhibujúce resorpciu kostí, vrátane kyseliny zoledrónovej sa zaznamenali prípady osteonekrózy ( čeľuste (pozri časť 4.4). V jednom



veľkom klinickom skúšaní so 7 736 pacientkami bola osteonekróza čeľuste hlásená u jednej pacientky liečenej Zoledronic Acid Hospira a u jednej pacientky, ktorá dostávala placebo. Prípady osteonekrózy čeľuste boli hlásené pri používaní Zoledronic Acid Hospira po jej uvedení na trh.

#### *Reakcie akútnej fázy*

Celkový percentuálny podiel pacientov, u ktorých boli po podaní kyseliny zoledrónovej hlásené reakcie akútnej fázy alebo symptómy po podaní (vrátane závažných prípadov), je nasledovný (frekvencie sú získané z klinického skúšania liečby postmenopauzálnej osteoporózy): horúčka (18,1 %), myalgia (9,4 %), symptómy podobné chrípke (7,8 %), artralgia (6,8 %) a bolesť hlavy (6,5 %), väčšina z nich sa vyskytla počas prvých troch dní po podaní kyseliny zoledrónovej. Väčšina týchto symptómov bola mierneho až stredne závažného charakteru a vymizla do 3 dní od ich nástupu. Incidencia týchto symptómov sa výrazne znižovala pri ďalších dávkach kyseliny zoledrónovej. Percentuálny podiel pacientov, u ktorých sa vyskytli nežiaduce reakcie, bol nižší v menšom klinickom skúšaní (19,5 %, 10,4 %, 10,7 % po prvej, druhej a tretej infúzii v uvedenom poradí), v ktorom sa použila profylaxia proti nežiaducim reakciám (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 sú obmedzené. Pacientov, ktorí dostali vyššie ako odporúčané dávky, je potrebné starostlivo sledovať. V prípade predávkovania, ktoré má za následok klinicky významnú hypokalcémiu, možno dosiahnuť zvrät perorálnou suplementáciou vápnika a/alebo intravenóznou infúziou glukonanu vápenatého.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

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

#### Spôsob účinku

Kyselina zoledrónová patrí do skupiny bisfosfonátov obsahujúcich dusík a účinkuje primárne na kosti. Je to inhibítor resorpcie kostí sprostredkovanej osteoklastami.

#### Farmakodynamické účinky

Selektívny účinok bisfosfonátov na kosť je založený na ich vysokej afinite k mineralizovanej kosti.

Hlavným molekulárnym cieľom kyseliny zoledrónovej v osteoklaste je enzým farnezylypyrofosfátsyntáza. Dlhé trvanie účinku kyseliny zoledrónovej možno pripísať jej vysokej väzbovej afinite k aktívnemu miestu farnezylypyrofosfátsyntázy (FPP) a jej silnej väzbovej afinite ku kostnému minerálu.

Liečba kyselinou zoledrónovou prudko znížila rýchlosť kostného obratu zo zvýšenej postmenopauzálnej hladiny na dolnú hranicu markerov resorpcie pozorovaných na 7. deň a markerov tvorby kosti v 12. týždni. Potom sa kostné markery ustálili v predmenopauzálnom rozmedzí hodnôt. Pri opakovanom každoročnom podávaní nedošlo k progresívnemu zníženiu markerov kostného obratu.

## Klinická účinnosť v liečbe Pagetovej choroby kostí

Kyselina zoledrónová sa sledovala u pacientov a pacientok vo veku nad 30 rokov s primárne mierne až stredne ťažkou Pagetovou chorobou kostí (v čase zaradenia do klinického skúšania bol medián ich hladiny alkalickéj fosfatázy v sére 2,6 – 3,0-násobkom hornej hranice vekovo špecifického normálneho referenčného rozmedzia), potvrdenou rádiografickými dôkazmi.

Účinnosť jednej infúzie 5 mg kyseliny zoledrónovej v porovnaní s dennými dávkami 30 mg risedronátu počas 2 mesiacov sa preukázala v dvoch porovnávacích klinických skúšaniach trvajúcich 6 mesiacov. Po 6 mesiacoch sa pri kyseline zoledrónovej preukázala odpoveď na liečbu 96 % (169/176) a podiel normalizácie sérovej alkalickéj fosfatázy (SAP) 89 % (156/176) v porovnaní so 74 % (127/171) a 58 % (99/171) pri risedronáte (všetky  $p < 0,001$ ).

Pri spojení výsledkov sa pozoroval podobný pokles skóre intenzity bolesti a rušenia bolesťou po 6 mesiacoch oproti východiskovým hodnotám pri kyseline zoledrónovej a risedronáte.

Pacienti s odpoveďou na liečbu na konci základnej štúdie trvajúcej 6 mesiacov boli vhodní pre zaradenie do dlhšieho obdobia následného sledovania. Zo 153 pacientov liečených kyselinou zoledrónovou a 115 pacientov liečených risedronátom, ktorí sa zúčastnili predĺženej observačnej štúdie trvajúcej v priemere 3,8 rokov od podania, bol podiel pacientov, ktorí ukončili predĺžené observačné obdobie pre nutnosť opakovania liečby (klinické posúdenie), vyšší pri risedronáte (48 pacientov, alebo 41,7 %) v porovnaní s kyselinou zoledrónovou (11 pacientov, alebo 7,2 %). Priemerný čas do ukončenia predĺženého observačného obdobia pre nutnosť opakovania liečby Pagetovej choroby od úvodnej dávky bol dlhší pri kyseline zoledrónovej (7,7 rokov) ako pri risedronáte (5,1 rokov).

Šiesti pacienti, u ktorých sa dosiahla terapeutická odpoveď 6 mesiacov po podaní kyseliny zoledrónovej a neskôr u nich došlo k relapsu choroby počas dlhšieho obdobia následného sledovania, boli opakovane liečení kyselinou zoledrónovou po priemernom čase 6,5 rokov od úvodnej liečby do opakovania liečby. Piaty zo 6 pacientov mali SAP v rozmedzí normálnych hodnôt po 6 mesiacoch (posledné pozorovanie prenesené, LOCF).

Histológia kosti sa vyhodnotila u 7 pacientov s Pagetovou chorobou 6 mesiacov po liečbe 5 mg kyseliny zoledrónovej. Výsledky biopsie kosti ukázali kosť normálnej kvality bez dôkazu zhoršenej prestavby kosti a bez dôkazu porúch mineralizácie. Tieto výsledky boli v súlade s normalizáciou kostného obratu dokázanou biochemickými markermi.

## Pediatrická populácia

Randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná klinická štúdia sa vykonala u pediatrických pacientov vo veku 5 až 17 rokov liečených glukokortikoidmi, ktorí mali zníženú minerálnu densitu kostí (Z-skóre BMD lumbálnej chrbtice  $-0,5$  alebo menej) a nízkotraumatickú zlomeninu/zlomeninu spôsobenú fragilitou kostí. Populácia pacientov randomizovaných v tejto štúdii (ITT populácia) zahŕňala pacientov s niekoľkými podtypmi reumatických stavov, zápalovým ochorením čriev alebo Duchenneovej svalovej dystrofie. V pláne štúdie bolo zaradiť 92 pacientov, avšak zaradených a randomizovaných bolo iba 34 pacientov, ktorí dostávali dvakrát ročne buď intravenóznou infúziou kyseliny zoledrónovej 0,05 mg/kg (max. 5 mg) alebo placebo počas jedného roka. U všetkých pacientov bolo potrebné podávať základnú liečbu vitamínom D a vápnikom.

