

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Kyselina zoledrónová STADA 5 mg/100 ml infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka so 100 ml roztoku obsahuje 5 mg kyseliny zoledrónovej (ako monohydrát).

Každý ml roztoku obsahuje 0,05 mg kyseliny zoledrónovej (ako monohydrát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny roztok

Číry, bezfarebný sterilný roztok.

pH: 5,50-7,00

Osmolalita (Osmol/kg): 0,23-0,33

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba osteoporózy

- u postmenopauzálnych žien
- u dospelých mužov

pri zvýšenom riziku zlomenín, vrátane tých s nedávnou zlomeninou krčka stehennej kosti následkom minimálnej traumy.

Liečba osteoporózy spojennej s dlhodobou systémovou liečbou glukokortikoidmi

- u postmenopauzálnych žien
- u dospelých mužov

u ktorých je zvýšené riziko zlomenín.

Liečba Pagetovej choroby kostí u dospelých.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Pacienti musia byť dostatočne hydratovaní pred podaním Kyseliny zoledrónovej STADA. Toto je zvlášť dôležité u starších osôb (≥ 65 rokov) a u pacientov, ktorí dostávajú diuretickú liečbu.

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

Osteoporóza

Odporúčaná dávka na liečbu postmenopauzálnnej osteoporózy, osteoporózy u mužov a na liečbu osteoporózy spojennej s dlhodobou systémovou liečbou glukokortikoidmi je jednorazová intravenózna infúzia 5 mg Kyseliny zoledrónovej STADA podávaná raz ročne.

Optimálna dĺžka liečby osteoporózy bisfosfonátmi sa nestanovila. Potreba pokračovať v liečbe sa má u jednotlivých pacientov pravidelne prehodnocovať na základe prínosov a možných rizík Kyseliny zoledrónovej STADA, najmä po 5 alebo viacerých rokoch používania.

U pacientov s nedávnou zlomeninou krčka stehennej kosti následkom minimálnej traumy sa odporúča podať infúziu Kyseliny zoledrónovej STADA najmenej dva týždne po ošetrení zlomeniny krčka stehennej kosti (pozri časť 5.1). U pacientov s nedávnou zlomeninou krčka stehennej kosti následkom minimálnej traumy sa odporúča podať perorálne alebo intramuskulárne saturačnú dávku 50 000 až 125 000 IU vitamínu D pred prvou infúziou Kyseliny zoledrónovej STADA.

Pagetova choroba

Na liečbu Pagetovej choroby Kyselinu zoledrónovú STADA majú predpisovať len lekári, ktorí majú skúsenosti s liečbou Pagetovej choroby kostí. Odporúčaná dávka je jednorazová intravenózna infúzia 5 mg Kyseliny zoledrónovej STADA. 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 Kyseliny zoledrónovej STADA (pozri časť 4.4).

Opakovanie liečby Pagetovej choroby: Po iniciálnej liečbe Kyselinou zoledrónovou STADA 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 STADA s intervalom jedného roka alebo dlhším po iniciálnej 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

Kyselina zoledrónová STADA 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 ľudia ($\geq$ 65 rokov)

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

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Kyseliny zoledrónovej STADA u detí a dospievajúcich vo veku menej ako 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Intravenózne podanie.

Kyselina zoledrónová STADA sa podáva pomaly a konštantnou rýchlosťou cez infúznú súpravu s odvzdušnením. Infúzia nesmie trvať menej ako 15 minút. Informácie o infúzii Kyseliny zoledrónovej STADA, pozri časť 6.6.

Pacienti liečení Kyselinou zoledrónovou STADA majú dostať písomnú informáciu pre používateľa a kartu na pripomenutie pre pacienta.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo, na akékoľvek bisfosfonáty alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

- Pacienti s hypokalcémiou (pozri časť 4.4).
- Závažná porucha 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 Kyseliny zoledrónovej STADA 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 STADA sa pozorovalo poškodenie 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 STADA. Porucha funkcie obličiek sa pozorovala u pacientov po jednom podaní. Zlyhanie obličiek vyžadujúce dialýzu alebo končiace sa smrťou sa zriedka vyskytlo u pacientov so základným poškodením funkcie obličiek alebo s ktorýmkoľvek z rizikových faktorov opísaných vyššie.

Je potrebné vziať do úvahy nasledovné 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 STADA.
- Prechodné zvýšenie kreatinínu v sére môže byť väčšie u pacientov so základným poškodením funkcie obličiek.
- Monitorovanie kreatinínu v sére sa má zväžiť u rizikových pacientov.
- Kyselina zoledrónová STADA 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 STADA primerane hydratovať.
- Jednorazová dávka Kyseliny zoledrónovej STADA 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 prívodom vápnika a vitamínu D pred začatím liečby Kyselinou zoledrónovou STADA (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 STADA (pozri časť 4.8).

