

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Zoledronic Acid Fresenius Kabi 4 mg/5 ml infúzny koncentrát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát (sterilný koncentrát).

Číry a bezfarebný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

- Predchádzanie príhodám súvisiacim so skeletom (patologické zlomeniny, kompresia miechy, ožarovanie alebo chirurgický zákrok na kosti alebo hyperkalcémia vyvolaná nádorom) u dospelých pacientov s pokročilými zhubnými nádormi postihujúcimi kosť.
- Liečba dospelých pacientov s hyperkalcémiou vyvolanou nádorom (TIH).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Zoledronic Acid Fresenius Kabi musia predpisovať a pacientom podávať len lekári so skúsenosťami s intravenóznym podávaním bisfosfonátov.

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

Dávkovanie

Prevenia príhod súvisiacich so skeletom u pacientov s pokročilými zhubnými nádormi postihujúcimi kosť

Dospelí a starší pacienti

Odporúčaná dávka pri prevencii príhod súvisiacich so skeletom u pacientov s pokročilými zhubnými nádormi postihujúcimi kosť je 4 mg kyseliny zoledrónovej každé 3 až 4 týždne.

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

Rozhodnutie liečiť pacientov s metastázami kosti pri prevencii príhod súvisiacich so skeletom má zohľadniť, že nástup účinku liečby je 2 – 3 mesiace.

Liečba TIH

Dospelí a starší pacienti

Odporúčaná dávka pri hyperkalciémii (sérová hladina vápnika korigovaná albumínom $\geq 12,0$ mg/dl alebo $3,0$ mmol/l) je jednorazová dávka 4 mg kyseliny zoledrónovej.

Porucha funkcie obličiek

TIH:

Liečba liekom Zoledronic Acid Fresenius Kabi u pacientov s TIH, ktorí majú tiež závažnú poruchu funkcie obličiek, sa má zvážiť len po zhodnotení rizík a prínosov liečby. V klinických skúšaniach boli pacienti s hladinou sérového kreatinínu > 400 $\mu\text{mol/l}$ alebo $> 4,5$ mg/dl vylúčení. U pacientov s TIH s hladinou sérového kreatinínu < 400 $\mu\text{mol/l}$ alebo $< 4,5$ mg/dl nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 4.4).

Prevenca príhod súvisiacich so skeletom u pacientov s pokročilými zhubnými nádormi postihujúcimi kosť:

Na začiatku liečby liekom Zoledronic Acid Fresenius Kabi sa u pacientov s mnohopočetným myelómom alebo metastatickými léziami kostí pri solídnych nádoroch sa má stanoviť kreatinín v sére a klírens kreatinínu (CLcr). CLcr sa vypočíta zo sérového kreatinínu pomocou Cockcroftovho-Gaultovho vzorca. Zoledronic Acid Fresenius Kabi sa neodporúča u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek prítomnou pred začiatkom liečby, ktorá je v tejto populácii definovaná ako CLcr < 30 ml/min. V klinických skúšaniach s kyselinou zoledrónovou boli pacienti s hladinou sérového kreatinínu > 265 $\mu\text{mol/l}$ alebo $> 3,0$ mg/dl vylúčení.

U pacientov s metastázami kosti prejavujúcimi sa miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek pred začiatkom liečby, ktorá je definovaná v tejto populácii ako CLcr $30 - 60$ ml/min, sa odporúča nasledujúca dávka lieku Zoledronic Acid Fresenius Kabi (pozri tiež časť 4.4):

Východiskový klírens kreatinínu (ml/min)	Odporúčaná dávka lieku Zoledronic Acid Fresenius Kabi*
> 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 $\cdot$ hod/l) (CLcr = 75 ml/min).

Predpokladá sa, že pri znížených dávkach u pacientov s poruchou funkcie obličiek sa dosiahne rovnaká AUC ako AUC, ktorá sa pozorovala u pacientov s klírensom kreatinínu 75 ml/min.

Po začiatku liečby sa pred každou dávkou lieku Zoledronic Acid Fresenius Kabi majú stanoviť hladiny sérového kreatinínu a liek sa nemá podať, ak sa funkcia obličiek zhoršila. V klinických skúšaniach sa zhoršenie funkcie obličiek definovalo nasledovne:

- U pacientov s normálnou východiskovou hladinou sérového kreatinínu ($< 1,4$ mg/dl alebo < 124 $\mu\text{mol/l}$) zvýšenie o $0,5$ mg/dl alebo 44 $\mu\text{mol/l}$;
- U pacientov s východiskovou hladinou sérového kreatinínu mimo normy ($> 1,4$ mg/dl alebo > 124 $\mu\text{mol/l}$), zvýšenie o $1,0$ mg/dl alebo 88 $\mu\text{mol/l}$.

V klinických skúšaniach sa pokračovalo v liečbe kyselinou zoledrónovou, len ak sa hladina kreatinínu vrátila na 10% východiskovej hodnoty (pozri časť 4.4). V liečbe liekom Zoledronic Acid Fresenius Kabi sa má pokračovať s rovnakou dávkou, aká sa podávala pred prerušením liečby.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť kyseliny zoledrónovej u detí vo veku 1 až 17 rokov neboli stanovené.

V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 5.1 a 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania pre dávkovanie.

Spôsob podania

Intravenózne použitie.

Infúzny koncentrát Zoledronic Acid Fresenius Kabi 4 mg/5 ml, ďalej zriedený v 100 ml (pozri časť 6.6), sa má podať formou jednorazovej intravenózne infúzie počas nie menej ako 20 minút.