Infúzia kyseliny zoledrónovej viedla k zvýšeniu BMD lumbálnej chrbtice Z-skóre priemerný rozdiel metódou najmenších štvorcov (least square, LS) 0,41 v 12. mesiaci oproti východiskovej hodnote v porovnaní s placebom (95 % IS: 0,02; 0,81; 18 a 16 pacientov v uvedenom poradí). Po 6 mesiacoch liečby nebol zrejmý žiadny vplyv na Z-skóre BMD lumbálnej chrbtice. V 12. mesiaci sa pozorovalo štatisticky významné ( $p < 0,05$ ) zníženie troch markerov kostného obratu (P1NP, BSAP, NTX) v skupine s kyselinou zoledrónovou v porovnaní so skupinou s placebom. Nepozorovali sa žiadne štatisticky významné rozdiely v celkovom obsahu kostných minerálov v skupine pacientov liečených kyselinou zoledrónovou oproti placebo v 6. alebo 12. mesiaci. Neexistuje žiadny jasný

dôkaz stanovujúci spojenie medzi zmenami BMD a prevenciou zlomenín u detí so skeletom v období rastu.

Nepozorovali sa žiadne nové zlomeniny stavcov v skupine s kyselinou zoledrónovou v porovnaní s dvomi novými zlomeninami v skupine s placebom.

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie po infúzii kyseliny zoledrónovej boli artralgia (28 %), pyrexia (22 %), vracanie (22 %), bolesť hlavy (22 %), nauzea (17 %), myalgia (17 %), bolesť (17 %), hnačka (11 %) a hypokalciémia (11 %).

V skupine s kyselinou zoledrónovou hlásilo viac pacientov závažné nežiaduce udalosti ako v skupine s placebom (5 pacientov [27,8 %] oproti 1 pacientovi [6,3 %]).

V 12-mesačnom otvorenom predĺžení vyššie uvedenej základnej klinickej štúdie sa nepozorovali žiadne nové klinické zlomeniny. Avšak u 2 pacientov v každej zo skupín v základnej klinickej štúdi (skupina s kyselinou zoledrónovou: 1/9, 11,1 % a v skupine s placebom: 1/14, 7,1 %) sa vyskytli nové morfometrické zlomeniny stavcov. Nezaznamenali sa žiadne nové zistenia týkajúce sa bezpečnosti.

Z týchto štúdií nie je možné stanoviť dlhodobé bezpečnostné údaje v tejto populácii.

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií pre referenčný liek obsahujúci kyselinu zoledrónovú s ohľadom na všetky vekové podskupiny detí a dospelých pri Pagetovej chorobe kostí (pozri časť 4.2 pre informáciu o použití u detí a dospelých).

## 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, sa zistili nasledujúce farmakokinetické údaje, ktoré nezáviseli od dávky.

### Distribúcia

Po začatí infúzie kyseliny zoledrónovej sa plazmatické koncentrácie liečiva 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 % maximálnych hladín.

### Eliminácia

Intravenózne podaná kyselina zoledrónová sa eliminuje trojfázovým procesom: rýchle dvojfázové vymiznutie zo systémového obehu s polčasmi  $t_{1/2\alpha}$  0,24 a  $t_{1/2\beta}$  1,87 hodiny, po ktorých nasleduje dlhá eliminačná fáza s konečným polčasom eliminácie  $t_{1/2\gamma}$  146 hodín. Po opakovanom podávaní každých 28 dní nedošlo k akumulácii liečiva v plazme. Fázy včasnej distribúcie ( $\alpha$  a  $\beta$  s hodnotami  $t_{1/2}$  uvedenými vyššie) pravdepodobne predstavujú rýchle vychytávanie do kosti a vylučovanie obličkami.

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. Toto vychytávanie do kosti je spoločné pre všetky bisfosfonáty a pravdepodobne je dôsledkom štruktúrnej analógie s pyrofosfátom. Tak ako aj pri iných bisfosfonátoch je retenčný čas kyseliny zoledrónovej v kostiach veľmi dlhý. 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. Ukázalo sa, že odchýlky plazmatického klírnsu kyseliny zoledrónovej medzi jedincami sú 36 % a u jedincov 34 %. Predĺženie infúzie z 5 na 15 minút znížilo koncentráciu kyseliny zoledrónovej na konci infúzie o 30 %, ale neovplyvnilo plochu pod krivkou koncentrácie v plazme oproti času.

### Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Štúdie interakcií kyseliny zoledrónovej s inými liekmi sa nevykonali. Pretože kyselina zoledrónová sa u ľudí nemetabolizuje a zistilo sa, že látka má malú alebo žiadnu schopnosť účinkovať ako priamy

a/alebo ireverzibilný inhibítor enzýmov P450 závislý od metabolizmu, nie je pravdepodobné, že kyselina zoledrónová zníži metabolický klírens látok metabolizovaných prostredníctvom enzýmových systémov cytochrómu P450. Kyselina zoledrónová sa neviaže vo veľkej miere na bielkoviny plazmy (viaže sa približne 43 – 55 %) a väzba nezávisí od koncentrácie. Preto sú nepravdepodobné interakcie následkom vytesnenia liekov s vysokou väzbou na bielkoviny.

#### Osobitné skupiny pacientov (pozri časť 4.2)

##### *Porucha funkcie obličiek*

Určil sa vzťah medzi obličkovým klírensom kyseliny zoledrónovej a klírensom kreatinínu, pričom obličkový klírens predstavoval  $75 \pm 33$  % klírnsu kreatinínu, ktorého priemerná hodnota u 64 sledovaných pacientov bola  $84 \pm 29$  ml/min (rozmedzie  $22 \pm 143$  ml/min). Malé pozorované zvýšenia AUC(0-24hod), približne o 30 % až 40 % pri miernom až stredne závažnom poškodení funkcie obličiek v porovnaní s pacientom s normálnou funkciou obličiek, a skutočnosť, že pri opakovanom podávaní nedochádza k akumulácii lieku bez ohľadu na funkciu obličiek, naznačujú, že úpravy dávky kyseliny zoledrónovej pri miernom (Clcr = 50 – 80 ml/min) a stredne závažnom poškodení funkcie obličiek po hodnotu klírnsu kreatinínu 35 ml/min nie sú potrebné. Použitie kyseliny zoledrónovej u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 35 ml/min) je kontraindikované pre zvýšené riziko zlyhania obličiek u tejto skupiny.

### **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. V štúdiách jednorazovej dávky v infúzii podanej počas 15 minút psy dobre znášali bez účinkov na obličky 1,0 mg/kg (6-násobok odporúčanej terapeutickú expozície u ľudí založenej na AUC).

#### Subchronická a chronická toxicita

V štúdiách intravenózných infúzií sa stanovila znášanlivosť kyseliny zoledrónovej v obličkách potkanov, ktorým sa podalo 0,6 mg/kg ako 15 minút trvajúca infúzia v 3-dňových intervaloch celkovo šesťkrát (do kumulatívnej dávky, ktorá zodpovedala hladinám AUC predstavujúcim asi 6-násobok terapeutickú expozície u ľudí), zatiaľ čo päť infúzií 0,25 mg/kg trvajúcich 15 minút podaných v intervaloch 2 – 3 týždňov (kumulatívna dávka, ktorá zodpovedala 7-násobku terapeutickú expozície u ľudí) dobre znášali psy. V štúdiách podania ako intravenózne bolus sa dobre znášané dávky znižovali s predlžujúcim sa trvaním štúdie: počas 4 týždňov dobre znášali potkany 0,2 a psy 0,02 mg/kg denne, ale pri podávaní počas 52 týždňov potkany len 0,01 mg/kg a psy 0,005 mg/kg.

Dlhodobjšie opakované podávanie pri kumulatívnych expozíciách dostatočne prevyšujúcich maximum plánované pre expozíciu u ľudí vyvolalo toxické účinky v iných orgánoch, vrátane gastrointestinálneho traktu a pečene, a v mieste intravenózneho podania. Klinická významnosť týchto nálezov nie je známa. Najčastejší nález v štúdiách opakovaného podávania predstavovalo zväčšovanie primárnej spongiózy v metafýzách dlhých kostí u rastúcich zvierat pri takmer všetkých dávkach, čo je nález, ktorý je v súlade s farmakologickou antiresorpčnou aktivitou zlúčeniny.

