

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Kyselina zoledrónová Sandoz 4 mg/5 ml infúzny koncentrát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka s 5 ml koncentrátu obsahuje 4 mg kyseliny zoledrónovej, čo zodpovedá 4,264 mg monohydrátu kyseliny zoledrónovej.

1 ml infúzneho koncentrátu obsahuje 0,8 mg kyseliny zoledrónovej.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát.

Číry a bezfarebný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

- Prevencia príhod súvisiacich so skeletom (patologické zlomeniny, kompresia miechy, rádioterapia alebo chirurgický zákrok na kosti, alebo 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 Sandoz smú predpisovať a podávať pacientom len zdravotnícki pracovníci, ktorí majú skúsenosti s intravenóznym podávaním bisfosfonátov. Pacienti liečení Kyselinou zoledrónovou Sandoz majú dostať písomnú informáciu a informačnú kartu 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 s obsahom 500 mg vápnika a 400 IU vitamínu D denne.

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

Liečba TIH

Dospelí a starší pacienti

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

Porucha funkcie obličiek

TIH:

O liečbe Kyselinou zoledrónovou Sandoz u pacientov s TIH, ktorí majú aj závažnú poruchu funkcie obličiek, sa má uvažovať len po vyhodnotení rizík a prínosu liečby. Z klinických skúšaní boli vylúčení pacienti s kreatinínom v sére > 400 $\mu\text{mol/l}$ alebo $> 4,5$ mg/dl. Úprava dávky nie je potrebná u pacientov s TIH s kreatinínom v sére < 400 $\mu\text{mol/l}$ alebo $< 4,5$ mg/dl (pozri časť 4.4).

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

Pri začatí liečby Kyselinou zoledrónovou Sandoz 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 Sandoz 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 $\mu\text{mol/l}$ 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 Sandoz (pozri aj časť 4.4):

Východiskový klírens kreatinínu (ml/min)	Odporúčaná dávka Kyseliny zoledrónovej Sandoz *
> 60	$4,0$ mg kyseliny zoledrónovej
$50 - 60$	$3,5$ mg* kyseliny zoledrónovej
$40 - 49$	$3,3$ mg* kyseliny zoledrónovej
$30 - 39$	$3,0$ mg* kyseliny zoledrónovej

*Dávky sa vypočítali za predpokladu cieľovej AUC $0,66$ (mg•hod/l) (CLcr = 75 ml/min). Očakáva sa, že zníženými dávkami sa u pacientov s 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 Sandoz a liek sa nemá podať, ak sa zhoršila funkcia obličiek. V klinických skúšaníach sa zhoršenie funkcie obličiek definovalo ako:

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

V klinických skúšaníach sa pokračovalo v liečbe Kyselinou zoledrónovou Sandoz, len ak sa hladina kreatinínu vrátila do rozmedzia 10% nad východiskovou hodnotou (pozri časť 4.4). V liečbe Kyselinou zoledrónovou Sandoz sa má pokračovať s rovnakou dávkou, aká sa podávala pred prerušením liečby.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť kyseliny zoledrónovej u detí vo veku 1 rok až 17 rokov neboli doteraz stanovené. V súčasnosti sú dostupné údaje opísané v častiach 5.1 a 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Spôsob podávania

Intravenózne použitie.

Kyselina zoledrónová Sandoz 4 mg infúzny koncentrát, ďalej zriedený v 100 ml (pozri časť 6.6), sa má podať ako jednorazová intravenózna infúzia trvajúca nie menej ako 15 minút.

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

Pokyny na prípravu znížených dávok Kyseliny zoledrónovej Sandoz

Podľa potreby odoberte nasledujúci príslušný objem koncentráту:

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

Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6. Odobraté množstvo koncentrátu sa musí zriediť 100 ml sterilného 0,9 % m/V roztoku chloridu sodného alebo 5 % m/V roztoku glukózy. Dávka sa musí podať ako jednorazová intravenózna infúzia trvajúca nie menej ako 15 minút.

Koncentrát Kyseliny zoledrónovej Sandoz sa nesmie miešať s infúznymi roztokmi obsahujúcimi vápnik alebo iné dvojmočné kationy, napr. Ringerovým roztokom s laktátom, a má sa podať ako jednorazový intravenózny roztok osobitnou infúznou súpravou.