V súvislosti s podaním Kyseliny zoledrónovej STADA sa odporúča dostatočný prívod 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 STADA (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 STADA 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

Osteonekróza čeľuste sa zaznamenala po uvedení lieku na trh u pacientov, ktorí dostávali Kyselinu zoledrónovú STADA 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. Prehliadka chrupu s preventívnymi dentálnymi zákrokmi a stanovenie individuálneho pomeru prínosu a rizika sa odporúča pred liečbou Kyselinou zoledrónovou STADA u pacientov so sprievodnými rizikovými faktormi.

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 látkach), 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 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 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 zvážiť 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 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.

Všeobecné

Incidenciu symptómov po dávke Kyseliny zoledrónovej STADA, ktoré sa vyskytujú počas prvých troch dní po podaní, možno znížiť podaním paracetamolu alebo ibuprofenu krátko po podaní Kyseliny zoledrónovej STADA.

Iné lieky, ktoré obsahujú ako liečivo kyselinu zoledrónovú, sa používajú pri onkologických indikáciách. Pacienti liečení Kyselinou zoledrónovou STADA nemajú súbežne dostávať tieto lieky alebo akýkoľvek iný bisfosfonát, pretože kombinované účinky týchto látok nie sú známe.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej 100 ml injekčnej liekovke, t.j. 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 bielkoviny plazmy (viaže sa približne 43-55 %), a preto sú nepravdepodobné interakcie následkom vytiesnenia liečiv 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 STADA sa neodporúča u žien v reprodukčnom veku.

Gravidita

Kyselina zoledrónová STADA je kontraindikovaná 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

Kyselina zoledrónová STADA je kontraindikovaná počas laktácie (pozri časť 4.3). Nie je známe, či sa kyselina zoledrónová vylučuje do materského mlieka u ľudí.

Fertilita

Možné nežiaduce účinky kyseliny zoledrónovej na fertilitu parentálnej generácie a F1 sa hodnotili u potkanov. Prejavili sa vystupňované farmakologické účinky, pri ktorých sa predpokladá súvislosť s inhibíciou mobilizácie kostrového vápnika vyvolanou touto látkou, 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 STADA na fertilitu u ľudí.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nežiaduce reakcie napr. závraty, môžu ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá alebo 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 %). Incidencia týchto reakcií sa výrazne znižovala pri ďalších každoročných

dávkach Kyseliny zoledrónovej STADA. Väčšina týchto reakcií sa vyskytla počas prvých troch dní po podaní Kyseliny zoledrónovej STADA. Väčšina týchto reakcií bola mierna až stredne závažná a zmizla do troch dní od ich nástupu. Percentuálny podiel pacientov, u ktorých sa vyskytli nežiaduce reakcie, bol nižší v menšom klinickom skúšaní (19,5 % po prvej, 10,4 % po druhej a 10,7 % po tretej infúzii), v ktorom sa použila profylaxia proti nežiaducim reakciám.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie v Tabuľke 1 sú zatriedené podľa orgánových systémov MedDRA a kategórie frekvencií. Kategórie frekvencií sú definované pomocou nasledovnej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (z dostupných údajov). 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 zriedkavých prípadov anafylaktickej reakcie/šoku
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	<i>Časté</i> <i>Menej časté</i>	Hypokalcémia* Znížená chuť do jedenia
<i>Psychické poruchy</i>	<i>Menej časté</i>	Nespavosť
<i>Poruchy nervového systému</i>	<i>Časté</i> <i>Menej časté</i>	Bolesť hlavy, závraty Letargia, parestézie, somnolencia, tremor, synkopa, dysgeúzia
<i>Poruchy oka</i>	<i>Časté</i> <i>Menej časté</i> <i>Zriedkavé</i> <i>Neznáme**</i>	Hyperémia očí Konjunktivitída, bolesť očí Uveitída, episkleritída, iritída Skleritída a paroftalmia
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>	<i>Menej časté</i>	Vertigo
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>	<i>Časté</i> <i>Menej časté</i>	Fibrilácia predsiení Palpitácie
<i>Poruchy ciev</i>	<i>Menej časté</i> <i>Neznáme**</i>	Hypertenzia, návaly tepla Hypotenzia (niektorí z pacientov 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> <i>ne</i> <i>Menej časté</i>	Nauzea, vracanie, hnačka Dyspepsia, bolesť v hornej časti brucha, bolesť brucha, gastroezofágový reflux, zápcha, suchosť v ústach, ezofagitída, bolesť zubov, gastritída#
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	<i>Menej časté</i>	Exantém, hyperhidróza, svrbenie, erytém
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>	<i>Časté</i> <i>Menej časté</i>	Myalgia, artralgia, bolesť kostí, bolesť chrbta, bolesť končatín Bolesť šije, stuhnutosť svalstva a kostry, opuch kĺbov, svalové kŕče, bolesť pliec, bolesť svalov a kostry hrudníka, bolesť svalstva a kostry, stuhnutosť kĺbov,