#### Reprodukčná toxicita

Teratologické štúdie sa vykonali na dvoch živočíšnych druhoch, v oboch prípadoch pri subkutánnom podaní. Teratogenita sa pozorovala u potkanov pri dávkach  $\geq 0,2$  mg/kg a prejavila sa vonkajšími, vnútornými a kostrovými malformáciami. Dystokia sa pozorovala pri najnižšej dávke (0,01 mg/kg telesnej hmotnosti) skúšanej u potkanov. Žiadne teratogénne účinky alebo účinky na embryo/fétus sa nepozorovali u králikov, hoci toxicita pre matky bola výrazná pri 0,1 mg/kg následkom znížených hladín vápnika v sére.

## 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  
Cítronan sodný  
Voda na injekciu

### **6.2 Inkompatibility**

Tento liek nesmie prísť do styku so žiadnymi roztokmi obsahujúcimi vápnik. Zoledronic Acid Hospira sa nesmie miešať alebo podať intravenózne so žiadnymi inými liekmi.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

Neotvorený vak: 2 roky

Po otvorení: 24 hodín pri 2 °C – 8 °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 2 °C – 8 °C.

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

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

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

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

Polypropylénové vaky s objemom 100 ml s polypropylénovým skrutkovacím portom s uzáverom s polyestér/polypropylénovým obalom.

#### Veľkosť balenia

Zoledronic Acid Hospira sa dodáva v baleniach obsahujúcich jeden vak.

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

Len na jednorazové použitie.

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

Ak je roztok schladený, nechajte ho pred podaním zohriať na izbovú teplotu. Počas prípravy infúzie sa musia dodržiavať aseptické postupy.

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

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

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgicko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/12/800/004

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

Dátum prvej registrácie: 19. novembra 2012  
Dátum posledného predĺženia: 24. augusta 2017

## **10 DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

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

## **PRÍLOHA II**

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

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Pfizer Service Company BVBA  
Hoge Wei 10  
1930 Zaventem  
Belgicko

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

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

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

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

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

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

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom pláne riadenia rizík predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík.

Aktualizovaný plán riadenia rizík je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).
- **Dodatočné 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 PRE BALENIE S 1 INJEKČNOU LIEKOVKOU**

**1. NÁZOV LIEKU**

Zoledronic Acid Hospira 4 mg/5 ml infúzny koncentrát  
kyselina zoledrónová

**2. LIEČIVO**

Jedna injekčná liekovka obsahuje 4 mg kyseliny zoledrónovej (vo forme monohydrátu).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Tiež obsahuje manitol, citrónan sodný a vodu na injekciu.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Infúzny koncentrát  
4 mg/5 ml  
1 injekčná liekovka

**5. SPÔSOB A CESTA PODANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Len na vnútrožilové použitie.  
Pred použitím nariediť.  
Len na jednorazové použitie.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

Po nariadení je roztok stabilný počas 24 hodní pri 2 °C – 8 °C.

**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**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgicko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/12/800/001  
EU/1/12/800/002

**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  
ŠTÍTKO INJEKČNEJ LIEKOVKY**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA**

Zoledronic Acid Hospira 4 mg/5 ml sterilný koncentrát  
IV

**2. SPÔSOB PODANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

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

**6. INÉ**

Pred použitím nariediť

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

**ŠKATUĽA BALENIA S 1 VAKOM**

**1. NÁZOV LIEKU**

Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml infúzny roztok  
kyselina zoledrónová

**2. LIEČIVO**

Jeden vak obsahuje 4 mg kyseliny zoledrónovej (vo forme monohydrátu).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Tiež obsahuje manitol, citrónan sodný, vodu na injekciu a roztok chloridu sodného.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Infúzny roztok  
4 mg/100 ml (na krúžku)  
1 intravenózne vak

**5. SPÔSOB A CESTA PODANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Len na intravenózne použitie.  
Len na jednorazové použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MÁ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, 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**

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

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

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgicko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/12/800/003

**13. ČÍSLO 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 VAKU**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA**

Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml (*na krúžku*) infúzny roztok  
kyselina zoledrónová  
Len na intravenózne použitie

**2. SPÔSOB PODANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

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

**6. INÉ**

Pfizer Europe MA EEIG



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

**ŠKATUĽA PRE BALENIE S 1 VAKOM**

**1. NÁZOV LIEKU**

Zoledronic Acid Hospira 5 mg/100 ml infúzny roztok  
kyselina zoledrónová

**2. LIEČIVO**

Každý vak s objemom 100 ml obsahuje 5 mg kyseliny zoledrónovej (vo forme monohydrátu).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Manitol, citrónan sodný a voda na injekciu.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Infúzny roztok

1 intravenózne vak

**5. SPÔSOB A CESTA PODANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Len na intravenózne použitie.

Len na jednorazové použitie.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

Po otvorení: 24 hodín pri 2 °C – 8 °C.

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

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

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

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

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgicko

**12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO**

EU/1/12/800/004

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

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

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ EUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

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

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA**

Zoledronic Acid Hospira 5 mg/100 ml (*na krúžku*) infúzny roztok  
kyselina zoledrónová  
Intravenózne použitie

**2. SPÔSOB PODANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

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

**6. INÉ**

Pfizer Europe MA EEIG

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

## Písomná informácia pre používateľa

### Zoledronic Acid Hospira 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 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 Hospira a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Zoledronic Acid Hospira
3. Ako sa podáva Zoledronic Acid Hospira
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Zoledronic Acid Hospira
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### 1. Čo je Zoledronic Acid Hospira a na čo sa používa

Liečivo v Zoledronic Acid Hospira je kyselina zoledrónová, ktorá patrí do skupiny liečiv označovaných ako bisfosfonáty. Kyselina zoledrónová účinkuje tak, že sa viaže na kosť a spomaľuje prestavbu kosti. Používa sa na:

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

#### 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Zoledronic Acid Hospira

Dôsledne dodržujte všetky pokyny, ktoré vám dá váš lekár.

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

**Nemali by ste byť liečení Zoledronic Acid Hospira:**

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

#### Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako vám podajú Zoledronic Acid Hospira, 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 uvoľnil zub. Lekár vám možno odporučí, aby ste si pred začatím liečby Zoledronic Acid Hospira nechali vyšetriť chrup.
- ak ste na **ošetrení zubov** alebo máte podstúpiť stomatochirurgický zákrok, povedzte svojmu zubnému lekárovi, že dostávate Zoledronic Acid Hospira a svojmu lekárovi povedzte o zubnom ošetrení.

Počas liečby Zoledronic Acid Hospira máte udržiavať náležitú hygienu ústnej dutiny (vrátane pravidelného čistenia zubov) a chodiť napríklad na zubné prehliadky.

Okamžite kontaktujte svojho lekára a zubného lekára, 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 prejavy 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), 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. Dostanete primerané množstvo doplnkov vápnika a vitamínu D.

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

Zoledronic Acid Hospira sa môže podať pacientom vo veku 65 rokov a starším. Nedokázalo sa, že sú potrebné osobitné bezpečnostné opatrenia.

### **Detí a dospelých**

Použitie Zoledronic Acid Hospira sa neodporúča dospelým a deťom vo veku menej ako 18 rokov.

### **Iné lieky a Zoledronic Acid Hospira**

Ak 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, ak užívate:

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

### **Tehotenstvo a dojčenie**

Zoledronic Acid Hospira sa vám nemá podať, ak ste tehotná. Upozornite svojho lekára, ak ste tehotná alebo si myslíte, že môžete byť tehotná.

Zoledronic Acid Hospira sa vám nesmie podať, ak dojčíte.