Pacienti musia byť trvale dostatočne hydratovaní pred podaním Kyseliny zoledrónovej Sandoz a po ňom.

4.3 Kontraindikácie

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné

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

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

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

Na liečbu osteoporózy a Pagetovej choroby kostí sú dostupné aj iné lieky, obsahujúce ako účinnú látku kyselinu zoledrónovú. Pacienti, ktorí sa liečia Kyselinou zoledrónovou Sandoz sa nemajú súbežne liečiť inými liekmi obsahujúcimi kyselinu zoledrónovú alebo akýmkoľvek iným bisfosfonátom, pretože kombinované účinky týchto látok nie sú známe.

Insuficiencia obličiek

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

Pri rozhodovaní o tom, či pacientom s metastázami v kostiach podať preventívnu liečbu proti príhodám súvisiacim so skeletom, treba vziať do úvahy, že účinok liečby nastupuje za 2 – 3 mesiace.

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

Hladiny kreatinínu v sére pacientov sa majú stanoviť pred každou dávkou Kyseliny zoledrónovej Sandoz. 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 kyselina zoledrónová nemá podať. Kyselina zoledrónová sa má znovu podať len vtedy, keď sa ich kreatinín v sére vráti do rozmedzia 10 % nad východiskovú hodnotu. Liečba Kyselinou zoledrónovou Sandoz 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 na začiatku liečby (v klinických skúšaní definované ako kreatinín v sére $\geq 400 \mu\text{mol/l}$ alebo $\geq 4,5 \text{ mg/dl}$ u pacientov s TIH a $\geq 265 \mu\text{mol/l}$ alebo $\geq 3,0 \text{ mg/dl}$ u pacientov s rakovinou a metastázami v kostiach) a len obmedzené farmakokinetické údaje u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek na 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 dať žiadne osobitné odporúčania pre túto skupinu pacientov.

Osteonekróza čeľuste

Osteonekróza čeľuste (ONJ) sa zaznamenala menej často v klinických skúšaní a po uvedení lieku na trh u pacientov užívajúcich Kyselinu zoledrónovú Sandoz. Postmarketingové skúsenosti a literatúra naznačujú vyššiu frekvenciu hlásení ONJ na základe typu nádoru (pokročilý karcinóm prsníka, mnohopočetný myelóm). Štúdia preukázala, že ONJ bola vyššia u pacientov s myelómom v porovnaní s inými druhmi rakoviny (pozri časť 5.1).

Začiatok liečby alebo nového cyklu liečby sa má odložiť u pacientov s nezahojenými otvorenými léziami mäkkého tkaniva v ústach, s výnimkou pohotovostných situácií. Prehliadka chrupu s vhodnými preventívnymi dentálnymi zákrokmi a stanovenie individuálneho pomeru prínosu a rizika sa odporúča pred liečbou bisfosfonátmi u pacientov so sprievodnými rizikovými faktormi.

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

- Účinnosť bisfosfonátu (vyššie riziko pri vysoko účinných látkach), cesta podávania (vyššie riziko pri parenterálnom podaní) a kumulatívna dávka bisfosfonátu
- Rakovina, pridružené ochorenia (napr. anémia, koagulopatie, infekcia), fajčenie
- Súbežná liečba: chemoterapia, inhibítory angiogenézy (pozri časť 4.5), rádioterapia krku a hlavy, kortikosteroidy
- Ochorenie zubov v anamnéze, nedostatočná hygiena ústnej dutiny, choroba periodontu, invazívne dentálne zákroky (napr. extrakcia zubu) a nesprávne priliehajúce zubné protézy

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

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

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

Osteonekróza iných anatomických častí

Pri používaní bisfosfonátov bola hlásená osteonekróza vonkajšieho zvukovodu, najmä v súvislosti s dlhodobou liečbou. K možným rizikovým faktorom osteonekrózy vonkajšieho zvukovodu patrí používanie steroidov a chemoterapia a/alebo miestne rizikové faktory, ako je infekcia alebo trauma. Možnosť osteonekrózy vonkajšieho zvukovodu treba zvážiť u pacientov užívajúcich bisfosfonáty, ktorí majú ušné symptómy vrátane chronických ušných infekcií.