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

Pokyny na prípravu znížených dávok lieku Zoledronic Acid Fresenius Kabi

Odoberte primeraný objem potrebného koncentrátu nasledovne:

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

Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

Odobraté množstvo koncentrátu sa musí ďalej nariediť so 100 ml sterilného 0,9 % m/V roztoku chloridu sodného alebo 5 % m/V roztoku glukózy. Dávka sa musí podať formou jednorazovej intravenózne infúzie počas nie menej ako 20 minút.

Koncentrát Zoledronic Acid Fresenius Kabi sa nesmie miešať s infúznymi roztokmi obsahujúcimi vápnik alebo iné dvojmočné kationy ako napr. Ringerov laktátový roztok a má sa podať formou jednorazového intravenózneho roztoku osobitnou infúznou súpravou.

Pred podaním a po podaní lieku Zoledronic Acid Fresenius Kabi musia byť pacienti dobre hydratovaní.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo, na 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 liečbou liekom Zoledronic Acid Fresenius Kabi musia byť pacienti vyšetrení, aby sa zabezpečilo, že sú dostatočne hydratovaní.

U pacientov s rizikom zlyhávania srdca sa má predísť nadmernej hydratácii.

Po začatí liečby liekom Zoledronic Acid Fresenius Kabi sa majú pozorne sledovať štandardné metabolické parametre súvisiace s hyperkalciémiou ako napr. sérové hladiny vápnika, fosfátu a horčíka. Ak sa objaví hypokalciémia, hypofosfatémia alebo hypomagneziémia, môže byť potrebná krátkodobá doplnková liečba. U pacientov s neliečenou hyperkalciémiou sa vo všeobecnosti vyskytuje určitý stupeň poruchy funkcie obličiek, preto sa má zväziť pozorné sledovanie funkcie obličiek.

Na liečbu osteoporózy a Pagetovej choroby kostí sú dostupné iné lieky obsahujúce kyselinu zoledronovú ako liečivo. Pacienti, ktorí sa liečia liekom Zoledronic Acid Fresenius Kabi sa nemajú súbežne liečiť inými liekmi obsahujúcimi kyselinu zoledronovú alebo akýkoľvek iný bisfosfonát, pretože účinky kombinácie týchto liečiv nie sú známe.

Insuficiencia obličiek

Pacienti s TIH a dôkazy zhoršenia funkcie obličiek sa majú náležite vyšetriť so zvážením, či možný prínos liečby Zoledronic Acid Fresenius Kabi prevažuje nad možným rizikom.

Rozhodnutie liečiť pacientov s metastázami kosti pri prevencii príhod súvisiacich so skeletom má zohľadniť, že nástup účinku liečby je 2 – 3 mesiace.

Kyselina zoledrónová používaná tak, ako je uvedené v častiach 4.1 a 4.2 sa spája s hláseniami poruchy funkcie obličiek. Faktory, ktoré môžu zvýšiť možnosť zhoršenia funkcie obličiek zahŕňajú dehydratáciu, už existujúcu poruchu funkcie obličiek, viaceré liečebné cykly Zoledronic Acid Fresenius Kabi a iných bisfosfonátov ako aj použitie iných liekov s nefrotoxickým účinkom. Vznik poškodenia obličiek v súvislosti s kyselinou zoledrónovou sa potenciálne spája s vysokými maximálnymi plazmatickými koncentráciami, ktoré zvyšujú intracelulárnu koncentráciu kyseliny zoledrónovej a zvyšujú riziko celulórneho poškodenia. Zatiaľ čo pri 4 mg dávke kyseliny zoledrónovej podanej počas 20 minút sa riziko zníži, zhoršenie funkcie obličiek sa stále môže objaviť. Zhoršenie funkcie obličiek, vyústenie do zlyhania obličiek a dialýzy sa hlásilo u pacientov po úvodnej dávke alebo jednorazovej dávke 4 mg kyseliny zoledrónovej. U niektorých pacientov sa pri dlhodobom podávaní kyseliny zoledrónovej v odporúčaných dávkach na predchádzanie príhod súvisiacich so skeletom objavujú aj zvýšenia sérových hladín kreatinínu, hoci menej často.

U pacientov sa pred každou dávkou lieku Zoledronic Acid Fresenius Kabi majú stanoviť sérové hladiny kreatinínu. Po začatí liečby sa u pacientov s metastázami kosti s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek odporúčajú nižšie dávky lieku Zoledronic Acid Fresenius Kabi.

U pacientov, u ktorých sa objaví dôkaz zhoršenia funkcie obličiek počas liečby sa nemá podať Zoledronic Acid Fresenius Kabi. Zoledronic Acid Fresenius Kabi sa má opätovne podať len, ak sa hladina kreatinínu vrátila na 10 % východiskovej hodnoty.

Liečba liekom Zoledronic Acid Fresenius Kabi sa má opätovne začať s rovnakou dávkou ako pred prerušením liečby.

Z pohľadu možného vplyvu kyseliny zoledrónovej na funkciu obličiek, nedostatok klinických údajov o bezpečnosti u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek na začiatku liečby (v klinických skúšaní definovaná ako hladina sérového kreatinínu $\geq 400 \mu\text{mol/l}$ 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 kostí, v uvedenom poradí) a len obmedzené farmakokinetické údaje u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek na začiatku liečby (klírens kreatinínu $< 30 \text{ ml/min}$), sa použitie lieku Zoledronic Acid Fresenius Kabi neodporúča u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek.