	<i>Zriedkavé</i> <i>Veľmi zriedkavé</i> <i>Neznáme**</i>	artritída, svalová slabosť Atypické subtrochanterické a diafyzárne zlomeniny stehennej kosti† (skupinová nežiaduca reakcia na bisfosfonáty) Osteonekróza vonkajšieho zvukovodu (nežiaduca reakcia triedy bisfosfonátov) Osteonekróza čelúste (pozri časti 4.4 a 4.8 Skupinové účinky)
Poruchy obličiek a močových ciest	<i>Menej časté</i> <i>Neznáme**</i>	Zvýšená hladina kreatinínu v krvi, polakizúria, proteinúria Poškodenie funkcie obličiek. Zriedkavé prípady zlyhania obličiek vyžadujúce dialýzu a zriedkavé prípady končiacie sa smrťou sa zaznamenali u pacientov s už prítomnou dysfunkciou obličiek alebo inými rizikovými faktormi, napr. pokročilým vekom, pri súbežnom podávaní nefrotoxických liekov, súbežnej diuretickej liečbe alebo pri dehydratácii v období po infúzii (pozri časti 4.4 a 4.8 Skupinové účinky)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	<i>Veľmi časté</i> <i>Časté</i> <i>Menej časté</i> <i>Neznáme**</i>	Pyrexia Ochorenie podobné chrípke, zimnica, únava, asténia, bolesť, celková nevoľnosť, reakcia v mieste podania infúzie Periférny edém, smäd, reakcia akútnej fázy, nekardiálna bolesť v hrudníku Sekundárna dehydratácia pri symptómoch po podaní, napr. pyrexii, vracaní a hnačke
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	<i>Časté</i> <i>Menej časté</i>	Zvýšenie C-reaktívneho proteínu Zníženie vápnika v krvi

Pozorované u pacientov súbežne užívajúcich glukokortikoidy.

* Časté iba pri Pagetovej chorobe.

** Založené na hláseniach po uvedení na trh. Frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov.

† Zistené pri používaní po uvedení lieku na trh.

Opis 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 STADA, 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 STADA (1,3 %) (51 z 3 862) v porovnaní s pacientkami, ktoré dostávali placebo (0,6 %) (22 z 3 852). Mechanizmus, ktorý spôsobuje toto zvýšenie incidence fibrilácie predsiení, nie je známy. V klinických skúšaní pri osteoporóze (PFT, HORIZON – Recurrent Fracture Trial [RFT]) boli súhrnné incidence fibrilácie predsiení porovnateľné pri Kyseline zoledrónovej STADA (2,6 %) a placebe (2,1 %). Súhrnné incidence fibrilácie predsiení ako závažnej nežiaducej udalosti boli 1,3 % pri Kyseline zoledrónovej STADA a 0,8 % pri placebe.

Skupinové účinky:

Porucha funkcie obličiek

Kyselina zoledrónová sa spájala s poruchou funkcie obličiek, ktorá sa prejavila ako zhoršenie funkcie obličiek (t.j. zvýšenie kreatinínu v sére) a v zriedkavých prípadoch ako akútne zlyhanie

obličiek. Porucha funkcie obličiek sa pozorovala 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 ťažkej 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 STADA aj placebo. Prechodné zvýšenie kreatinínu v sére sa pozorovalo počas 10 dní u 1,8 % pacientok liečených Kyselinou zoledrónovou STADA 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 než 1,87 mmol/l) po podaní Kyseliny zoledrónovej STADA. 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 STADA v jednom veľkom klinickom skúšaní v porovnaní s 21 % pacientov liečených Kyselinou zoledrónovou STADA 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 stehennej kosti a v klinických skúšaniach pri Pagetovej chorobe dostávali dostatočnú suplementáciu vitamínu D a vápnika (pozri tiež časť 4.2). V klinickom skúšaní prevencie klinických zlomenín po nedávnej zlomenine krčka stehennej kosti sa hladiny vitamínu D bežne nestanovovali, ale väčšina pacientov dostala saturačnú dávku vitamínu D pred podaním Kyseliny zoledrónovej STADA (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 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 Kyselinou zoledrónovou STADA a u jednej pacientky, ktorá dostávala placebo. Prípady osteonekrózy čeľuste boli hlásené pri používaní Kyseliny zoledrónovej STADA po jej uvedení na trh.