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

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

Pri použití Zoledronic Acid Hospira sa veľmi zriedkavo vyskytli závraty a ospalosť.

Buďte preto opatrní pri vedení vozidiel, obsluhu strojov alebo vykonávaní iných činností, ktoré vyžadujú zvýšenú pozornosť.

### **Zoledronic Acid Hospira obsahuje sodík**

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

### **3. Ako sa podáva Zoledronic Acid Hospira**

- Zoledronic Acid Hospira môže podať len zdravotnícky pracovník, ktorý je vyškolený v podávaní bisfosfonátov intravenózne, t.j. cez žilu (tiež uvádzané ako IV podanie).
- Lekár vám odporučí, aby ste pred každým podaním pili dosť vody, čo pomôže zabrániť strate tekutín.
- Dôsledne dodržujte všetky ďalšie pokyny, ktoré vám dá váš lekár, lekárnik alebo zdravotná sestra.

### **Koľko Zoledronic Acid Hospira sa podáva**

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

### **Ako často sa Zoledronic Acid Hospira podáva**

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

### **Ako sa Zoledronic Acid Hospira podáva**

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

Pacientom, ktorí majú nízku hladinu vápnika v krvi, sa predpisujú aj doplnky vápnika a vitamínu D, ktoré majú každý deň užívať.

### **Ak sa vám podá viac Zoledronic Acid Hospira, ako ste mali dostať**

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

### **4. Možné vedľajšie účinky**

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

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

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

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

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

- Bolesť úst, zubov a/alebo čeluste, opuch alebo nehojace sa bolestivé miesta v ústach alebo čelusti, výtok, znížená citlivosť alebo pocit ťažoby v čelusti alebo uvoľnenie zuba. Môžu to byť príznaky poškodenia kosti v čelusti (osteonekrózy). Ak sa u vás vyskytnú počas liečby alebo po ukončení liečby Zoledronic Acid Hospira takéto príznaky, okamžite o tom povedzte svojmu lekárovi a zubnému lekárovi.

- Nepravidielný srdcový rytmus (fibrilácia predsieni) sa pozoroval u pacientok, ktoré dostávali kyselinu zoledrónovú proti postmenopauzálnnej osteoporóze. V súčasnosti nie je jasné, či kyselina zoledrónová spôsobuje nepravidelný srdcový rytmus, ak sa však po podaní kyseliny zoledrónovej u vás vyskytnú takéto prejavy, oznámte to svojmu lekárovi.
- Závažná alergická reakcia: dýchavica, opuch najmä tváre a hrdla.

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

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

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

- Ako následok nízkych hodnôt vápnika: záchvaty, trpnutia 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 Zoledronic Acid Hospira, okamžite o tom povedzte svojmu lekárovi.

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

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

- Nízka hladina fosfátu v krvi.

**Časté (môžu postihovať 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 a vracanie, ako aj strata chuti do jedla.
- Zápal spojoviek.
- Nízky počet červených krviniek (chudokrvnosť).

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

- Reakcie precitlivenosti.
- Nízky tlak krvi.
- Bolesť na hrudi.
- Kožné reakcie (sčervenenie a opuch) v mieste podania infúzie, vyrážky, svrbenie.
- Vysoký tlak krvi, dýchavica, 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.
- Rozmazané videnie, slzenie očí, citlivosť očí na svetlo.
- Náhly pocit chladu sprevádzaný mdlobami, ochabnutosťou tela alebo kolapsom.
- Ťažkosti s dýchaním sprevádzané sipotom alebo kašľom.
- Žihľavka.

**Zriedkavé (môžu postihovať 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 pľúcnych komôrok)
- Príznaky podobné chrípke vrátane zápalu a opuchu kĺbov.
- Bolesťové sčervenanie a/alebo opuch oka.

**Veľmi zriedkavé (môžu postihovať 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, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

**5. Ako uchovávať Zoledronic Acid Hospira**

Váš lekár, lekárnik alebo zdravotná sestra vedia, ako správne uchovávať Zoledronic Acid Hospira (pozri časť 6).

**6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

**Čo Zoledronic Acid Hospira obsahuje**

- Liečivo v Zoledronic Acid Hospira je kyselina zoledrónová. Jedna injekčná liekovka obsahuje 4 mg kyseliny zoledrónovej (vo forme monohydrátu).
- Ďalšie zložky sú manitol, citrónan sodný, voda na injekciu.

**Ako vyzerá Zoledronic Acid Hospira a obsah balenia**

Zoledronic Acid Hospira sa dodáva ako kvapalnú koncentrát (uvádzaný ako infúzny koncentrát alebo sterilný koncentrát) v injekčnej liekovke. Jedna injekčná liekovka obsahuje 4 mg kyseliny zoledrónovej.

Každé balenie obsahuje jednu injekčnú liekovku s koncentrátom.

**Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgicko

**Výrobca**

Pfizer Service Company BVBA  
Hoge Wei 10  
1930 Zaventem  
Belgicko

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

**BE/LU**

Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0) 2 554 62 11

**LT**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. + 370 52 51 4000

**BG**

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България  
Тел.: +359 2 970 4333

**CZ**

Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**HU**

Pfizer Kft.  
Tel: + 36 1 488 37 00

**DK**

Pfizer ApS  
Tlf: + 45 44 20 11 00

**MT**

Drugsales Ltd  
Tel: +356 21 419 070/1/2

**DE**

PFIZER PHARMA GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**NL**

Pfizer bv  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

**EE**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**NO**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**EL**

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 6785 800

**AT**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**ES**

Pfizer, S.L.  
Tel: +34 91 490 99 00

**PL**

Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 335 61 00

**FR**

Pfizer  
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

**PT**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: +351 21 423 55 00

**HR**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**RO**

Pfizer România S.R.L.  
Tel: +40 (0)21 207 28 00

**IE**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: 1800 633 363 (toll free)  
+44 (0) 1304 616161

**SI**

Pfizer Luxembourg SARL  
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmaceutске dejavnosti, Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 52 11 400

**IS**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**SK**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421-2-3355 5500

**IT**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**FI**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**CY**  
Pharmaceutical Trading Co Ltd  
Τηλ: 24656165

**SE**  
Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**LV**  
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel.: + 371 670 35 775

**UK (Northern Ireland)**  
Pfizer Limited  
Tel: + 44 (0) 1304 616161

### **Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

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

---

## **INFORMÁCIA PRE ZDRAVOTNÍCKYCH PRACOVNÍKOV**

### **Ako pripraviť a podať Zoledronic Acid Hospira**

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

### **Nemiešajte infúzny koncentrát Zoledronic Acid Hospira s roztokmi obsahujúcimi vápnik alebo iné dvojmocné katióny, ako je napríklad Ringerov roztokom s laktátom.**

Pokyny na prípravu znížených dávok Zoledronic Acid Hospira:

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 mg
- Len na jednorazové použitie. Nespotrebovaný roztok sa má zlikvidovať. Má sa použiť len číry, nesfarbený roztok bez cudzorodých častíc. Počas prípravy infúzie sa musia dodržiavať aseptické postupy.
- Z mikrobiologického hľadiska sa má nariadený infúzny roztok použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, používateľ zodpovedá za čas a podmienky uchovávania pred použitím, čo normálne nemá byť dlhšie ako 24 hodín pri 2 °C – 8 °C. Schladený roztok má potom pred podaním dosiahnuť izbovú teplotu.
- Roztok obsahujúci kyselinu zoledrónovú sa podáva osobitnou infúznou súpravou ako jednorazová intravenózna infúzia trvajúca 15 minút. Stav hydratácie pacientov je nutné zistiť pred podaním kyseliny zoledrónovej aj po ňom, 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 kompatibilite Zoledronic Acid Hospira s inými intravenózne podávanými liečivami, Zoledronic Acid Hospira sa nesmie miešať s inými liekmi/látkami a vždy sa má podávať osobitnou infúznou súpravou.