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

Bolesť svalov a kostí

Po uvedení lieku 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 rônil 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 Sandoz 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 Sandoz sa zaznamenala hypokalcémia. Popri prípadoch závažnej hypokalcémie sa sekundárne zaznamenali srdcové arytmie a neurologické nežiaduce udalosti (vrátane kŕčov, hypoestézie a tetánie). Zaznamenali sa prípady závažnej hypokalcémie vyžadujúcej hospitalizáciu. V niektorých prípadoch sa môže vyskytnúť hypokalcémia ohrozujúca život (pozri časť 4.8). Pri podávaní Kyseliny zoledrónovej Sandoz spolu s liekmi, ktoré spôsobujú hypokalcémiu, sa z dôvodu možných synergických účinkov končiacich závažnou hypokalcémiou odporúča opatrnosť (pozri časť 4.5). Pred začatím liečby Kyselinou zoledrónovou Sandoz sa má stanoviť vápnik v sére a musí sa upraviť hypokalcémia. Pacientom sa má adekvátne dopĺňať vápnik a vitamín D.

Pomocné latky so známym účinkom

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 5 ml infúzneho koncentrátu, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

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

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

Pri použití kyseliny zoledrónovej súbežne s inými potenciálne nefrotoxickými liekmi je nutná opatrnosť. Počas liečby sa musí venovať pozornosť aj možnému vzniku hypomagneziémie.

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

Opatrnosť sa odporúča pri podávaní Kyseliny zoledrónovej Sandoz 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. Reprodukčné štúdie kyseliny zoledrónovej na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko pre ľudí. Kyselina zoledrónová Sandoz 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 Sandoz je kontraindikovaná u dojčiacich žien (pozri časť 4.3).

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Do troch dní po podaní 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.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

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

Tabuľka 1

Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa frekvencie, najčastejšie ako prvé, 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 (častot' sa nedá odhadnúť z dostupných údajov).

Poruchy krvi a lymfatického systému	
Časté:	Anémia
Menej časté:	Trombocytopénia, leukopénia
Zriedkavé:	Pancytopenia

Poruchy imunitného systému	
Menej časté:	Reakcie z precitlivosti
Zriedkavé:	Angioneurotický edém
Psychické poruchy	
Menej časté:	Úzkosť, poruchy spánku
Zriedkavé:	Zmätenosť
Poruchy nervového systému	
Časté:	Bolesť hlavy
Menej časté:	Závraty, parestézie, dysgeúzia, hypoestézia, hyperestézia, tremor, somnolencia
Veľmi zriedkavé:	Kŕče, hypoestézia a tetania (sekundárne pri hypokalcémii)
Poruchy oka	
Časté:	Konjunktivitída
Menej časté:	Neostré videnie, skleritída a zápal orbity
Zriedkavé:	Uveitída
Veľmi zriedkavé:	Episkleritída
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Menej časté:	Hypertenzia, hypotenzia, fibrilácia predsieni, hypotenzia spôsobujúca synkopu alebo obehový kolaps
Zriedkavé:	Bradykardia, srdcová arytmia (sekundárne pri hypokalcémii)
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Menej časté:	Dyspnoe, kašeľ, bronchokonstrikcia
Zriedkavé:	Intersticiálna choroba pľúc
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Časté:	Nauzea, vracanie, znížená chuť do jedla
Menej časté:	Hnačka, zápcha, bolesť brucha, dyspepsia, stomatitída, sucho v ústach
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Menej časté:	Svrbenie, exantém (vrátane erytematózneho a makulárneho exantému), zvýšené potenie
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Časté:	Bolesť kostí, bolesť svalov, bolesť kĺbov, generalizovaná bolesť
Menej časté:	Svalové spazmy, osteonekróza čeľuste
Veľmi zriedkavé:	Osteonekróza vonkajšieho zvukovodu (nežiaduca reakcia triedy bisfosfonátov) a iných anatomických častí vrátane stehennej kosti a bedra
Poruchy obličiek a močových ciest	
Časté:	Zhoršenie funkcie obličiek
Menej časté:	Akútne zlyhanie obličiek, hematúria, proteinúria
Zriedkavé:	Získaný Fanconiho syndróm
Neznáme:	Tubulointersticiálna nefritída
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	