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 zvrat perorálnou suplementáciou vápnika a/alebo intravenóznou infúziou glukonátu vápenatého.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

Kyselina zoledrónová patrí do skupiny bisfosfonátov obsahujúcich dusík a účinkuje primárne na kosti. Je to inhibítor resorpcie kostí sprostredkovannej 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 postmenopauzálnnej 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 postmenopauzálnnej osteoporózy (PFT)

Účinnosť a bezpečnosť kyseliny zoledrónovej 5 mg raz ročne počas 3 po sebe nasledujúcich rokov sa preukázali u postmenopauzálnych žien (7 736 žien vo veku 65–89 rokov), ktoré mali buď: T-skóre minerálnej denzity kostí (BMD) krčka stehennej kosti $\leq -1,5$ a najmenej dve malé alebo jednu stredne ťažkú existujúcu zlomeninu stavca; alebo T-skóre BMD krčka stehennej kosti $\leq -2,5$, s preukázanou existujúcou zlomeninou stavca alebo bez nej. 85 % pacientok nedostalo predtým žiadny bisfosfonát.

Ženy, u ktorých sa hodnotila incidencia zlomenín stavcov, nedostávali súbežnú liečbu osteoporózy, ktorá bola povolená u žien, ktoré sa zúčastnili na vyhodnotení zlomenín krčka stehennej kosti a všetkých klinických zlomenín. Súbežná liečba osteoporózy pozostávala z kalcitonínu, raloxifénu, tamoxifénu, hormonálnej substitučnej liečby a tibolónu, ale vylúčené boli iné bisfosfonáty. Všetky ženy dostávali denne suplementy s 1 000 až 1 500 mg elementárneho vápnika a 400 až 1 200 IU vitamínu D denne.

Účinok na morfolometrické zlomeniny stavcov

Kyselina zoledrónová významne znížila incidencia jednej alebo viacerých nových zlomenín stavcov počas troch rokov, a to už po prvom roku (pozri Tabuľku 2).

Tabuľka 2 Zhrnutie účinnosti pri zlomeninách stavcov po 12, 24 a 36 mesiacoch

Výsledok	Kyselina zoledrónová (%)	Placebo(%)	Absolútne zníženie incidencie zlomenín % (IS)	Relatívne zníženie incidencie zlomenín % (IS)
Najmenej jedna nová zlomenina stavca (0-1 rok)	1,5	3,7	2,2 (1,4, 3,1)	60 (43, 72)**
Najmenej jedna nová zlomenina stavca (0-2 roky)	2,2	7,7	5,5 (4,4, 6,6)	71 (62, 78)**

Najmenej jedna nová zlomenina stavca (0-3 roky)	3,3	10,9	7,6 (6,3, 9,0)	70 (62, 76)**
** p <0,0001				

U pacientov vo veku 75 rokov a starších liečených kyselinou zoledrónovou sa znížilo riziko zlomenín stavcov o 60 % v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo (p<0,0001).

Účinnosť na zlomeniny krčka stehennej kosti

Pri kyseline zoledrónovej sa preukázal účinok pretrvávajúci počas 3 rokov, ktorý viedol k zníženiu rizika zlomenín krčka stehennej kosti o 41 % (95 % IS, 17 % až 58 %). Výskyt zlomenín krčka stehennej kosti bol 1,44 % u pacientok liečených kyselinou zoledrónovou v porovnaní s 2,49 % u pacientok, ktoré dostávali placebo. Riziko sa znížilo o 51 % u pacientok, ktoré v minulosti nedostávali bisfosfonáty, a o 42 % u žien, ktoré mali povolenú súbežnú liečbu osteoporózy.

Účinnosť na všetky klinické zlomeniny

Všetky klinické zlomeniny boli dokázané rádiograficky a/alebo klinicky. Zhrnutie výsledkov sa uvádza v Tabuľke 3.