#### **Ako uchovávať Zoledronic Acid Hospira**

- Tento liek uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na obale.
- Neotvorená injekčná liekovka nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.
- Nariedený infúzny roztok Zoledronic Acid Hospira sa má použiť okamžite, aby sa zabránilo jeho mikrobiálnej kontaminácii.

## Písomná informácia pre používateľa

### Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml infúzny roztok kyselina zoledrónová

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

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

#### V tejto písomnej informácii sa dozviete

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

#### 1. Čo je Zoledronic Acid Hospira a na čo sa používa

Liečivo v Zoledronic Acid Hospira je kyselina zoledrónová, ktorá patrí do skupiny liečiv nazývanej bisfosfonáty. Kyselina zoledrónová účinkuje tak, že sa viaže na kosť a spomaľuje prestavbu kosti.

Používa sa na:

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

#### 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Zoledronic Acid Hospira

Dôsledne dodržujte všetky pokyny, ktoré vám dá váš lekár.

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

#### Nemali by ste byť liečení Zoledronic Acid Hospira:

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

#### Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako vám podajú Zoledronic Acid Hospira, obráťte sa na svojho lekára:

- ak máte alebo ste mali **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 Zoledronic Acid Hospira nechali vyšetriť chrup.
- ak ste na **ošetrení zubov** alebo máte podstúpiť stomatochirurgický zákrok, povedzte svojmu zubnému lekárovi, že dostávate Zoledronic Acid Hospira a svojmu lekárovi povedzte o zubnom

ošetrení.

Počas liečby Zoledronic Acid Hospira u máte udržiavať náležitú hygienu ústnej dutiny (vrátane pravidelného čistenia zubov) a chodiť na pravidelné zubné prehliadky.

Okamžite skontaktujte svojho lekára a zubného lekára, 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 prejavy ochorenia nazývaného osteonekróza čeluste.

Pacienti, ktorí podstupujú chemoterapiu a/alebo liečbu ožarovaním, ktorí užívajú steroidy, ktorí podstupujú stomatochirurgický zákrok, ktorí neabsolvujú pravidelné ošetrenia 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), vedúce niekedy k svalovým kŕčom, suchej pokožke a pocitu pálenia. Popri závažnej hypokalcémii bol druhotne zaznamenaný nepravidelný tlkot srdca (srdcová arytmia), záchvaty, kŕče a zášklby (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. Dostanete primerané množstvo doplnkov vápnika a vitamínu D.

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

Zoledronic Acid Hospira sa môže podať pacientom vo veku 65 rokov a starším. Nedokázalo sa, že sú potrebné osobitné bezpečnostné opatrenia.

#### **Deti a dospelávajúci**

Použitie Zoledronic Acid Hospira sa neodporúča dospelávajúcim a deťom vo veku menej ako 18 rokov.

#### **Iné lieky a Zoledronic Acid Hospira**

Ak 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, ak užívate:

- 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 tiež obsahujúce kyselinu zoledrónovú a používané na liečbu osteoporózy a iných nenádorových ochorení kostí, alebo akýkoľvek iný bisfosfonát, pretože kombinované účinky týchto liekov používaných súbežne so Zoledronic Acid Hospira nie sú známe.
- Lieky s antiangiogénnym účinkom (používané na liečbu rakoviny), pretože ich kombinácia so Zoledronic Acid Hospira sa dávala do súvislosti so zvýšeným rizikom osteonekrózy čeluste (ONJ).

#### **Tehotenstvo a dojčenie**

Zoledronic Acid Hospira sa vám nemá podať, ak ste tehotná. Upozornite svojho lekára, ak ste tehotná alebo si myslíte, že môžete byť tehotná.

Zoledronic Acid Hospira sa vám nesmie podať, ak dojčíte.

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

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

Pri použití Zoledronic Acid Hospira sa veľmi zriedkavo vyskytli závraty a ospalivosť.

Buďte preto opatrný pri vedení vozidiel, obsluhu strojov alebo vykonávaní iných činností, ktoré vyžadujú zvýšenú pozornosť.

### **Zoledronic Acid Hospira obsahuje sodík**

Tento liek obsahuje 360 mg sodíka (hlavná zložka kuchynskej soli) v jednej dávke. To zodpovedá 18 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka pre dospelých v potrave.

### **3. Ako sa podáva Zoledronic Acid Hospira**

- Zoledronic Acid Hospira môže 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 strate tekutín.
- Dôsledne dodržujte všetky ďalšie pokyny, ktoré vám dá váš lekár, lekárnik alebo zdravotná sestra.

### **Koľko Zoledronic Acid Hospira sa podáva**

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

### **Ako často sa podáva Zoledronic Acid Hospira**

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

### **Ako sa podáva Zoledronic Acid Hospira**

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

Pacientom, ktorí majú nízku hladinu vápnika v krvi, sa predpíšu aj doplnky vápnika a vitamínu D, ktoré majú každý deň užívať.

### **Ak sa vám podá viac Zoledronic Acid Hospira, ako ste mali dostať**

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

### **4. Možné vedľajšie účinky**

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

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

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

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

#### **Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 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 uvoľnenie zuba. Môžu to byť príznaky poškodenia kosti v čeľusti (osteonekrózy). Ak sa u vás vyskytnú počas liečby alebo po ukončení liečby Zoledronic Acid Hospira takéto príznaky, okamžite o tom povedzte svojmu lekárovi a zubnému lekárovi.

- Nepravidielny srdcovy rytmus (fibrilacia predsieni) sa pozoroval u pacientok, ktoré dostávali kyselinu zoledrónovú proti postmenopauzálnnej osteoporóze. V súčasnosti nie je jasné, či kyselina zoledrónová spôsobuje nepravidelný srdcový rytmus, ak sa však po podaní kyseliny zoledrónovej u vás vyskytnú takéto prejavy, oznámte to svojmu lekárovi.
- Závažná alergická reakcia: dýchavica, opuch najmä tváre a hrdla.

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

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

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

- Ako následok nízkych hodnôt vápnika: záchvaty, trpnutie 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 Zoledronic Acid Hospira, okamžite o tom povedzte svojmu lekárovi.

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

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

- Nízka hladina fosfátu v krvi.

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

- Bolesť hlavy a syndróm podobný chrípke, ktorý zahŕňa horúčku, únavu, slabosť, ospalivosť, 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 jedla.
- Zápal spojoviek.
- Nízky počet červených krviniek (málokrvnosť).

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

- Reakcie z precitlivosti.
- Nízky tlak krvi.
- Bolesť na hrudi.
- Kožné reakcie (sčervenenie a opuch) v mieste podania infúzie, vyrážky, svrbenie.
- Vysoký tlak krvi, dýchavica, 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.
- Ospalivosť.
- Rozmazané videnie, slzenie očí, citlivosť očí na svetlo.
- Náhly pocit chladu sprevádzaný mdlobami, ochabnutosťou tela alebo kolapsom.
- Ťažkosti s dýchaním sprevádzané sipotom alebo kašľom.
- Žihľavka.

##### **Zriedkavé (môžu postihovať 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 pľúcnych komôrok)
- Príznaky podobné chrípke vrátane zápalu a opuchu kĺbov.
- Bolestivé sčervenenie a/alebo opuch oka.

**Veľmi zriedkavé (môžu postihovať 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, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

**5. Ako uchovávať Zoledronic Acid Hospira**

Váš lekár, lekárnik alebo zdravotná sestra vedia, ako správne uchovávať Zoledronic Acid Hospira (pozri časť 6).

**6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

**Čo Zoledronic Acid Hospira obsahuje**

- Liečivo Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml infúzny roztok je kyselina zoledrónová. Jeden vak obsahuje 4 mg kyseliny zoledrónovej (ako monohydrát). Jeden ml obsahuje 0,04 mg kyseliny zoledrónovej (ako monohydrát).
- Ďalšie zložky sú: manitol, citrónan sodný, chlorid sodný a voda na injekcie. (pozri v časti 2 Zoledronic Acid Hospira obsahuje sodík).