Insuficiencia pečene

Keďže u pacientov so závažnou insuficienciou pečene sú dostupné len obmedzené klinické údaje, nie je možné poskytnúť žiadne osobitné odporúčania pre túto skupinu pacientov.

Osteonekróza

Osteonekróza čeľuste

Osteonekróza čeľuste (ONJ) sa u pacientov, ktorí dostávali Zoledronic Acid Fresenius Kabi v klinických skúšaní a po uvedení lieku na trh hlásila menej často.

Začiatok liečby alebo nového cyklu liečby sa má odložiť u pacientov s nezahojenými otvorenými léziami mäkkého tkaniva v ústach, s výnimkou naliehavých lekárskeho situácií.

Prehliadka chrupu s vhodnými preventívnymi dentálnymi zákrokmi a posúdenie 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 podania (vyššie riziko pri parenterálnom podaní) a kumulatívna dávka bisfosfonátu.
- Rakovina, sprievodné choroby (napr. anémia, koagulopatie, infekcie), fajčenie.
- Súbežná liečba: chemoterapia, inhibítory angiogenézy (pozri časť 4.5), rádioterapia krku a hlavy, kortikosteroidy.
- Choroba zubov v anamnéze, nedostatočná hygiena ústnej dutiny, ochorenie periodontu, invazívne dentálne zákroky (napr. extrakcie zubov) a zle priliehajúce zubné protézy.

Všetkým pacientom sa má odporučiť, aby počas liečby liekom Zoledronic Acid Fresenius Kabi udržiavali náležitú hygienu ústnej dutiny, chodili na pravidelné prehliadky chrupu a okamžite hlásili

akékoľvek symptómy týkajúce sa úst, napr. kývanie 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 sa počas liečby bisfosfonátom vyvinie osteonekróza čeľuste. Nie sú dostupné údaje, ktoré by ukázali, či prerušenie liečby bisfosfonátom znižuje riziko osteonekrózy čeľuste u pacientov, ktorí potrebujú podstúpiť 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 odborník 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 lokálne rizikové faktory, ako je infekcia alebo trauma. Možnosť osteonekrózy vonkajšieho zvukovodu treba zvážiť u pacientov liečených bisfosfonátmi, 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 liečenými Zoledronic Acid Fresenius Kabi .

Bolesť svalov a kostí

Počas skúsenosti po uvedení lieku na trh sa u pacientov, ktorí dostávali kyselinu zoledrónovú tak, ako je uvedené v časti 4.1 a 4.2, hlásila silná a zriedkavo obmedzujúca bolesť kostí, kĺbov a/alebo svalov. Takéto hlásenia však neboli časté. Čas od začiatku liečby po nástup príznakov sa rôznil od jedného dňa do niekoľkých mesiacov. U väčšiny pacientov sa príznaky zmiernili po skončení liečby. Obnovenie liečby kyselinou zoledrónovou alebo iným bisfosfonátom viedlo v podskupine pacientov k opätovnému výskytu príznakov.

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 suprakondylárnu 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 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.

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

Hypokalcémia

U pacientov liečených kyselinou zoledrónovou sa zaznamenala hypokalcémia. Popri prípadoch závažnej hypokalcémie sa sekundárne zaznamenali srdcové arytmie a neurologické nežiaduce udalosti (vrátane kŕčov, hypestézie a tetanie). Zaznamenali sa prípady závažnej hypokalcémie vyžadujúcej hospitalizáciu. V niektorých prípadoch sa môže vyskytnúť život ohrozujúca

hypokalcémia (pozri časť 4.8). Pri podávaní lieku Zoledronic Acid Fresenius Kabi spolu s liekmi, ktoré spôsobujú hypokalcémiu, sa z dôvodu možných synergických účinkov končiacich vážnou hypokalcémiou odporúča opatrnosť (pozri časť 4.5). Pred začatím liečby liekom Zoledronic Acid Fresenius Kabi sa má stanoviť vápnik v sére a musí sa upraviť hypokalcémia. Pacientom sa má adekvátne dopĺňať vápnik a vitamín D.

4.5 Liekové a iné interakcie

V klinických skúšaníach sa kyselina zoledrónová použitá tak, ako je uvedené v časti 4.1 a 4.2, podávala súbežne s bežne používanými protinádorovými látkami, diuretikami, antibiotikami a analgetikami bez toho, aby sa vyskytli klinicky zjavné interakcie. Kyselina zoledrónová sa *in vitro* neviaže vo významnej miere na plazmatické bielkoviny a neinhibuje ľudské enzýmy P450 (pozri časť 5.2), ale žiadne formálne klinické interakčné skúšania sa nevykonali.

Opatrnosť sa odporúča pri súbežnom podávaní bisfosfonátov s aminoglykozidmi, kalcitonínom alebo kľúčkovými diuretikami, pretože tieto liečivá môžu mať aditívny účinok, čo má za následok nižšiu sérovú hladinu vápnika počas dlhších období, ako sa požaduje (pozri časť 4.4).

Pri použití lieku Zoledronic Acid s inými potenciálne nefrotoxickými liekmi je nutná opatrnosť. Počas liečby sa má pozornosť venovať aj možnému vzniku hypomagneziémie.

U pacientov s mnohopočetným myelómom sa môže zvýšiť riziko poruchy funkcie obličiek pri používaní lieku Zoledronic Acid Fresenius Kabi v kombinácii s talidomidom.