Časté:	Horúčka, syndróm podobný chrípke (zahŕňajúci únavu, zimnicu, celkový pocit nevoľnosti a návaly tepla)
Menej časté:	Asténia, periférny edém, reakcie v mieste podania (zahŕňajúce bolesť, podráždenie, opuch a induráciu), bolesť na hrudi, zvýšenie hmotnosti, anafylaktická reakcia/šok, urtikária
Zriedkavé:	Artritída a opuch kĺbov ako symptómy reakcie akútnej fázy
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Veľmi časté:	Hypofosfatémia
Časté:	Zvýšenie kreatinínu a močoviny v krvi, hypokalcémia
Menej časté:	Hypomagneziémia, hypokaliémia
Zriedkavé:	Hyperkaliémia, hypernatriémia

Opis vybraných nežiaducich reakciíPorucha funkcie obličiek

Kyselina zoledrónová sa dávala do súvislosti s hláseniami o dysfunkcii obličiek. V súhrnnej analýze údajov o bezpečnosti, získaných z klinických skúšok na prevenciu udalostí týkajúcich sa kostí u pacientov s pokročilými zhubnými nádormi postihujúcimi kosť, bola nasledovná frekvencia nežiaducich účinkov spôsobujúcich poruchu funkcie obličiek, spájaná s užívaním kyseliny zoledrónovej (vedľajšie reakcie): mnohopočetný myelóm (3,2 %), rakovina prostaty (3,1 %), rakovina prsníka (4,3 %), nádory pľúc a iné nádory (3,2 %). Medzi faktory, ktoré môžu zvýšiť možnosť zhoršenia funkcie obličiek, patrí dehydratácia, už prítomná porucha funkcie obličiek, viaceré cykly podávania Kyseliny zoledrónovej Sandoz alebo iných bisfosfonátov, ako aj súbežné použitie nefrotoxických liekov alebo podanie infúzie za kratší čas, než sa v súčasnosti odporúča. Zhoršenie funkcie obličiek progredujúce do zlyhania obličiek a dialýzy sa zaznamenalo u pacientov po úvodnej dávke alebo po jedinej dávke 4 mg kyseliny zoledrónovej (pozri časť 4.4).

Osteonekróza čeľuste

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

Fibrilácia predsiení

V jednom randomizovanom, dvojito zaslepenom, kontrolovanom klinickom skúšaní trvajúcom 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 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 ≤ 3 dni po infúzii kyseliny zoledrónovej a táto reakcia sa tiež označuje ako symptómy „podobné chrípke“ alebo „po podaní“.

Atypické zlomeniny stehennej kosti

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

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

Nežiaduce reakcie na liek spojené s hypokalcémiou

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

Klinické skúsenosti s akútnym predávkovaním 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 abnormality sérových elektrolytov (vrátane vápnika, fosforu a horčíka). Ak vznikne hypokalcémia, majú sa podať infúzie glukonátu vápenatého, ak je to klinicky indikované.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Kyselina zoledrónová patrí do skupiny bisfosfonátov a pôsobí primárne na kosti. Je to inhibítor resorpcie kostí, spôsobenej osteoklastami.

Selektívny účinok bisfosfonátov na kosti podmieňuje ich vysoká afinita k mineralizovanej kosti, ale presný mechanizmus na úrovni molekúl, ktorý vedie k inhibícii aktivity osteoklastov, zatiaľ nie je jasný. V dlhodobých štúdiách na zvieratách kyselina zoledrónová tlmí resorpciu kosti bez nepriaznivého ovplyvnenia tvorby, mineralizácie alebo mechanických vlastností kosti.

Kyselina zoledrónová je nielen účinným inhibítorom resorpcie kostí, ale má aj viaceré protinádorové vlastnosti, ktoré by mohli prispievať k jej celkovej účinnosti liečby metastázujúceho ochorenia kostí. V predklinických skúšaníach 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 liečivami, 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 placebo kontrolované klinické skúšanie porovnávalo 4 mg kyseliny zoledrónovej s placebom na prevenciu príhod súvisiacich so skeletom (SRE) u pacientov s rakovinou prostaty. Kyselina zoledrónová v dávke 4 mg významne znížila podiel pacientov, u ktorých sa vyskytla aspoň jedna SRE, predĺžila medián času do prvej SRE o > 5 mesiacov a znížila výskyt príhod pripadajúcich na pacienta za rok – mieru 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 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 3.