**Ako vyzerá Zoledronic Acid Hospira a obsah balenia**

Zoledronic Acid Hospira je číry a bezfarebný roztok. Dodáva sa plastových vakoch s objemom 100 ml ako infúzny roztok pripravený na použitie. Každé balenie obsahuje jeden vak s obsahom 4 mg kyseliny zoledrónovej.

**Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgicko

**Výrobca**

Pfizer Service Company BVBA  
Hoge Wei 10  
1930 Zaventem  
Belgicko

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

**BE/LU**

Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0) 2 554 62 11

**LT**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. + 370 52 51 4000

**BG**

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България  
Тел.: +359 2 970 4333

**CZ**

Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**HU**

Pfizer Kft.  
Tel: + 36 1 488 37 00

**DK**

Pfizer ApS  
Tlf: + 45 44 20 11 00

**MT**

Drugsales Ltd  
Tel: +356 21 419 070/1/2

**DE**

PFIZER PHARMA GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**NL**

Pfizer bv  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

**EE**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**NO**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**EL**

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 6785 800

**AT**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**ES**

Pfizer, S.L.  
Tel: +34 91 490 99 00

**PL**

Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 335 61 00

**FR**

Pfizer  
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

**PT**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: +351 21 423 55 00

**HR**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**RO**

Pfizer România S.R.L.  
Tel: +40 (0)21 207 28 00

**IE**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: 1800 633 363 (toll free)  
+44 (0) 1304 616161

**SI**

Pfizer Luxembourg SARL  
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmaceutvske dejavnosti, Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 52 11 400

**IS**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**SK**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421-2-3355 5500

**IT**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**FI**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**CY**  
Pharmaceutical Trading Co Ltd  
Τηλ: 24656165

**SE**  
Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**LV**  
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel.: + 371 670 35 775

**UK (Northern Ireland)**  
Pfizer Limited  
Tel: + 44 (0) 1304 616161

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

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

---

## **INFORMÁCIA PRE ZDRAVOTNÍCKYCH PRACOVNÍKOV**

### **Ako pripraviť a podať Zoledronic Acid Hospira**

- Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml infúzny roztok obsahuje 4 mg kyseliny zoledrónovej v 100 ml infúzneho roztoku pripraveného na použitie u pacientov s normálnou funkciou obličiek.
- Len na jednorazové použitie. Nespotrebovaný roztok sa má zlikvidovať. Má sa použiť len číry, nesfarbený roztok bez cudzorodých častíc. Počas prípravy infúzie sa musia dodržiavať aseptické postupy.
- Z mikrobiologického hľadiska má byť liek použitý okamžite po prvom otvorení. Ak sa nepoužije okamžite, používateľ zodpovedá za čas do použitia a podmienky pred použitím, čo normálne nemá byť dlhšie ako 24 hodín pri 2 °C – 8 °C, pokiaľ sa riedenie nevykonalo v kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach. Schladený roztok nechajte pred podaním zohriať na izbovú teplotu.
- Roztok obsahujúci kyselinu zoledrónovú nesmie byť ďalej riedený alebo mixovaný s inými infúznymi roztokmi. Podáva sa osobitnou infúznou súpravou ako jednorazová intravenózna infúzia trvajúca 15 minút. Stav hydratácie pacientov je nutné zistiť pred podaním Zoledronic Acid Hospira aj po ňom, aby sa zabezpečilo, že sú primerane hydratovaní.
- Zoledronic acid Hospira 4 mg/100 ml infúzny roztok môže byť použitý okamžite bez ďalšej prípravy u pacientov s normálnou funkciou obličiek. U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek, by mali byť znížené dávky pripravené podľa nižšie uvedených pokynov.

Pre prípravu redukovaných dávok u pacientov s východiskovou hodnotou  $CL_{Cr} \leq 60$  ml/min, pozri tabuľku 1 nižšie. Odstráňte objem roztoku Zoledronic acid Hospira z vaku pred podaním.

**Tabuľka 1: Príprava znížených dávok Zoledronic acid Hospira 4 mg/100 ml infúzny roztok**

Východisková hodnota klírensu kreatinínu (ml/min)	Vybrať nasledujúce množstvo Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml infúzny roztok (ml)	Nastavená dávka (mg kyseliny zoledrónovej) *
50-60	12,0	3,5
40-49	18,0	3,3
30-39	25,0	3,0

\* Dávky sa vypočítali za predpokladu, že cieľové AUC 0,66 (mg • hod / l) (CLcr = 75 ml / min).  
Znížené dávky u pacientov s poruchou funkcie obličiek sú predpokladom na dosiahnutie rovnakého AUC ako u pacientov s klírensom kreatinínu 75 ml/min.

- Štúdie s niekoľkými druhmi infúzných súprav z polyvinylchloridu, polyetylénu a polypropylénu neukázali žiadne inkompatibility s kyselinou zoledrónovou.
- Pretože nie sú dostupné údaje o kompatibilite Zoledronic Acid Hospira s inými intravenózne podávanými liečivami, Zoledronic Acid Hospira sa nesmie miešať s inými liekmi/látkami a vždy sa má podávať osobitnou infúznou súpravou.

#### **Ako uchovávať Zoledronic Acid Hospira**

- Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na obale.
- Vak nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.
- Po otvorení vaku sa má liek použiť okamžite, aby sa zabránilo jeho mikrobiálnej kontaminácii.

## Písomná informácia pre používateľa

### Zoledronic Acid Hospira 5 mg/100 ml infúzny roztok kyseliny zoledrónová

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

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

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

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

#### 1. Čo je Zoledronic Acid Hospira a na čo sa používa

Zoledronic Acid Hospira obsahuje liečivo kyselinu zoledrónovú. Patrí do skupiny liekov označovaných ako bisfosfonáty a používa sa na liečbu Pagetovej choroby kostí u dospelých.

Je normálne, že stará kosť zaniká a nahrádza ju nová kostná hmota. Tento proces sa nazýva prestavba kostí. Pri Pagetovej chorobe je prestavba kostí príliš rýchla a nová kosť sa tvorí neusporiadane, čo spôsobuje, že je slabšia ako normálne. Ak sa ochorenie nelieči, kosti sa môžu deformovať, bolieť a lámať sa. Účinkom Zoledronic Acid Hospira sa proces prestavby kostí vracia do normálu, zabezpečuje sa tvorba normálnej kosti, čím sa obnovuje pevnosť kostí.

#### 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Zoledronic Acid Hospira

Dôsledne dodržujte všetky pokyny, ktoré vám dá váš lekár, lekárnik alebo zdravotná sestra pred podaním Zoledronic Acid Hospira.

**Nemali by ste byť liečený Zoledronic Acid Hospira**

- ak ste alergický na kyselinu zoledrónovú, iné bisfosfonáty alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak máte hypokalciémiu (znamená to, že hladiny vápnika vo vašej krvi sú príliš nízke).
- ak máte závažné ťažkosti s obličkami.
- ak ste tehotná.
- ak dojčíte.

**Upozornenia a opatrenia**

Predtým, ako vám podajú Zoledronic Acid Hospira, obráťte sa na svojho lekára:

- ak dostávate liečbu akýmkoľvek liekom obsahujúcim kyselinu zoledrónovú, ktorá je liečivom aj v **Zoledronic Acid Hospira** (kyselina zoledrónová sa používa u dospelých pacientov s niektorými druhmi rakoviny na zabránenie komplikácií v kostiach alebo na zníženie množstva vápnika).
- ak máte alebo ste mali ťažkosti s obličkami.
- ak nemôžete denne užívať výživové doplnky obsahujúce vápnik.
- ak vám chirurgicky odstránili z krku niektoré alebo všetky prísťitne telieska.
- ak vám odstránili časť tenkého čreva.