Tabuľka 3 Porovnania incidencie kľúčových klinických ukazovateľov zlomenín medzi druhmi liečby počas 3 rokov

Výsledok	Kyselina zoledrónová (N=3 875) výskyt udalostí (%)	Placebo (N=3 861) výskyt udalostí (%)	Absolútne zníženie výskytu zlomenín % (IS)	Relatívne zníženie rizika incidencie zlomenín % (IS)
Akákoľvek klinická zlomenina (1)	8,4	12,8	4,4 (3,0, 5,8)	33 (23, 42)**
Klinická zlomenina stavca (2)	0,5	2,6	2,1 (1,5, 2,7)	77 (63, 86)**
Zlomenina inej kosti ako stavca (1)	8,0	10,7	2,7 (1,4, 4,0)	25 (13, 36)*
*hodnota p<0,001, **hodnota p<0,0001 (1) Okrem zlomenín prstov a kostí tváre (2) Vrátane klinických zlomenín hrudníka a klinických zlomenín lumbálnych stavcov				

Účinnosť na minerálnu densitu kostí (BMD)

Kyselina zoledrónová významne zvýšila BMD v lumbálnej chrbtici, bedrovom kĺbe a distálnej vretennej kosti v porovnaní s liečbou placebom vo všetkých sledovaných časoch (6, 12, 24 a 36 mesiacov). V porovnaní s placebom liečba kyselinou zoledrónovou za 3 roky viedla k zvýšeniu BMD v lumbálnej chrbtici o 6,7 %, v celom bedrovom kĺbe o 6,0 %, v krčku stehennej kosti o 5,1 % a v distálnej vretennej kosti o 3,2 %.

Histológia kostí

Biopsie kosti z bedrového hrebeňa sa získali 1 rok po podaní tretej ročnej dávky od 152 postmenopauzálnych pacientok s osteoporózou, ktoré dostávali kyselinu zoledrónovú (N=82) alebo placebo (N=70). Histomorfometrická analýza ukázala zníženie kostného obratu o 63 %. U pacientok liečených kyselinou zoledrónovou sa nezistila osteomalácia, fibróza kostnej drene ani tvorba vláknitej

kosti. Značenie tetracyklínom bolo detekovateľné vo všetkých 82 biopsiách získaných od pacientok liečených kyselinou zoledrónovou, okrem jednej. Analýza pomocou mikropočítačovej tomografie (μ CT) ukázala zvýšený objem trabekulárnej kosti a zachovanie stavby trabekulárnej kosti u pacientok liečených kyselinou zoledrónovou v porovnaní s placebom.

Markery kostného obratu

V pravidelných intervaloch počas klinického skúšania sa hodnotila alkalická fosfatáza špecifická pre kosť (BSAP), N-koncový propeptid kolagénu typu I v sére (P1NP) a beta-C-telopeptidy v sére (b-CTx) v podsúboroch s počtom od 517 do 1 246 pacientok. Liečba kyselinou zoledrónovou v dávke 5 mg raz ročne významne znížila BSAP o 30 % oproti východiskovej hodnote po 12 mesiacoch a pokles pretrval na 28 % pod východiskovou hodnotou po 36 mesiacoch. P1NP sa významne znížil o 61 % oproti východiskovej hodnote po 12 mesiacoch a pokles pretrval na 52 % pod východiskovou hodnotou po 36 mesiacoch. B-CTx sa významne znížili o 61 % oproti východiskovej hodnote po 12 mesiacoch a pokles pretrval na 55 % pod východiskovou hodnotou po 36 mesiacoch. Počas celého tohto obdobia markery kostného obratu na konci každého roka boli v predmenopauzálnom rozmedzí. Opakované podávanie nevedlo k ďalšiemu zníženiu markerov kostného obratu.

Účinok na telesnú výšku

V trojročnom klinickom skúšaní sa pri osteoporóze každoročne merala výška v stojaci pomôckou výškomeru. V skupine kyseliny zoledrónovej bola strata telesnej výšky približne o 2,5 mm menšia v porovnaní s placebom (95 % IS: 1,6 mm, 3,5 mm) [$p < 0,0001$].

Počet dní nespôsobilosti

Kyselina zoledrónová významne znížila priemerný počet dní obmedzenej aktivity o 17,9 dní a pokoja na lôžku pre bolesť chrbta o 11,3 dní v porovnaní s placebom a významne znížila priemerný počet dní obmedzenej aktivity o 2,9 dní a pokoja na lôžku pre zlomeniny o 0,5 dňa v porovnaní s placebom (všetky $p < 0,01$).