Tabuľka 2: Výsledky účinnosti (pacienti s rakovinou prostaty liečení hormónmi)

	<u>Akákoľvek SRE (+ TIH)</u>		<u>Zlomeniny*</u>		<u>Rádioterapia kostí</u>	
	kyselina zoledrónová 4 mg	Placebo	kyselina zoledrónová 4 mg	Placebo	kyselina zoledrónová 4 mg	Placebo
N	214	208	214	208	214	208
Podiel pacientov s SRE (%)	38	49	17	25	26	33
Hodnota p	0,028		0,052		0,119	
Medián času do SRE (dni)	488	321	NR	NR	NR	640
Hodnota p	0,009		0,020		0,055	
Miera morbiditu skeletu	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
Hodnota p	0,005		0,023		0,060	
Zníženie rizika utrpieť viacpočetné príhody** (%)	36	-	NA	NA	NA	NA
Hodnota p	0,002		NA		NA	

* Zahŕňa zlomeniny stavcov a iné zlomeniny

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

NR Nedosiahol sa
NA Neaplikovateľné

Tabuľka 3: Výsledky účinnosti (solidne nádory okrem rakoviny prsníka alebo prostaty)

	<u>Akákoľvek SRE (+ TIH)</u>		<u>Zlomeniny*</u>		<u>Rádioterapia kostí</u>	
	kyselina zoledrónová 4 mg	Placebo	kyselina zoledrónová 4 mg	Placebo	kyselina zoledrónová 4 mg	Placebo
N	257	250	257	250	257	250
Podiel pacientov s SRE (%)	39	48	16	22	29	34
Hodnota p	0,039		0,064		0,173	
Medián času do SRE (dni)	236	155	NR	NR	424	307
Hodnota p	0,009		0,020		0,079	
Miera morbidity skeletu	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
Hodnota p	0,012		0,066		0,099	
Zníženie rizika utrpieť viacpočetné príhody** (%)	30,7	-	NA	NA	NA	NA
Hodnota p	0,003		NA		NA	

* Zahŕňa zlomeniny stavcov a iné zlomeniny

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

NR Nedosiahol sa
NA Neaplikovateľné

V treťom randomizovanom, dvojito zaslepenom klinickom skúšaní fázy III sa porovnávala kyselina zoledrónová 4 mg a pamidronát 90 mg každé 3 až 4 týždne u pacientok 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 pacientok liečených 4 mg kyseliny zoledrónovej v porovnaní s pacientkami, ktoré dostávali pamidronát. Výsledky účinnosti sú uvedené v Tabuľke 4.

Tabuľka 4: Výsledky účinnosti (pacientky s mnohopočetným myelómom a rakovinou prsníka)

	<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 pacientok s SRE (%)	48	52	37	39	19	24
Hodnota p	0,198		0,653		0,037	
Medián času do SRE (dni)	376	356	NR	714	NR	NR

Hodnota p	0,151		0,672		0,026	
Miera morbidity skeletu	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
Hodnota p	0,084		0,614		0,015	
Zníženie rizika utrpieť viacpočetné príhody** (%)	16	-	NA	NA	NA	NA
Hodnota p	0,030		NA		NA	