Opatrnosť sa odporúča pri podávaní Zoledronic Acid Fresenius Kabi súbežne s liekmi s antiangiogénnym účinkom z dôvodu hlásení o zvýšenom výskyte ONJ u pacientov liečených súbežne týmito liekmi.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii nie sú žiadne dostatočné údaje o použití kyseliny zoledrónovej u gravidných žien. Štúdie reprodukčnej toxicity kyseliny zoledrónovej na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Možné riziko pre ľudí nie je známe. Zoledronic Acid Fresenius Kabi 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. Zoledronic Acid Fresenius Kabi je u dojčiacich žien kontraindikovaný (pozri časť 4.3).

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nežiaduce reakcie ako napr. závrat a somnolencia môžu mať vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, preto je potrebná opatrnosť pri používaní lieku Zoledronic Acid Fresenius Kabi počas vedenia vozidiel a obsluhy strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Do troch dní po podaní kyseliny zoledrónovej tak, ako je uvedené v časti 4.1 a 4.2, sa často hlásila reakcia akútnej fázy s príznakmi, ktoré zahŕňali bolesť kostí, horúčku, únavu, bolesť kĺbov, bolesť svalov, zimnicu a artritídu s následným opuchom kĺbov, tieto príznaky 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, hypokalcémia, , fibrilácia predsiení, anafylaxia, intersticiálna choroba pľúc. Frekvencia každého z týchto identifikovaných rizík je uvedená v tabuľke 1.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledujúce nežiaduce reakcie uvedené v tabuľke 1 sa zozbierali z klinických skúšaní a hlásení po uvedení lieku na trh po prevažne dlhodobej liečbe 4 mg kyseliny zoledrónovej:

Tabuľka 1

Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa frekvencie, najčastejšie ako prvé, s použitím nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov).

Poruchy krvi a lymfatického systému	
Časté:	anémia
Menej časté:	trombocytopénia, leukopénia
Zriedkavé:	pancytopénia
Poruchy imunitného systému	
Menej časté:	reakcia z precitlivenosti
Zriedkavé:	angioedém
Psychické poruchy	
Menej časté:	úzkosť, porucha spánku
Zriedkavé:	zmätenosť
Poruchy nervového systému	
Časté:	bolesť hlavy
Menej časté:	závrat, parestézia, dysgeúzia, hypestézia, hyperestézia, tremor, somnolencia
Veľmi zriedkavé:	kŕče, hypestézia a tetánia (sekundárne pri hypokalcémii)
Poruchy oka	
Časté:	konjunktivitída
Menej časté:	rozmazané videnie, skleritída a zápal orbity
Zriedkavé:	uveitída
Veľmi zriedkavé:	episkleritída
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Menej časté:	hypertenzia, hypotenzia, fibrilácia predsiení, hypotenzia vedúca k synkope alebo kolapsu cirkulácie
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:	pruritus, vyrážka (vrátane erytematóznej a makulárnej vyrážky), zvýšené potenie
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva Časté:	bolesť kosti, bolesť svalov, artralgia, bolesť postihujúca celé telo
Menej časté:	svalové kŕče, 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:	porucha funkcie obličiek
Menej časté:	akútne zlyhanie obličiek, hematúria, proteinúria
Zriedkavé:	získaný Fanconiho syndróm
Neznáme:	tubulointerstiálna nefritída
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania Časté:	horúčka, syndróm podobný chrípke (zahŕňajúci únavu, zimnicu, nevoľnosť a návaly tepla)
Menej časté:	asténia, periférny edém, reakcie v mieste podania injekcie (zahŕňajúce bolesť, podráždenosť, opuch, induráciu), bolesť na hrudi, zvýšenie telesnej hmotnosti, anafylaktická reakcia/šok, urtikária
Zriedkavé:	artritída a opuch kĺbov ako symptómy reakcie akútnej fázy
Laboratórne a funkčné vyšetrenia Veľmi časté:	hypofosfatémia
Časté:	zvýšená hladina kreatinínu a močoviny v krvi, hypokalcémia
Menej časté:	hypomagneziémia, hypokaliémia
Zriedkavé:	hyperkaliémia, hypernatriémia

Opis vybraných nežiaducich reakciíPorucha funkcie obličiek

Kyselina zoledrónová použitá tak, ako je uvedené v častiach 4.1 a 4.2 sa dávala do súvislosti s hláseniami poruchy funkcie obličiek. V súhrnnej analýze údajov o bezpečnosti z registrovaných klinických skúšaní prevencie príhod súvisiacich so skeletom u pacientov s pokročilými zhubnými nádormi postihujúcimi kosť bola frekvencia očakávaných nežiaducich udalostí poruchy funkcie obličiek, pri ktorých bolo podozrenie na súvislosť s kyselinou zoledrónovou (nežiaduce reakcie) nasledovná: mnohopočetný myelóm (3,2 %), karcinóm prostaty (3,1 %), karcinóm prsníka (4,3 %), nádory pľúc a iné solídne nádory (3,2 %). Faktory, ktoré môžu zvýšiť možnosť zhoršenia funkcie obličiek zahŕňajú dehydratáciu, už prítomnú poruchu funkcie obličiek, viaceré cykly podávania kyseliny zoledrónovej alebo iných bisfosfonátov, ako aj súbežné používanie nefrotoxických liekov alebo podanie infúzie za kratší čas, než sa v súčasnosti odporúča. Zhoršenie funkcie obličiek progredujúce do zlyhania obličiek a dialýzy sa hlásilo u pacientov po úvodnej dávke alebo po jednorazovej dávke 4 mg kyseliny zoledrónovej (pozri časť 4.4).