Klinická účinnosť v liečbe osteoporózy u pacientov so zvýšeným rizikom zlomenín po nedávnej zlomenine krčka stehennej kosti (RFT)

Incidenca klinických zlomenín vrátane zlomenín stavcov, zlomenín iných kostí ako stavcov a zlomenín krčka stehennej kosti sa vyhodnotila u 2 127 mužov a žien vo veku 50-95 rokov (priemerný vek 74,5 rokov) s nedávnou (počas uplynulých 90 dní) zlomeninou krčka stehennej kosti následkom minimálnej traumy, ktorí boli sledovaní v priemere 2 roky počas liečby skúšaným liekom (kyselina zoledrónová). Približne 42 % pacientov malo T-skóre BMD krčka stehennej kosti nižšie ako -2,5 a približne 45 % pacientov malo T-skóre BMD krčka stehennej kosti vyššie ako -2,5. Kyselina zoledrónová sa podávala raz za rok, kým najmenej 211 pacientov z populácie v klinickom skúšaní potvrdilo klinické zlomeniny. Hladiny vitamínu D sa bežne nestanovovali, ale väčšina pacientov dostala 2 týždne pred infúziou saturačnú dávku vitamínu D (50 000 až 125 000 IU perorálne alebo intramuskulárne). Všetci účastníci dostávali suplementáciu 1 000 až 1 500 mg elementárneho vápnika a 800 až 1 200 IU vitamínu D denne. 95 % pacientov dostalo infúziu dva alebo viac týždňov po ošetrení zlomeniny krčka stehennej kosti a medián času podania infúzie bol približne šesť týždňov po ošetrení zlomeniny krčka stehennej kosti. Primárna premenná účinnosti bola incidencia klinických zlomenín počas trvania klinického skúšania.

Účinok na všetky klinické zlomeniny

Incidenzie kľúčových klinických ukazovateľov zlomenín uvádza Tabuľka 4.

Tabuľka 4 Porovnania incidencie kľúčových klinických ukazovateľov zlomenín medzi druhmi liečby

Výsledok	Kyselina zoledrónová (N=1 065)	Placebo (N=1 062) výskyt udalostí (%)	Absolútne zníženie výskytu zlomenín % (IS)	Relatívne zníženie rizika incidencie zlomenín % (IS)
----------	--------------------------------	---------------------------------------	--	--

	výskyt udalostí (%)			
Akákoľvek klinická zlomenina (1)	8,6	13,9	5,3 (2,3, 8,3)	35 (16, 50)**
Klinická zlomenina stavca (2)	1,7	3,8	2,1 (0,5, 3,7)	46 (8, 68)*
Zlomenina inej kosti ako stavca (1)	7,6	10,7	3,1 (0,3, 5,9)	27 (2, 45)*
*hodnota $p < 0,05$, **hodnota $p < 0,01$ (1) Okrem zlomenín prstov a kostí tváre (2) Vrátane klinických zlomenín hrudníka a klinických zlomenín lumbálnych stavcov				

Klinické skúšanie nebolo navrhnuté na stanovenie významných rozdielov v počte zlomenín krčka stehennej kosti, ale pozorovala sa tendencia k zníženiu nových zlomenín krčka stehennej kosti.

Mortalita zo všetkých príčin bola 10 % (101 pacientov) v skupine liečenej kyselinou zoledrónovou v porovnaní s 13 % (141 pacientov) v skupine placebo. Zodpovedá to zníženiu rizika mortality zo všetkých príčin o 28 % ($p=0,01$).

Incidencia spomaleného hojenia zlomeniny krčka stehennej kosti bola porovnateľná pri kyseline zoledrónovej (34 [3,2 %]) a placebe (29 [2,7 %]).

Účinok na minerálnu densitu kosti (BMD)

V klinickom skúšaní HORIZON-RFT liečba kyselinou zoledrónovou významne zvýšila BMD celého bedrového kĺbu a krčka stehennej kosti oproti liečbe placebom v každom čase. Liečba kyselinou zoledrónovou viedla v porovnaní s placebom počas 24 mesiacov k zvýšeniu BMD o 5,4 % v celom bedrovom kĺbe a o 4,3 % v krčku stehennej kosti.

Klinická účinnosť u mužov

V klinickom skúšaní HORIZON-RFT bolo do štúdie randomizovaných 508 mužov a u 185 pacientov sa stanovila BMD po 24 mesiacoch. V porovnaní s účinkami pozorovanými u postmenopauzálnych žien v klinickom skúšaní HORIZON-PFT sa po 24 mesiacoch u pacientov liečených kyselinou zoledrónovou pozorovalo podobné významné zvýšenie BMD v celom bedrovom kĺbe o 3,6 %. Klinické skúšanie nebolo určené na preukázanie poklesu klinických zlomenín u mužov; incidencia klinických zlomenín bola 7,5 % u mužov liečených kyselinou zoledrónovou oproti 8,7 % pri placebe. V ďalšom klinickom skúšaní u mužov (štúdia CZOL446M2308) bola infúzia kyseliny zoledrónovej raz za rok noninferiorna alendronátu raz týždenne vzhľadom na percentuálnu zmenu BMD v lumbálnej chrbtici v 24. mesiaci oproti východiskovej hodnote.