Vedľajší účinok nazvaný osteonekróza čeľuste (poškodenie čeľustnej kosti) sa zaznamenal u pacientov, ktorí dostali na liečbu osteoporózy Zoledronic Acid Hospira (kyselinu zoledrónovú) po jej uvedení na trh. Osteonekróza čeľuste sa môže vyskytnúť aj po ukončení liečby.

Je dôležité pokúsiť sa zabrániť vzniku osteonekrózy čeľuste, pretože to je bolestivé ochorenie, ktoré sa môže dať ťažko liečiť. Mali by ste urobiť niektoré bezpečnostné opatrenia, aby ste znížili riziko vzniku osteonekrózy čeľuste.

Predtým, ako dostanete liečbu Zoledronic Acid Hospira, povedzte svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre, ak

- máte ťažkosti v ústach alebo so zubami, napríklad zlý stav chrupu, ochorenie ďasien alebo máte naplánované vytrhnutie zuba;
- nechodíte na bežné ošetrovanie zubov alebo ste dlho neboli na prehliadke chrupu;
- ste fajčiar (pretože to môže zvýšiť riziko ťažkostí so zubami);
- dostali ste v minulosti liečbu bisfosfonátom (použitým na liečbu alebo zabránenie chorôb kostí);
- užívate lieky nazvané kortikosteroidy (napríklad prednizolón alebo dexametazón);
- máte rakovinu.

Lekár vás možno požiada, aby ste si pred začatím liečby Zoledronic Acid Hospira nechali vyšetriť chrup.

Počas liečby Zoledronic Acid Hospira máte udržiavať náležitú hygienu ústnej dutiny (vrátane pravidelného čistenia zubov) a chodiť na pravidelné zubné prehliadky. Ak máte zubnú protézu, postarajte sa, aby správne priliehala. Ak chodíte na ošetrovanie zubov alebo máte podstúpiť stomatologický zákrok (napríklad vytrhnutie zuba), povedzte svojmu lekárovi o tomto ošetrovaní zubov a povedzte svojmu zubnému lekárovi, že sa liečite Zoledronic Acid Hospira. Okamžite skontaktujte svojho lekára a zubného lekára, 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 prejavy osteonekrózy čeľuste.

### **Kontrolné vyšetrenie**

Lekár vám má vyšetriť krv, aby skontroloval funkciu vašich obličiek (hladinu kreatinínu) pred každou dávkou Zoledronic Acid Hospira. Je dôležité, aby ste podľa pokynov lekára vypili najmenej 2 poháre tekutín (napríklad vody) počas niekoľkých hodín pred podaním Zoledronic acid Hospira.

### **Deti a dospelí**

Zoledronic Acid Hospira sa neodporúča podávať dospelým a deťom mladším ako 18 rokov.

### **Iné lieky a Zoledronic Acid Hospira**

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre.

Je dôležité, aby váš lekár vedel o všetkých liekoch, ktoré užívate, najmä ak užívate akékoľvek lieky, o ktorých je známe, že poškodzujú obličky (napríklad aminoglykozidy), alebo diuretiká (tablety na odvodnenie), ktoré môžu vyvolať prílišnú stratu vody.

### **Tehotenstvo a dojčenie**

Zoledronic Acid Hospira sa vám nesmie podať, ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť.

Skôr ako začnete užívať tento liek, poraďte sa so svojím lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou.

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

Ak počas používania Zoledronic Acid Hospira pocítite závraty, nevedzte vozidlá a neobsluhujte stroje, kým sa nebudete cítiť lepšie.

### **Zoledronic Acid Hospira obsahuje sodík**

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

### **3. Ako sa podáva Zoledronic Acid Hospira**

Dôsledne dodržujte všetky pokyny, ktoré vám dá váš lekár alebo zdravotná sestra. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo zdravotnej sestry.

Na liečbu Pagetovej choroby majú Zoledronic Acid Hospira predpisovať len lekári, ktorí majú skúsenosti s liečbou Pagetovej choroby kostí.

Odporúčaná dávka je 5 mg podávaná ako úvodná jednorazová infúzia do žily vašim lekárom alebo zdravotnou sestrou. Podanie infúzie bude trvať najmenej 15 minút. Zoledronic Acid Hospira môže účinkovať dlhšie ako jeden rok a váš lekár vám oznámi, či liečbu znova potrebujete.

Váš lekár vám môže poradiť, aby ste užívali výživové doplnky obsahujúce vápnik a vitamín D (napríklad tablety) najmenej prvých desať dní po podaní Zoledronic Acid Hospira. Je dôležité, aby ste dôsledne dodržiavali jeho rady, aby vám hladina vápnika v krvi príliš neklesla v období po infúzii. Váš lekár vám povie o príznakoch, ktoré sa spájajú s hypokalcémiou.

### **Zoledronic acid Hospira a jedlo a nápoje**

Dbajte na to, aby ste vypili dostatočné množstvo tekutín (najmenej jeden alebo dva poháre) pred podaním Zoledronic Acid Hospira a po ňom, tak ako vám to odporučil lekár. Pomôže to zabrániť strate tekutín. V ten deň, keď vám podajú Zoledronic Acid Hospira, môžete jesť ako zvyčajne. Je to zvlášť dôležité u pacientov, ktorí užívajú diuretiká (lieky na odvodnenie) a u starších pacientov (nad 65 rokov).

### **Ak sa vynechá dávka Zoledronic Acid Hospira**

Čo najskôr kontaktujte svojho lekára alebo nemocnicu, aby ste si dohodli ďalšiu návštevu.

### **Pred ukončením liečby Zoledronic Acid Hospira**

Ak zvažujete ukončenie liečby Zoledronic Acid Hospira, prídte na najbližšiu dohodnutú návštevu a porozprávajte sa o tom so svojim lekárom. Lekár vám poradí a rozhodne, ako dlho sa máte liečiť Zoledronic Acid Hospira.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

### **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Vedľajšie účinky spojené s prvou infúziou sú veľmi časté (vyskytujú sa u viac ako 30 % pacientov), ale sú menej časté po ďalších infúziách. Väčšina vedľajších účinkov, napríklad horúčka a zimnica, bolesť svalov alebo kĺbov a bolesť hlavy, sa vyskytne počas prvých troch dní po podaní dávky Zoledronic Acid Hospira. Príznaky bývajú zvyčajne mierne až stredne závažné a ustúpia do troch dní. Váš lekár vám môže odporučiť slabší liek proti bolesti, napríklad ibuprofén alebo paracetamol na zmiernenie týchto vedľajších účinkov. Pravdepodobnosť výskytu týchto vedľajších účinkov pri ďalších dávkach Zoledronic Acid Hospira klesá.

## **Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné**

### **Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)**

Nepravidelný srdcový rytmus (fibrilácia predsieni) sa pozoroval u pacientok, ktoré dostávali Zoledronic Acid Hospira na liečbu postmenopauzálnnej osteoporózy. V súčasnosti nie je jasné, či tento nepravidelný srdcový rytmus vyvoláva kyselina zoledrónová, ale ak sa u vás objavia takéto prejavy po podaní Zoledronic Acid Hospira, povedzte o tom svojmu lekárovi.

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

Opuch, sčervenenie, bolesť a svrbenie očí alebo citlivosť očí na svetlo.

### **Veľmi zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 ľudí)**

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.

### **Neznáme (častot' nemožno odhadnúť z dostupných údajov)**

Bolesť v ústach a/alebo čeľusti, opuch alebo nehojace sa boľavé miesta v ústach alebo na čeľusti, výtok, strata citlivosti alebo pocit ťažoby v čeľusti, alebo uvoľnenie zuba, môžu to byť príznaky poškodenia čeľustnej kosti (osteonekróza). Ak sa u vás objavia takéto príznaky počas liečby Zoledronic Acid Hospira alebo po skončení liečby, ihneď o tom povedzte svojmu lekárovi a zubnému lekárovi.