Osteonekróza čeľuste

Prevažne u pacientov s rakovinou liečených liekmi inhibujúcimi resorpciu kosti, ako je Zoledronic Acid Fresenius Kabi (pozri časť 4.4), sa hlásili prípady osteonekrózy čeľuste. Mnohí z týchto

pacientov boli taktiež liečení chemoterapiou a kortikosteroidmi a mali príznaky lokálnej infekcie vrátane osteomyelitídy a väčšina hlásení sa týka pacientov s rakovinou po extrakcii zubov alebo iných dentálnych chirurgických zákrokoch.

Fibrilácia predsieni

V jednom 3-ročnom randomizovanom, dvojito zaslepenom, kontrolovanom klinickom skúšaní, v ktorom sa hodnotila účinnosť a bezpečnosť 5 mg kyseliny zoledrónovej podávanej raz ročne oproti placebo v liečbe postmenopauzálnnej osteoporózy (PMO), bola celková incidencia fibrilácie predsieni 2,5 % (96 z 3 862) u pacientok, ktoré dostávali 5 mg kyseliny zoledrónovej a 1,9 % (75 z 3 852) u pacientok, ktoré dostávali placebo. Miera výskytu závažných nežiaducich udalostí fibrilácie predsieni bola 1,3 % (51 z 3 862) u pacientok, ktoré dostávali 5 mg kyseliny zoledrónovej a 0,6 % (22 z 3 852) u pacientok, ktoré dostávali placebo. Nerovnováha pozorovaná v tomto klinickom skúšaní sa nepozorovala v iných skúšaniach s kyselinou zoledrónovou vrátane skúšaní 4 mg kyseliny zoledrónovej každé 3 – 4 týždne u onkologických pacientov. Mechanizmus, ktorý spôsobil zvýšenie incidenciu fibrilácie predsieni v tomto jedinom klinickom skúšaní, nie je známy.

Reakcia akútnej fázy

Táto nežiaduca reakcia lieku pozostáva zo skupiny príznakov, ktoré zahŕňajú horúčku, bolesť svalov, bolesť hlavy, bolesť končatín, nauzeu, vracanie, hnačku, bolesť kĺbov a artritída s následným opuchom kĺbov. Čas ich nástupu je ≤ 3 dni po infúzii kyseliny zoledrónovej (pri použití, ktoré je uvedené v časti.2) a táto reakcia sa tiež označuje ako príznaky „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, hypestézie a tetánie (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

Klinické skúsenosti s akútnym predávkovaním kyselinou zoledrónovou sú obmedzené. Hlásilo sa chybné podanie dávky až do 48 mg kyseliny zoledrónovej. Pacientov, ktorí dostali vyššie ako odporúčané dávky (pozri časť 4.2), je potrebné starostlivo sledovať, pretože sa pozorovala porucha funkcie obličiek (vrátane zlyhania obličiek) a poruchy sérových elektrolytov (vrátane vápnika, fosforu a horčíka). V prípade hypokalcémie sa majú podať infúzie glukonanu vápenatého, ak je to klinicky indikované.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Liečivá ovplyvňujúce stavbu a mineralizáciu kostí, bisfosfonáty, ATC kód: M05BA08

Kyselina zoledrónová patrí do skupiny bisfosfonátov a pôsobí primárne na kosť. Je inhibítorom resorpcie kosti, spôsobenej osteoklastami.

Selektívny účinok bisfosfonátov na kosť je založený na ich vysokej afinite k mineralizovanej kosti, ale presný mechanizmus na molekulárnej úrovni, ktorý vedie k inhibícii aktivity osteoklastov, zatiaľ nie je jasný. V dlhodobých skúšaniach na zvieratách kyselina zoledrónová tlmí resorpciu kosti bez nepriaznivého ovplyvnenia tvorby, mineralizácie alebo mechanických vlastností kosti.

Okrem toho, že je kyselina zoledrónová silným inhibítorom resorpcie kosti, má aj viaceré protinádorové vlastnosti, ktoré by mohli prispievať k jej celkovej účinnosti pri liečbe metastázujúceho ochorenia kosti. V predklinických skúšaniach sa preukázali nasledujúce vlastnosti:

- *In vivo*: inhibícia resorpcie kosti 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 pokročilými zhubnými nádormi postihujúcimi kosť

Prvé randomizované, dvojito zaslepené klinické skúšanie kontrolované placebom porovnávalo 4 mg kyseliny zoledrónovej s placebom pri prevencii príhod súvisiacich so skeletom (SRE) u pacientov s rakovinou prostaty. Kyselina zoledrónová v dávke 4 mg významne znížila podiel pacientov, u ktorých sa objavila aspoň jedna SRE, predĺžila medián času do výskytu 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 zahŕňajúcom solídne nádory okrem rakoviny prsníka alebo prostaty, kyselina zoledrónová v dávke 4 mg významne znížila podiel pacientov s SRE, predĺžila medián času do výskytu prvej SRE o > 2 mesiace a znížila mieru morbiditu skeletu. Analýza viacpočetných príhod preukázala zníženie rizika vzniku SRE v skupine 4 mg kyseliny zoledrónovej o 30,7 % v porovnaní s placebom. Výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke 3.