Klinická účinnosť pri osteoporóze spojenjej s dlhodobou systémovou liečbou glukokortikoidmi

Účinnosť a bezpečnosť kyseliny zoledrónovej v liečbe a prevencii osteoporózy spojenjej s dlhodobou systémovou liečbou glukokortikoidmi sa hodnotila v randomizovanom, multicentrickom, dvojito zaslepenom, stratifikovanom klinickom skúšaní kontrolovanom účinným liekom u 833 mužov a žien vo veku 18-85 rokov (priemerný vek u mužov 56,4 rokov; u žien 53,5 rokov), ktorí dostávali perorálne $> 7,5$ mg/deň prednizónu (alebo ekvivalent). Pacienti boli stratifikovaní podľa dĺžky používania glukokortikoidov pred randomizáciou (≤ 3 mesiace oproti > 3 mesiace). Klinické skúšanie trvalo jeden rok. Pacienti boli randomizovaní buď na podanie jednorazovej infúzie kyseliny zoledrónovej 5 mg, alebo na perorálnu liečbu risedronátom 5 mg denne počas jedného roka. Všetci účastníci dostávali denne suplementy 1 000 mg elementárneho vápnika a 400 až 1 000 IU vitamínu D. Účinnosť sa preukázala, ak sa noninferiorita oproti risedronátu následne prejavila v percentuálnej zmene BMD v lumbálnej chrbtici po 12 mesiacoch oproti východiskovým hodnotám v subpopuláciách prevencie aj liečby. Väčšina pacientov naďalej dostávala glukokortikoidy počas jedného roka trvania klinického skúšania.

Účinnok na minerálnu denzitu kostí (BMD)

Zvýšenie BMD bolo významne väčšie v skupine liečenej kyselinou zoledrónovou v lumbálnej chrbtici a v krčku stehennej kosti po 12 mesiacoch v porovnaní s risedronátom (všetky $p < 0,03$).

V subpopulácii pacientov, ktorí dostávali glukokortikoidy pred randomizáciou dlhšie ako 3 mesiace, kyselina zoledrónová zvýšila BMD lumbálnej chrbtice o 4,06 % oproti 2,71 % pri risedronáte (priemerný rozdiel: 1,36 %; $p < 0,001$). V subpopulácii pacientov, ktorí dostávali glukokortikoidy pred randomizáciou 3 mesiace alebo kratšie, Kyselina zoledrónová zvýšila BMD lumbálnej chrbtice o 2,60 % oproti 0,64 % pri risedronáte (priemerný rozdiel: 1,96 %; $p < 0,001$). Klinické skúšanie nebolo zamerané na preukázanie poklesu počtu klinických zlomenín v porovnaní s risedronátom. Incidencia zlomenín bola 8 u pacientov liečených kyselinou zoledrónovou oproti 7 u pacientov liečených risedronátom ($p = 0,8055$).

Klinická účinnosť v liečbe Pagetovej choroby kostí

Kyselina zoledrónová sa sledovala u pacientov a pacientok vo veku nad 30 rokov s primárne ľahkou 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 základného klinického skúšania trvajúceho 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 predĺženého observačného klinického skúšania trvajúceho 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 iniciálnej 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 iniciálnej 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.

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s kyselinou zoledrónovou vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre Pagetovu chorobu kostí, osteoporózu u postmenopauzálnych žien pri zvýšenom riziku zlomenín, osteoporózu u mužov pri zvýšenom riziku zlomenín a pre prevenciu klinických zlomenín po zlomenine krčka stehennej kosti u mužov a žien (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Pri jednorazových a opakovaných infúziách trvajúcich 5 a 15 minút, ktorými sa podalo 2, 4, 8 a 16 mg kyseliny zoledrónovej 64 pacientom, 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 $t_{1/2a}$ 0,24 a $t_{1/2b}$ 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 (α a β 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 ± 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 klírensu 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 vytiesnenia liečiv 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 ± 33 % klírensu kreatinínu, ktorého priemerná hodnota u 64 sledovaných pacientov bola 84 ± 29 ml/min (rozmedzie 22 až 143 ml/min). Malé pozorované zvýšenia $AUC_{(0-24\text{hod})}$, približne o 30 % až 40 % pri ľahkom až stredne ťažkom poškodení funkcie obličiek v porovnaní s pacientom s normálnou funkciou obličiek, a skutočnosť, že pri opakovanom podávaní nedochádza k akumulácii liečiva bez ohľadu na funkciu obličiek, naznačujú, že úpravy dávky kyseliny zoledrónovej pri ľahkom ($Cl_{cr} = 50-80$ ml/min) a stredne ťažkom poškodení funkcie obličiek po hodnotu klírensu kreatinínu 35 ml/min nie sú potrebné. Použitie Kyseliny zoledrónovej STADA 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 terapeutickkej 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 terapeutickkej 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 terapeutickkej expozície u ľudí) dobre znášali psy. V štúdiách podania ako intravenózný 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.