Môžu sa vyskytnúť poruchy funkcie obličiek (napríklad znížená tvorba moču). Lekár vám má vyšetriť krv, aby skontroloval funkciu vašich obličiek pred každou dávkou Zoledronic acid Hospira. Je dôležité, aby ste podľa pokynov lekára vypili najmenej 2 poháre tekutín (napríklad vody) počas niekoľkých hodín pred podaním Zoledronic Acid Hospira.

Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z vyššie uvedených vedľajších účinkov, okamžite kontaktujte svojho lekára.

## **Zoledronic acid Hospira môže vyvolať aj ďalšie vedľajšie účinky**

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

Horúčka

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

Bolesť hlavy, závraty, nevoľnosť, vracanie, hnačka, bolesť svalov, bolesť kostí a/alebo kĺbov, bolesť v chrbte, ramenách alebo nohách, príznaky podobné chrípke (napríklad únava, zimnica, bolesť kĺbov a svalov), zimnica, pocit únavy a ľahostajnosti, slabosť, bolesť, pocit choroby, v mieste podania infúzie sa môže vyskytnúť opuch a/alebo bolesť.

U pacientov s Pagetovou chorobou boli hlásené prejavy spôsobené nízkou hladinou vápnika v krvi, napríklad svalové kŕče, strata citlivosti alebo pocit mravčenia najmä v oblasti okolo úst.

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

Chrípka, infekcie horných dýchacích ciest, pokles počtu červených krviniek, strata chuti do jedla, nespavosť, ospalivosť, ktorá sa môže spájať so zhoršenou pozornosťou a bdelosťou, pocit mravčenia alebo znížená citlivosť, mimoriadna únava, chvenie, dočasná strata vedomia, infekcia alebo podráždenie alebo zápal očí spojený s bolestivosťou a sčervenaním, pocit závratu, zvýšený krvný tlak,



nával tepla, kašeľ, dýchavičnosť, žalúdočná nevoľnosť, bolesť brucha, zápcha, suchosť v ústach, pálenie záhy, kožné vyrážky, nadmerné potenie, svrbenie, sčervenanie kože, bolesť šije, stuhnutosť svalov, kostí a/alebo kĺbov, opuch kĺbov, svalové kŕče, bolesť v pleciach, bolesť hrudných svalov a hrudníka, zápal kĺbov, svalová slabosť, abnormálne výsledky testov funkcie obličiek, časté močenie, opuch rúk, členkov a chodidiel, smäd, bolesť zubov, poruchy vnímania chuti.

### **Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 ľudí)**

Zriedkavo sa môže vyskytnúť nezvyčajná zlomenina stehnej kosti, hlavne u pacientov, ktorí dostávajú dlhodobú liečbu osteoporózy.

Ak sa u vás objaví bolesť, slabosť alebo nepríjemný pocit v stehne, bedre alebo v slabine, kontaktujte svojho lekára, pretože to môže byť včasný príznak novej zlomeniny stehnej kosti. Nízke hladiny fosfátu v krvi.

### **Neznáme (častosť nemožno odhadnúť z dostupných údajov)**

Závažné alergické reakcie vrátane závratov a ťažkostí s dýchaním, opuch najmä tváre a hrdla, pokles krvného tlaku, odvodnenie následkom reakcií akútnej fázy (prejavov po podaní lieku, napríklad horúčky, vracania a hnačky).

### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## **5. Ako uchovávať Zoledronic Acid Hospira**

Váš lekár, lekárnik alebo zdravotná sestra vedia, ako správne uchovávať Zoledronic Acid Hospira.

- Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a fľaši po EXP.
- Neotvorený vak nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.
- Po otvorení vaku sa má liek okamžite použiť, aby sa zabránilo mikrobiálnej kontaminácii. Ak sa nepoužije okamžite, používateľ zodpovedá za čas do použitia a podmienky pred použitím, čo normálne nemá byť dlhšie ako 24 hodín pri 2°C - 8°C. Schladený roztok nechajte pred podaním zohriať na izbovú teplotu.

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

### **Čo Zoledronic Acid Hospira 5 mg/100 ml infúzny roztok obsahuje**

- Liečivo je kyselina zoledrónová. Každý vak so 100 ml roztoku obsahuje 5 mg bezvodkej kyseliny zoledrónovej (vo forme monohydrátu).  
Jeden ml roztoku obsahuje 0,05 mg kyseliny zoledrónovej (vo forme monohydrátu).
- Ďalšie zložky sú manitol, citrónan sodný a voda na injekciu.

### **Ako vyzerá Zoledronic Acid Hospira a obsah balenia**

Zoledronic Acid Hospira je číry a bezfarebný roztok. Dodáva sa v plastových vakoch s objemom 100 ml ako pripraveného infúzneho roztoku. Každé balenie obsahuje jeden vak.

### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles

Belgicko

**Výrobca**

Pfizer Service Company BVBA  
Hoge Wei 10  
1930 Zaventem  
Belgicko

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

**BE/LU**

Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0) 2 554 62 11

**LT**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. + 370 52 51 4000

**BG**

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България  
Тел.: +359 2 970 4333

**CZ**

Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**HU**

Pfizer Kft.  
Tel: + 36 1 488 37 00

**DK**

Pfizer ApS  
Tlf: + 45 44 20 11 00

**MT**

Drugsales Ltd  
Tel: +356 21 419 070/1/2

**DE**

PFIZER PHARMA GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**NL**

Pfizer bv  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

**EE**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**NO**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**EL**

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 6785 800

**AT**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**ES**

Pfizer, S.L.  
Tel: +34 91 490 99 00

**PL**

Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 335 61 00

**FR**

Pfizer  
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

**PT**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: +351 21 423 55 00

**HR**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**RO**

Pfizer România S.R.L.  
Tel: +40 (0)21 207 28 00

**IE**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: 1800 633 363 (toll free)  
+44 (0) 1304 616161

**SI**

Pfizer Luxembourg SARL  
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja  
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 52 11 400

**IS**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**SK**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421-2-3355 5500

**IT**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**FI**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**CY**

Pharmaceutical Trading Co Ltd  
Τηλ: 24656165

**SE**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**LV**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel.: + 371 670 35 775

**UK (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: + 44 (0) 1304 616161

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

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

---

**INFORMÁCIA PRE ZDRAVOTNÍCKYCH PRACOVNÍKOV****Ako pripraviť a podať Zoledronic Acid Hospira**

- Zoledronic Acid Hospira infúzny roztok je pripravený na použitie.

Len na jednorazové použitie. Nepoužitý roztok sa má zlikvidovať. Má sa použiť len číry, nesfarbený roztok bez cudzorodých častíc. Zoledronic Acid Hospira sa nesmie miešať alebo podať intravenózne so žiadnym iným liekom a musí sa podať konštantnou rýchlosťou cez osobitnú infúznú súpravu s odvzdušnením. Infúzia nesmie trvať menej ako 15 minút. Zoledronic Acid Hospira nesmie prísť do styku so žiadnymi roztokmi obsahujúcimi vápnik. Ak je roztok schladený, nechajte ho pred podaním zahriať na izbovú teplotu. Počas prípravy infúzie sa musia dodržiavať aseptické postupy. Infúzia sa musí riadiť štandardnou medicínskou praxou.

**Ako uchovávať Zoledronic Acid Hospira**

- Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a vaku po EXP.
- Neotvorený vak nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.
- Po otvorení vaku sa má liek okamžite použiť, aby sa zabránilo mikrobiálnej kontaminácii. Ak sa nepoužije okamžite, používateľ zodpovedá za čas do použitia a podmienky pred použitím, čo normálne nemá byť dlhšie ako 24 hodín pri 2 °C – 8 °C. Schladený roztok nechajte pred podaním zahriať na izbovú teplotu.