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

	<u>Akakoľvek SRE (+TIH)</u>		<u>Zlomeniny*</u>		<u>Liečba ožarovaním kosti</u>	
	4 mg kyseliny zoledrónovej	Placebo	4 mg kyseliny zoledrónovej	Placebo	4 mg kyseliny zoledrónovej	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 výskytu 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 (solídne nádory iné ako rakovina prsníka alebo prostaty)

	<u>Akákoľvek SRE (+TIH)</u>		<u>Zlomeniny*</u>		<u>Liečba ožarovaním kosti</u>	
	4 mg kyseliny zoledrónovej	Placebo	4 mg kyseliny zoledrónovej	Placebo	4 mg kyseliny zoledrónovej	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 výskytu 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 porovnávali 4 mg kyseliny zoledrónovej alebo 90 mg pamidronátu každé 3 až 4 týždne u pacientov s mnohopočetným myelómom alebo rakovinou prsníka a minimálne jednou léziou kosti. Výsledky preukázali, že kyselina zoledrónová v dávke 4 mg vykazuje účinnosť porovnateľnú s 90 mg pamidronátu pri prevencii SRE. Analýza viacpočetných príhod ukázala významné zníženie rizika vzniku SRE o 16 % u pacientov liečených 4 mg kyseliny zoledrónovej v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali pamidronát. Výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke 4.

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

	<u>Akákoľvek SRE (+TIH)</u>		<u>Zlomeniny*</u>		<u>Liečba ožarovaním kosti</u>	
	4 mg kyseliny zoledrónovej	Pam 90 mg	4 mg kyseliny zoledrónovej	Pam 90 mg	4 mg kyseliny zoledrónovej	Pam 90 mg
N	561	555	561	555	561	555

Podiel pacientov s SRE (%)	48	52	37	39	19	24
Hodnota p	0,198		0,653		0,037	
Medián času do výskytu SRE (dni)	376	356	NR	714	NR	NR
Hodnota p	0,151		0,672		0,026	
Miera morbidity skeletu	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
Hodnota p	0,084		0,614		0,015	
Zníženie rizika utrpieť viacpočetné príhody** (%)	16	-	NA	NA	NA	NA
Hodnota p	0,030		NA		NA	

* Zahŕňa zlomeniny stavcov a iné zlomeniny

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

NR nedosiahol sa

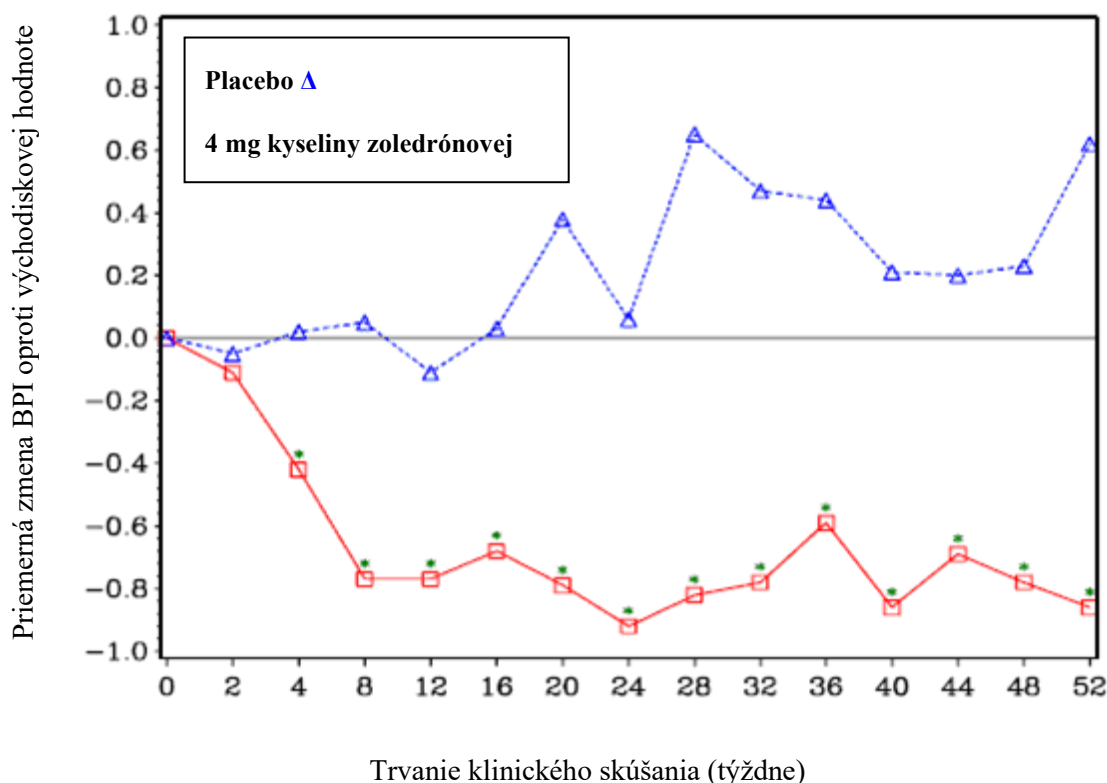
NA neaplikovateľné

Kyselina zoledrónová v dávke 4 mg sa skúmala aj v dvojito zaslepenom, randomizovanom klinickom skúšaní kontrolovanom placebom u 228 pacientok s preukázanými metastázami do kosti pri rakovine prsníka, v ktorom sa hodnotil 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.