Dlhodobejšie 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 metafýzach 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 potenciáli.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

manitol (E421)
citrónan sodný (E331)
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Tento liek nesmie prísť do styku so žiadnymi roztokmi obsahujúcimi vápnik. Kyselina zoledrónová STADA sa nesmie miešať alebo podať intravenózne so žiadnymi inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka typu I so sklom zvnútra potiahnutým oxidom kremičitým: 3 roky
Neotvorená injekčná liekovka typu I z borosilikátového skla: 3 roky

Chemická a fyzikálna stabilita počas používania bola preukázaná počas 24 hodín pri 25 °C a teplote 2–8 °C. Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, používateľ zodpovedá za čas uchovávania po prvom otvorení 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

100 ml roztok je balený v:

- čírych sklenených injekčných liekovkách typu I zvnútra obalených oxidom kremičitým, uzatvorených brómbutylovými gumovými zátkami typu I obalenými fluórovaným polymérom alebo neobalenými brómbutylovými gumovými zátkami a utesnených hliníkovo-polypropylénovými zatavenými vyklápacími viečkami,
- alebo
- čírych borosilikátových sklenených injekčných liekovkách typu I, uzatvorených brómbutylovými gumovými zátkami typu I obalenými fluórovaným polymérom alebo neobalenými brómbutylovými gumovými zátkami a utesnených zatavenými hliníkovými vyklápacími viečkami.

Kyselina zoledrónová STADA 5 mg/100 ml infúzny roztok sa dodáva ako: 1 a 4x1 injekčná liekovka.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

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

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-16
61118 Bad Vilbel
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

87/0340/17-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 20. novembra 2017

Dátum posledného predĺženia registrácie: 29. júla 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

09/2026

PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

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

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

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

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

- **Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika**

MAH zabezpečí, aby sa aktualizoval edukačný program zavedený pre schválené indikácie liečby osteoporózy u postmenopauzálnych žien a u mužov pri zvýšenom riziku zlomenín, vrátane tých s nedávnou zlomeninou krčka stehnej kosti následkom minimálnej traumy, a liečba osteoporózy spojennej s dlhodobou systémovou liečbou glukokortikoidmi u postmenopauzálnych žien a u mužov, u ktorých je zvýšené riziko zlomenín. Edukačný program obsahuje nasledovné:

- Edukačný materiál pre lekára
- Balík informácií pre pacientov

Edukačný materiál pre lekára má obsahovať nasledovné kľúčové prvky:

- Súhrn charakteristických vlastností lieku
- Karta na pripomenutie s nasledujúcimi kľúčovými údajmi:
 - Potreba vypočítať klírens kreatinínu na základe aktuálnej telesnej hmotnosti pomocou Cockcroftovho-Gaultovho vzorca pred každým podaním Kyseliny zoledrónovej STADA
 - Kontraindikácia u pacientov s klírensom kreatinínu < 35 ml/min
 - Kontraindikácia použitia počas gravidity a u dojčiacich žien pre potenciálnu teratogenitu
 - Potreba zabezpečiť primeranú hydratáciu pacienta, predovšetkým pacientov v pokročilom veku a tých, ktorí dostávajú diuretickú liečbu
 - Nutnosť podať infúziu Kyseliny zoledrónovej STADA pomaly, počas najmenej 15 minút
 - Režim podávania raz za rok
 - V súvislosti s podaním Kyseliny zoledrónovej STADA sa odporúča dostatočný prívod vápnika a vitamínu D
 - Potreba primeranej fyzickej aktivity, nefajčenia a zdravej výživy
- Balík informácií pre pacientov

Je potrebné poskytnúť balík informácií pre pacientov, ktorý má obsahovať nasledovné kľúčové údaje:

- Kontraindikácia u pacientov so závažnými problémami s obličkami
- Kontraindikácia použitia počas gravidity a u dojčiacich žien
- Potreba dostatočnej suplementácie vápnika a vitamínu D, primeranej fyzickej aktivity, nefajčenia a zdravej výživy
- Kľúčové príznaky a prejavy závažných nežiaducich reakcií
- Kedy vyhľadať ošetrovateľa zdravotnej starostlivosti

Balík informácií pre pacientov má okrem toho obsahovať nasledovné dokumenty:

- Písomná informácia pre používateľa
- Karta na pripomenutie pre pacienta s údajmi o osteonekróze čeľuste