* Zahŕňa zlomeniny stavcov a iné zlomeniny

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

NR Nedosiahol sa

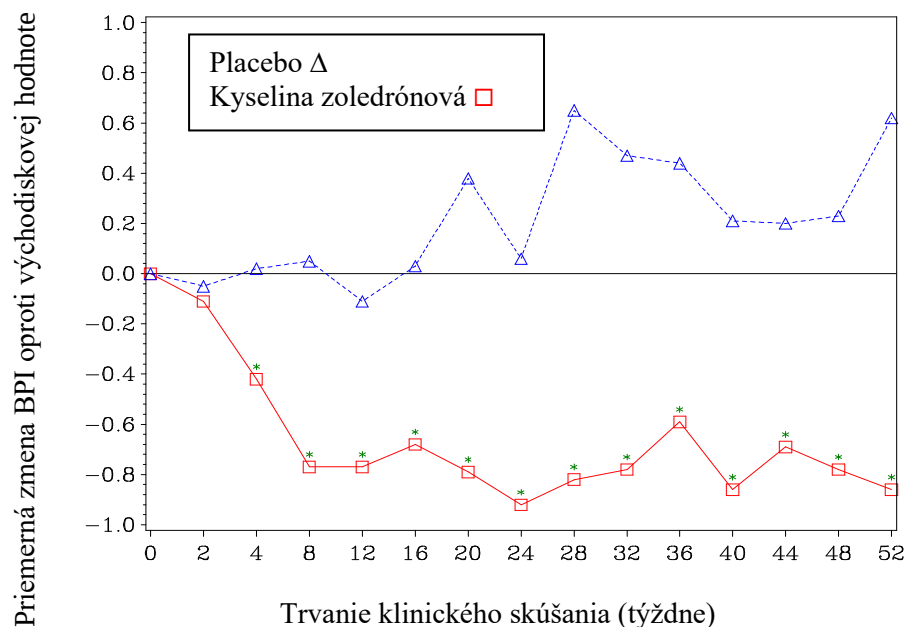
NA Neaplikovateľné

Kyselina zoledrónová v dávke 4 mg sa skúmala aj v dvojito zaslepenom, randomizovanom, placebom kontrolovanom klinickom skúšaní u 228 pacientok s preukázanými metastázami do kostí pri rakovine prsníka, v ktorom sa vyhodnotil účinok 4 mg kyseliny zoledrónovej na pomer výskytu príhod súvisiacich so skeletom (SRE), vypočítaný ako celkový počet SRE príhod (okrem hyperkalciémie a po úprave vzhľadom na predchádzajúcu zlomeninu), delený obdobím celkového rizika. Pacientky dostávali buď 4 mg kyseliny zoledrónovej alebo placebo každé štyri týždne počas jedného roka. Pacientky boli rovnomerne rozdelené do skupín liečby kyselinou zoledrónovou a placebom.

Výskyt SRE (príhody/osoba za rok) bol 0,628 pri kyseline zoledrónovej a 1,096 pri placebe. Podiel pacientok s aspoň jednou SRE (okrem hyperkalciémie) bol 29,8 % v skupine liečenej kyselinou zoledrónovou oproti 49,6 % v skupine placeba ($p = 0,003$). Medián času do vzniku prvej SRE sa v ramene liečby kyselinou zoledrónovou na konci klinického skúšania nedosiahol a v porovnaní s placebom bol významne dlhší ($p = 0,007$). V porovnaní s placebom kyselina zoledrónová v dávke 4 mg znížila riziko SRE o 41 % v analýze viacpočetných príhod (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 liečby TIH

Klinické skúšania hyperkalcémie 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 hyperkalcémiou 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 plánovej analýze zlúčili výsledky dvoch pilotných multicentrických skúšaní s pacientmi s TIH.

Normalizácia korigovaného vápnika v sére bola rýchlejšia na 4. deň pri 8 mg kyseliny zoledrónovej a na 7. deň pri 4 mg a 8 mg kyseliny zoledrónovej. Pozorovala sa nasledujúca odpoveď na liečbu.

Tabuľka 5: Podiel pacientov s úplnou odpoveďou na liečbu podľa dní v zlúčených klinických skúšaniach TIH

	4. deň	7. deň	10. deň
Kyselina zoledrónová 4 mg (N = 86)	45,3 % (p = 0,104)	82,6 % (p = 0,005)*	88,4 % (p = 0,002)*
Kyselina zoledrónová 8 mg (N = 90)	55,6 % (p = 0,021)*	83,3 % (p = 0,010)*	86,7 % (p = 0,015)*
Pamidronát 90 mg (N = 99)	33,3 %	63,6 %	69,7 %
*Hodnoty p v porovnaní s pamidronátom			

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

V klinických skúšaniach s pacientmi s hyperkalciémiou vyvolanou nádorom (TIH) bol celkový profil bezpečnosti u všetkých troch skupín liečby (kyselina zoledrónová 4 mg a 8 mg a pamidronát 90 mg) podobný čo do typu a závažnosti.

Pediatrická populácia

Výsledky klinických skúšaní v liečbe závažnej osteogenesis imperfecta u detí a dospievajúcich vo veku od 1 do 17 rokov

Účinky intravenózne podávanej kyseliny zoledrónovej v liečbe detí a dospievajúcich (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 štúdii so 74 a 76 pacientmi v uvedených skupinách liečby. Liečba v štúdii 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 štúdii ukončili jeden rok liečby buď kyselinou zoledrónovou, alebo pamidronátom.