Miera výskytu SRE (príhody/osoba rok) bola 0,628 pri kyseline zoledrónovej a 1,096 pri placebe. Podiel pacientok s minimálne jednou SRE (okrem hyperkalciémie) bol 29,8% v skupine liečenej kyselinou zoledrónovou oproti 49,6% v skupine s placebom ($p = 0,003$). Medián času do vzniku prvej SRE sa v liečebnej skupine s 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 liečby (4 mg kyseliny zoledrónovej oproti placebo)



Výsledky klinických skúšaní pri liečbe TIH

Klinické skúšania hyperkalciémie vyvolanej nádorom (TIH) preukázali, že pre účinok kyseliny zoledrónovej je charakteristický pokles sérovej hladiny vápnika a pokles vylučovania vápnika močom. V klinických skúšaní fázy I na zistenie dávky sa u pacientov s miernou až stredne závažnou hyperkalciémiou vyvolanou nádorom (TIH) skúšali účinné dávky v rozmedzí približne 1,2 – 2,5 mg.

Na zhodnotenie 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 korigovanej sérovej hladiny vápnika bola rýchlejšia na 4. deň pri 8 mg kyseliny zoledrónovej a na 7. deň pri 4 mg a 8 mg kyseliny zoledrónovej. Pozorovali sa nasledujúce miery odpovede na liečbu:

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

	4. deň	7. deň	10. deň
4 mg kyseliny zoledrónovej (N = 86)	45,3 % (p = 0,104)	82,6 % (p = 0,005)*	88,4 % (p = 0,002)*
8 mg kyseliny zoledrónovej (N = 90)	55,6 % (p = 0,021)*	83,3 % (p = 0,010)*	86,7 % (p = 0,015)*
90 mg pamidronátu (N=99)	33,3 %	63,6 %	69,7 %

* Hodnoty p v porovnaní s pamidronátom.

Medián času do dosiahnutia normokalciémie bol 4 dni. Medián času do relapsu (opätovné zvýšenie sérovej hladiny vápnika korigovaného podľa albumínu na $\geq 2,9$ mmol/l) bol 30 až 40 dní u pacientov liečených kyselinou zoledrónovou oproti 17 dňom u pacientov liečených 90 mg pamidronátu (hodnoty p: 0,001 pre 4 mg a 0,007 pre 8 mg kyseliny zoledrónovej). Medzi oboma dávkami kyseliny zoledrónovej neboli štatisticky významné rozdiely.

V klinických skúšaníach bolo 69 pacientov s relapsom alebo bez odpovede na začiatočnú liečbu (4 mg, 8 mg kyseliny zoledrónovej alebo 90 mg pamidronátu) opäť liečených 8 mg kyseliny zoledrónovej. Podiel takýchto pacientov, u ktorých sa dosiahla odpoveď, bol približne 52 %. Pretože sa títo pacienti liečili len dávkou 8 mg, nie sú k dispozícii žiadne údaje, ktoré by umožnili porovnanie s dávkou 4 mg kyseliny zoledrónovej.

V klinických skúšaníach s pacientmi s hyperkalciémiou vyvolanou nádorom (TIH) bol celkový profil bezpečnosti u všetkých troch skupín liečby (4 mg a 8 mg kyseliny zoledrónovej a 90 mg pamidronátu) podobný čo do typu a závažnosti.

Pediatrická populácia

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

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

Primárnym cieľovým ukazovateľom v tomto skúšaní bola percentuálna zmena minerálnej denzity kosti (BMD) v lumbálnej časti chrbtice po 12 mesiacoch liečby oproti východiskovým hodnotám. Odhadované účinky liečby na BMD boli podobné, ale usporiadanie klinického skúšania nepostačovalo na preukázanie noninferiority účinnosti kyseliny zoledrónovej. Najmä účinnosť na incidencia zlomenín alebo bolesť sa jednoznačne nepreukázala. Zlomeniny dlhých kostí dolných končatín boli hlásené ako nežiaduce udalosti u približne 24 % (femur) a 14 % (tíbia) pacientov so závažnou osteogenesis imperfecta liečených kyselinou zoledrónovou oproti 12 % a 5 % pacientov liečených pamidronátom, bez ohľadu na typ ochorenia a kauzalitu, ale celková incidencia zlomenín bola porovnateľná u pacientov liečených kyselinou zoledrónovou a pamidronátom: 43 % (32/74) oproti 41 % (31/76). Interpretáciu rizika zlomenín komplikuje skutočnosť, že zlomeniny sú ako súčasť priebehu ochorenia častou udalosťou u pacientov so závažnou osteogenesis imperfecta.

Typ nežiaducich reakcií, ktoré sa pozorovali v tejto populácii, bol podobný, ako sa predtým zaznamenal u dospelých s pokročilými zhubnými nádormi postihujúcimi kosť (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 (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov).

Tabuľka 6: Nežiaduce reakcie pozorované u pediatrických pacientov 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 v končatinách, bolesť kĺbov, bolesť svalov a kostí
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania Veľmi časté:	pyrexia, únava
Časté:	reakcie akútnej fázy, bolesť
Laboratórne a funkčné vyšetrenia Veľmi časté:	hypokalcémia
Časté:	hypofosfatémia

¹ Nežiaduce udalosti vyskytujúce sa s frekvenciou < 5 % boli medicínsky vyhodnotené a preukázalo sa, že tieto prípady zodpovedajú stanovenému bezpečnostnému profilu kyseliny zoledrónovej ako je uvedené v častiach 4.1 a 4.2 (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 pri ďalších infúziách znižovali.

Európska lieková agentúra udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií pre kyselinu zoledrónovú vo všetkých vekových podskupinách detí a dospievajúcich v liečbe hyperkalcémie vyvolanej nádorom a v prevencii príhod súvisiacich so skeletom u pacientov s postihnutím kostí pri pokročilých malignitách (pre informácie o použití u detí a dospievajúcich, 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 kosti, 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 kosti. 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. Pri dobe infúzie 20 minút sú prijateľné plazmatické koncentrácie bez zvýšeného rizika renálnej toxicity.

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

Nie sú dostupné žiadne farmakokinetické údaje o kyseline zoledrónovej u pacientov s hyperkalcémiou alebo u pacientov s insuficienciou pečene. Kyselina zoledrónová *in vitro* neinhibuje ľudské enzýmy P450, 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 renálnym klírensom kyseliny zoledrónovej a klírensom kreatinínu predstavoval renálny klírens 75 ± 33 % klírensu kreatinínu, ktorého priemerná hodnota bola 84 ± 29 ml/min (rozmedzie 22 – 143 ml/min) u 64 sledovaných pacientov s karcinómami. Analýza v tejto skupine ukázala, že u pacienta s klírensom kreatinínu 20 ml/min (závažné poškodenie funkcie obličiek) alebo 50 ml/min (stredne závažné poškodenie) bude zodpovedajúci predpokladaný klírens kyseliny zoledrónovej 37 % alebo 72 % hodnoty u pacienta, ktorý má klírens kreatinínu 84 ml/min. Sú dostupné len obmedzené farmakokinetické údaje o pacientoch so závažnou insuficienciou obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min).

V *in vitro* štúdií vykazovala kyselina zoledrónová nízku afinitu k bunkovým zložkám ľudskej krvi s priemerom pomeru koncentrácií v krvi k plazme 0,59 pri rozsahu koncentrácií 30 ng/ml až 5 000 ng/ml. Väzba na plazmatické bielkoviny je nízka, s neviazanou frakciou v rozsahu od 60 % pri 2 ng/ml do 77 % pri 2 000 ng/ml kyseliny zoledrónovej.

Osobitné skupiny pacientov

Pediatrickí pacienti

Obmedzené farmakokinetické údaje u detí so závažnou osteogenesis imperfecta naznačujú, že farmakokinetika kyseliny zoledrónovej u detí vo veku 3 až 17 rokov je podobná ako u dospelých pri podobnej hladine 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 jednorazová intravenózna dávka bez letálneho účinku bola 10 mg/kg telesnej hmotnosti u myši a 0,6 mg/kg u potkanov.

Subchronická a chronická toxicita

Kyselina zoledrónová bola dobre tolerovaná, keď sa subkutánne podávala 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 iniektu.

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
Trinátriumcitrát
Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Aby sa predišlo možným inkompatibilitám, koncentrát Zoledronic Acid Fresenius Kabi sa má riediť 0,9 % m/V roztokom chloridu sodného alebo 5 % m/V roztokom glukózy.

Tento liek sa nesmie miešať s infúznymi roztokmi obsahujúcimi vápnik alebo iné dvojmocné katióny ako napr. Ringerov laktátový roztok a má sa podať formou jednorazového intravenózneho roztoku osobitnou infúznou súpravou.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Po nariadení: Chemická a fyzikálna stabilita bola preukázaná počas 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C. Z mikrobiologického hľadiska sa má nariadený roztok použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za dĺžku a podmienky uchovávania pred použitím je zodpovedný používateľ a za normálnych okolností nemá presiahnuť 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C. Roztok uchovávaný v chladničke sa má pred podaním zohriať na izbovú teplotu.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Podmienky na uchovávanie pripraveného lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Plastová injekčná liekovka vyrobená z bezfarebného polypropylénu s brómbutylovou gumovou zátkou a hliníkovým viečkom a s plastovým flip-off uzáverom.

Balenie obsahuje 1, 4 alebo 10 injekčných liekoviek.

Na trh musia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pred podaním sa 5 ml koncentráту z jednej injekčnej liekovky alebo objem koncentrátu odobratý podľa potreby má ďalej nariediť so 100 ml infúzneho roztoku bez obsahu vápnika (0,9 % m/V roztok chloridu sodného alebo 5 % m/V roztok glukózy).

Štúdie so sklenenými fľaštičkami, ako aj s mnohými inými druhmi obalov vyrobených z polyvinylchloridu, polyetylénu a polypropylénu (naplnených 0,9 % m/V roztokom chloridu sodného alebo 5 % m/V roztokom glukózy) nepreukázali inkompatibilitu s liekom Zoledronic Acid Fresenius Kabi.

Ďalšie informácie o zaobchádzaní s liekom Zoledronic Acid Fresenius Kabi vrátane pokynov na prípravu znížených dávok sa uvádzajú v časti 4.2.

Počas prípravy infúzie sa musia dodržiavať aseptické postupy. Len na jednorazové použitie.

Použiť sa má len číry roztok bez viditeľných častíc a bez zafarbenia.

Zdravotníckym pracovníkom sa odporúča, aby nelikvidovali nespotrebovaný Zoledronic Acid Fresenius Kabi odpadovou vodou alebo domovým odpadom.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Fresenius Kabi s.r.o., Na strži 1702/65, Nusle, 140 00 Praha 4, Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

87/0494/12-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 22. novembra 2012

Dátum posledného predĺženia registrácie: 19. júla 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2025