Primárnym koncovým ukazovateľom v tejto štúdii bola percentuálna zmena minerálnej denzity kostí (BMD) v lumbálnej chrbtici po 12 mesiacoch liečby oproti východiskovým hodnotám. Odhadované účinky liečby na BMD boli podobné, ale usporiadanie klinického skúšania nepostačovalo na preukázanie noninferiority účinnosti kyseliny zoledrónovej. Najmä účinnosť na incidenciu zlomenín alebo bolesť sa

jednoznačne nepreukázala. Zlomeniny dlhých kostí dolných končatín boli hlásené ako nežiaduce udalosti u približne 24 % (femur) a 14 % (tibia) pacientov so závažnou osteogenesis imperfecta liečených kyselinou zoledrónovou oproti 12 % a 5 % pacientov liečených pamidronátom, bez ohľadu na typ ochorenia a kauzalitu, ale celková incidencia zlomenín bola porovnateľná u pacientov liečených kyselinou zoledrónovou a pamidronátom: 43 % (32/74) oproti 41 % (31/76). Interpretáciu rizika zlomenín komplikuje skutočnosť, že zlomeniny sú ako súčasť priebehu ochorenia častou udalosťou u pacientov so závažnou osteogenesis imperfecta.

Typ nežiaducich reakcií, ktoré sa pozorovali u tejto populácie, 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 (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov).

Tabuľka 6: Nežiaduce reakcie pozorované u detí a dospievajúcich so závažnou osteogenesis imperfecta¹

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

¹ 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 kyselinu zoledrónovú s ohľadom na všetky vekové podskupiny detí a dospievajúcich 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 ± 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 ± 33 % klírnsu kreatinínu, ktorého priemerná hodnota bola 84 ± 29 ml/min (rozmedzie 22 – 143 ml/min) u 64 sledovaných pacientov s karcinómom. 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 s ťažkou insuficienciou obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min).

V *in vitro* štúdií vykazovala kyselina zoledrónová nízku afinitu ku krvinkám ľudskej krvi s priemernou hodnotou pomeru koncentrácií v krvi a plazme 0,59 pri rozsahu koncentrácií 30 ng/ml až 5000 ng/ml. Väzba na bielkoviny v plazme je nízka, neviazaná frakcia predstavuje 60 % pri 2 ng/ml až 77 % pri 2000 ng/ml kyseliny zoledrónovej.

Osobitné skupiny pacientov

Pediatrická populácia

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Akútna toxicita

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

Subchronická a chronická toxicita

Kyselina zoledrónová sa dobre znášala, keď sa podávala subkutánne potkanom a intravenózne psom v dávkach do 0,02 mg/kg denne počas 4 týždňov. Podávanie 0,001 mg/kg/deň subkutánne potkanom a 0,005 mg/kg intravenózne psom raz za 2 – 3 dni počas až 52 týždňov bolo tiež dobre tolerované.

Najčastejším nálezom v štúdiách pri opakovanom podávaní bolo zväčšenie primárnej trabekulárnej časti kosti v metafýzách dlhých kostí u rastúcich zvierat pri takmer všetkých dávkach, čo bol nález v súlade s farmakologickou antiresorpčnou účinnosťou látky.

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

Reprodukčná toxicita

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

Mutagenita a karcinogenita

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

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

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi, okrem tých, ktoré sú uvádzané v časti 6.6.
Tento liek sa nesmie miešať s infúznymi roztokmi obsahujúcimi vápnik alebo iné dvojmočné katióny, napr. Ringerovým roztokom s laktátom, a má sa podať ako jednorazový intravenózny roztok osobitnou infúznou súpravou.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Po rekonštitúcii a zriedení: Z mikrobiologického hľadiska sa má rekonštituovaný a 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 rekonštituovaného infúzneho roztoku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Kyselina zoledrónová Sandoz 4 mg/5 ml infúzny koncentrát sa dodáva v baleniach obsahujúcich 1, 4 alebo 10 injekčných liekoviek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

5 ml plastová injekčná liekovka z číreho bezfarebného cykloolefinového kopolyméru s brómbutylovou gumenou zátkou pokrytou fluórovaným polymérom a hliníkovým uzáverom s plastovým odnímateľným krytom.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

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

Ďalšie informácie o manipulácii s Kyselinou zoledrónovou Sandoz 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 Kyselinu zoledrónovú Sandoz do kanalizácie.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1000 Ľubľana
Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

87/0280/12-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 28. mája 2012

Dátum predĺženia registrácie: 6. apríla 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

07/2024